

УДК 618.3:616.12-008.331.1:616-092.6-08-039.71

Ю.В. Давидова<sup>1</sup>, А.Ю. Лиманська<sup>1,2</sup>

## Корекція функції ендотелію — нова ціль профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із серцево-судинною патологією

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової» НАМН України, м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 7-12; doi 10.15574/PP.2023.94.7

**For citation:** Davydova IuV, Lymanska Ayu. (2023). Correction of the function of the endothelium is a new goal of prevention and treatment of arterial hypertension in patients with cardiovascular pathology. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 7-12. doi: 10.15574/PP.2023.94.7.

**Мета** — визначити у вагітних з артеріальною гіпертензією динаміку показників прогеніторів ендотеліоцитів (EPC) та асиметричного диметиларгініну (ADMA) як маркерів ефективності корекції ендотеліальної дисфункції на тлі терапії L-аргініном (Тівортін, виробництва «Юрія-фарм»).

**Матеріали та методи.** Досліджуваних вагітних поділено на дві групи: жінки з артеріальною гіпертензією в терміні 12–15 тижнів вагітності (n=29) та з вродженими не оперованими вадами серця в терміні 12–14 тижнів вагітності (n=21). Контрольну групу становили 40 здорових вагітних. Обстеження проведено до початку перорального застосування L-аргініну (Тівортін аспартату) та через 7–8 тижнів після початку терапії. Тівортін аспартат призначали перорально по 1 мірна ложка 5 разів на добу впродовж 6 тижнів.

Дослідження рівня EPC (фенотип CD45+/CD34+ периферичної крові) виконано методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва «Beckman Coulter Inc.». Результати представлено у відсотках EPC від загальної кількості лейкоцитів, а також в абсолютних величинах — кількості клітин на 1 мл крові в абсолютних величинах. Рівень ADMA в плазмі визначено шляхом непрямой імуноферментної методики із застосуванням тест-системи «ADMA ELISA» (виробник «Immunodiagnostik AG», Німеччина). Референтними величинами для вагітних прийнято 0,26–0,60 мкмоль/л.

**Результати.** Після проведеного лікування L-аргініном (Тівортін) зменшився показник ADMA порівняно з висхідними даними в досліджуваних групах вагітних. Так, у вагітних з артеріальною гіпертензією показник ADMA зменшився майже на 15%, що є маркером поліпшення ендотеліальної функції. Така сама динаміка спостерігалася і в групі жінок із вродженими вадами серця. В обох досліджуваних групах вагітних кількість EPC збільшилася майже на 10% після додавання L-аргініну (Тівортін) до комплексу лікування. Відмічалася позитивна кореляція між зменшенням середнього рівня систолічного артеріального тиску, збільшенням кількості EPC і зменшенням показника ADMA після комплексного лікування. Дослідження довели наявність прямої кореляції ( $r=0,75$ ) між рівнем артеріального тиску та кількістю EPC та зворотну кореляцію ( $r=-0,68$ ) між рівнем артеріального тиску та показником ADMA. Зниження рівня артеріального тиску під час лікування супроводжувалося поліпшенням функції ендотелію, а саме — збільшенням кількості EPC переважно за рахунок вазодилатуючого потенціалу ендотелію. Також спостерігалася зменшення показника ADMA на тлі зниження рівня систолічного артеріального тиску під час лікування.

**Висновки.** Встановлено клінічну значущість показника ADMA як специфічного маркера в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: спостерігається достовірне його підвищення в пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції як провідного патогенетичного фактора розвитку артеріальної гіпертензії за відсутності анатомічних і патологічних змін судин. Концепція терапії супроводу у хворих із серцево-судинною патологією має на меті відновити адекватну біодоступність NO шляхом призначення екзогенного L-аргініну. Виходячи з отриманих результатів дослідження впливу препарату L-аргініну (Тівортін) на кількість EPC, які беруть активну участь у репарації ушкодженого ендотелію, можна зробити висновок, що цей препарат позитивно впливає на прогноз життя у хворих з артеріальною гіпертензією, відновлюючи функцію ендотелію.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** функція ендотелію, прогенітори ендотеліоцитів, асиметричний диметиларгінін, L-аргінін, вагітність, артеріальна гіпертензія.

## Correction of the function of the endothelium is a new goal of prevention and treatment of arterial hypertension in patients with cardiovascular pathology

Iu. V. Davydova<sup>1</sup>, A. Yu. Lymanska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to determine the dynamics of endothelial progenitor cells (EPCs) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in pregnant women with hypertension as markers of the effectiveness of endothelial dysfunction correction on the background of L-arginine therapy (Tivortin, manufactured by Yuria-Pharm).

**Materials and methods.** The study pregnant women were divided into two groups: women with hypertension at 12–15 weeks of gestation (n=29) and women with congenital heart disease at 12–14 weeks of gestation (n=21). The control group consisted of 40 healthy pregnant



# 10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

## ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО  
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%<sup>1</sup>



**Курс лікування:** Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спринченна гіперамоніємія. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головинний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–6 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/994/01/01, №UA/8954/01/01.

<sup>1</sup>Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргина. С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.

ЮРІЯ-ФАРМ

ТОВ «Юрія-Фарм»  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.  
Тел.: 044-275-01-08

www.uf.ua

www.tivortin.com





women. The examination was conducted before the start of oral L-arginine (Tivortin aspartate) and 7–8 weeks after the start of therapy. Tivortin aspartate was administered orally 1 measuring spoon 5 times a day for 6 weeks.

The study of the level of EPCs (CD45+/CD34+ phenotype of peripheral blood) was performed by flow cytometry using reagents for the determination of CD34, CD45 differentiation clusters produced by Beckman Coulter Inc. The results are presented in % of ERC from the total number of leukocytes, as well as in absolute values — the number of cells per 1 ml of blood in absolute values. The level of ADMA in plasma was determined by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay using the ADMA ELISA test system (manufactured by Immunodiagnostik AG, Germany). The reference values for pregnant women are 0.26–0.60  $\mu\text{mol/l}$ .

**Results.** After treatment with L-arginine (Tivortin), the ADMA index decreased compared to baseline data in the studied groups of pregnant women. Thus, in pregnant women with hypertension, ADMA decreased by almost 15%, which is a marker of improved endothelial function. The same dynamics was observed in the group of women with congenital heart disease. In both study groups of pregnant women, the number of EPCs increased by almost 10% after the addition of L-arginine (Tivortin) to the treatment complex. There was a positive correlation between a decrease in mean systolic blood pressure, an increase in EPCs and a decrease in ADMA after complex treatment. Studies have shown a direct correlation ( $r=0.75$ ) between blood pressure and the number of EPCs and an inverse correlation ( $r=-0.68$ ) between blood pressure and ADMA. The reduction in blood pressure during treatment was accompanied by an improvement in endothelial function, namely, an increase in the number of EPCs, mainly due to the vasodilation potential of the endothelium. There was also a decrease in ADMA against the background of a decrease in systolic blood pressure during treatment.

**Conclusions.** The clinical relevance of asymmetric dimethylarginine as a specific marker in patients with hypertension has been established: a significant increase in its level is observed in patients with cardiovascular disease, in particular, with hypertension, which confirms the role of endothelial dysfunction as a leading pathogenetic factor in the development of hypertension in the absence of anatomical and pathological changes in the vessels. The concept of maintenance therapy in patients with cardiovascular disease aims to restore adequate NO bioavailability by administering exogenous L-arginine. Based on the results of the study of the effect of L-arginine (Tivortin) on the index of EPCs, which are actively involved in the repair of damaged endothelium, it can be concluded that this drug has a positive effect on the prognosis of life in patients with hypertension, restoring endothelial function.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** endothelial function, endothelial progenitor cells, asymmetric dimethylarginine, L-arginine, pregnancy, arterial hypertension.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) дотепер залишаються основною причиною інвалідності й смертності, незважаючи на значну кількість фундаментальних і клінічних досліджень, на яких базуються сучасні протоколи лікування цієї патології.

Дисфункція ендотелію є обов'язковим компонентом патогенезу практично всіх ССЗ, у тому числі атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності. Дисфункція ендотелію також бере участь у патогенезі запальних реакцій, аутоімунних процесів, цукрового діабету, тромбозу, сепсису, зростання злоякісних пухлин тощо. Механізм участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранний і пов'язаний не тільки з регуляцією судинного тону, але й з участю в процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки тощо.

Порушена біодоступність NO, характерна ознака ендотеліальної дисфункції, може бути спричинена підвищеним утворенням активних форм кисню, зниженням важливого кофактора для NO-синтази, зменшенням біодоступності L-аргініну [3] і/або посиленням функції ендогенних інгібіторів NO-синтази, таких як асиметричний диметиларгінін (ADMA) [3,4,11,13]. Вважається,

що ADMA відіграє одну з основних ролей у виникненні ендотеліальної дисфункції [11]. Так, позитивна кореляція між ендотеліальною дисфункцією та показником ADMA спостерігається в пацієнтів з есенціальною гіпертензією, гіперхолестеринемією і хронічною хворобою нирок.

На сьогодні зростає кількість доказів того, що ADMA відіграє важливу роль у регуляції судинного тону та артеріального тиску (АТ) як у здорових людей, так і при різних нозологічних станах [1,2,11]. Є дані щодо існування двох можливих механізмів, за допомогою яких ADMA приводить до підвищення АТ: 1) ADMA може проявляти вазоконстрикторний/пресорний ефект шляхом інгібування ендотеліальної активності NO-синтази та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; 2) ADMA пригнічує ниркову екскрецію натрію шляхом зниження біодоступності NO в нирках [7,9].

Усе більше доказів, що ендотеліальна дисфункція пов'язана з альбумінурією. Викликана ADMA ендотеліальна дисфункція при гіпертензивних розладах вагітності [8,12] може відігравати ключову роль у розвитку протеїнурії. Це припущення підтверджується звітом про те, що ADMA пошкоджує клубочковий фільтраційний бар'єр і згодом підвищує проникність

клубочків для альбуміну аналогічно патогенезу при синдромі капілярного витоку. Підвищена ендотеліальна дисфункція, викликана ADMA, може призводити до підвищення АТ і розвитку альбумінурії та ураження нирок, що, своєю чергою, сприяє патофізіології гіпертензивних розладів вагітності. Протидія збільшенню показника ADMA може бути додатковою терапевтичною опцією для лікування артеріальної гіпертензії в невагітних і гіпертензивних розладів у вагітних.

Периферична кров людини містить попередники ендотеліальних клітин, які відіграють важливу роль у процесах репарації ушкодженого ендотелію. Достатня кількість прогеніторів ендотеліоцитів (ЕРС) сприяє нормальному ангиогенезу та зберігає цілісність ендотеліального прошарку судин, а визнання цього значно поліпшує розуміння регуляторних механізмів судинного гомеостазу [5,6].

Для ефективності процесу ангиогенезу слід покращити функцію ендотелію судин, що, своєю чергою, має сприяти прискоренню синтезу факторів ангиогенезу.

На сьогодні переконливо доведено, що дисфункція ендотелію є потужним і незалежним фактором прогнозу: суттєве порушення цілісності ендотеліального шару судинної стінки призводить до тромбоутворення і є тригером виникнення негативних серцево-судинних подій (інсульт, інфаркт). Зниження рівнів ЕРС зумовлює дисфункцію ендотелію за рахунок пригнічення його регенерації, що в кінцевому результаті веде до прогресування дисфункції. Цю гіпотезу підтверджують експериментальні дані, які показують, що виразність пов'язаної з віком дисфункції ендотелію корелює з підвищенням інтенсивності апоптозу ендотеліоцитів і зменшенням їхньої кількості.

На сьогодні необхідною є корекція ендотеліальної дисфункції як важлива опція лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією. Модифікація способу життя та медикаментозне лікування, звісно, сприяють зменшенню виразності дисфункції ендотелію. Але концепція терапії супроводу у хворих із ССЗ має на меті відновлення адекватної біодоступності NO. У цьому аспекті один із найперспективніших напрямів — використання природнього попередника NO — L-аргініну [9]. L-аргінін ефективно знижує продукцію та концентрацію вільних радикалів у плазмі й тканинах (NO — потуж-

ний ендogenous антиоксидант). Також L-аргінін пригнічує синтез ADMA, адгезії протеїнів і синтез ендотеліну-1 (потужного ендogenous вазоконстриктора та стимулятора проліферації й міграції гладеньких міоцитів судинної стінки), зменшує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію.

Хоча концентрація L-аргініну в плазмі крові не зменшена в більшості хворих (виняток — хворі в термінальній стадії гемодіалізу з хронічною хворобою нирок), його локальна біодоступність для NO може бути зниженою внаслідок підвищеної активності L-аргінази, які конкурують із NO-синтазою за субстрат (вони метаболізують L-аргінін до орнітину та сечовини).

У хворих з артеріальною гіпертензією в плазмі крові істотно підвищена концентрація конкурентного антагоніста L-аргініну — ADMA, який є необоротним інгібітором NO-синтази. Тобто L-аргінін, конкуруючи з ADMA за NO-синтазу, поліпшує біосинтез NO і тим самим стимулює ендотелію залежну вазодилатацію в пацієнтів із дисфункцією ендотелію. З іншого боку, L-аргінін сприяє підвищенню кількості ЕРС і також впливає на відновлення ендотелію та корекцію ендотеліальної дисфункції.

**Мета** дослідження — визначити у вагітних з артеріальною гіпертензією динаміку показників ЕРС та ADMA як маркерів ефективності корекції ендотеліальної дисфункції на тлі терапії L-аргініном (Тівортін, виробництва «Юрія-фарм»).

### Матеріали та методи дослідження

Досліджуваних вагітних (90 пацієнток) поділено на дві групи: жінки з артеріальною гіпертензією в терміні 12–15 тижнів вагітності (n=29) та з вродженими не оперованими вадами серця в терміні 12–14 тижнів вагітності (n=21). Контрольну групу становили 40 здорових вагітних. Обстеження проведено до початку перорального застосування L-аргініну (Тівортину аспартату) та через 7–8 тижнів після початку терапії. Тівортін аспартат призначали перорально по 1 мл 5 разів на добу впродовж 6 тижнів.

Дослідження рівня ЕРС (фенотип CD45+/CD34+ периферичної крові) виконано методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва «Beckman Coulter Inc.». Результати представлено у відсотках ЕРС від загальної кількості лейкоцитів, а також в абсолютних величинах —

Таблиця

**Динаміка показників прогеніторів ендотеліоцитів  
та асиметричного диметиларгініну до і після терапії L-аргініном (Тівортін)**

Група вагітних	До лікування			Після лікування		
	EPC		ADMA (мкмоль/л)	EPC		ADMA
	% EPC від загальної кількості лейкоцитів	абс. кількість EPC в 1 мл		% EPC від загальної кількості лейкоцитів	абс. кількість EPC в 1 мл	
З артеріальною гіпертензією	0,032±0,004	2552±98,2	0,68±0,03	0,039±0,003*	2961±100,1*	0,57±0,03*
З вродженими вадами серця	0,036±0,005	2513±102,2	0,74±0,04	0,044±0,002*	2860±99,4*	0,62±0,02*
Контрольна	0,048±0,003	3494±99,4	0,50±0,05			

Примітка: \* — достовірність різниці між показниками в групах ( $p < 0,005$ ).

кількості клітин на 1 мл крові в абсолютних величинах. Рівень ADMA в плазмі визначено шляхом непрямой імуноферментної методики із застосуванням тест-системи «ADMA ELISA» (виробник — «Immunodiagnostik AG», Німеччина). Референтними величинами для вагітних прийнято 0,26–0,60 мкмоль/л.

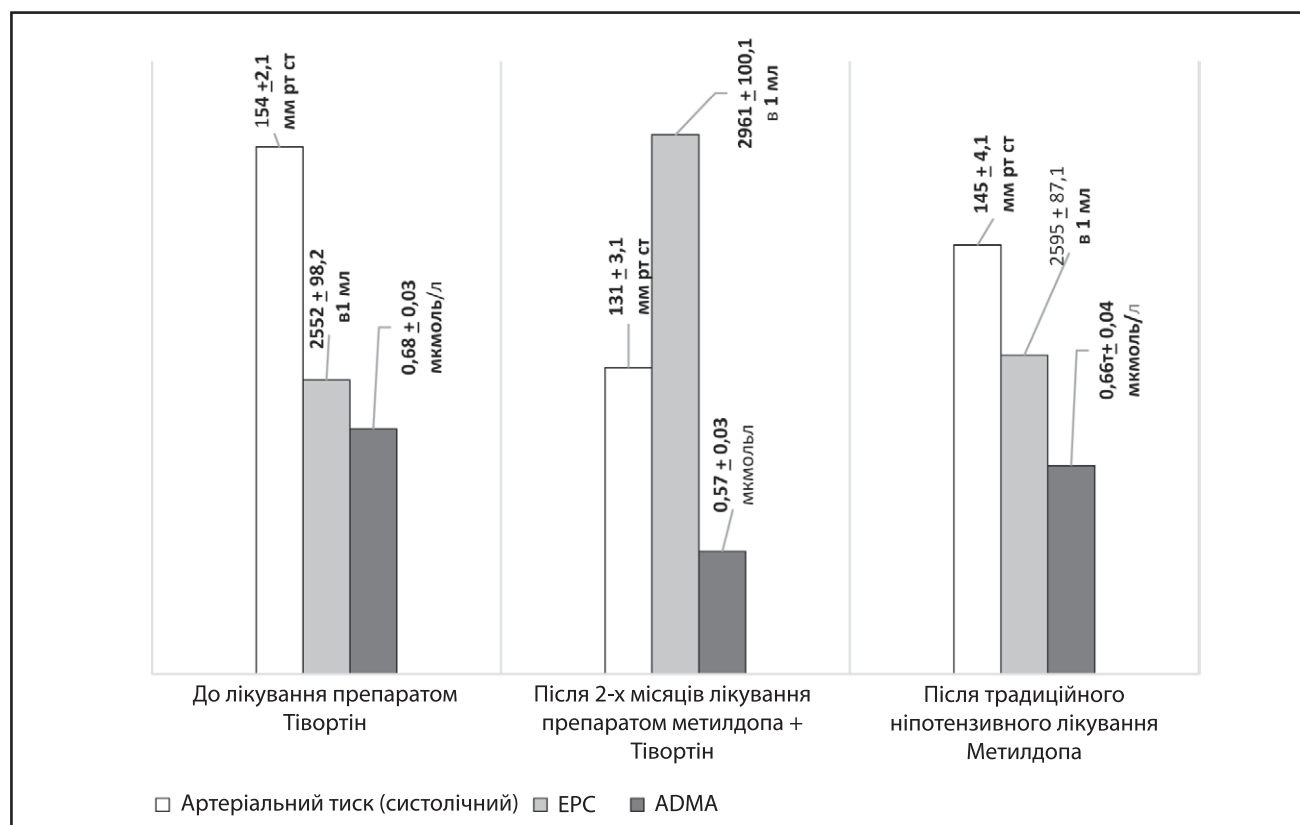
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані обстеження наведено в таблиці.

За даними таблиці, висхідний рівень показника ADMA до лікування становив  $0,74 \pm 0,04$  мкмоль/л у жінок із вродженими вадами серця та  $0,68 \pm 0,03$  мкмоль/л у пацієнок з артеріальною гіпертензією, що достовірно вище ніж аналогічні показники в контрольній групі. Зауважимо, що цей показник був вищим у жінок із вродженими вадами серця, що вказує на наявність вираженої ендотеліальної дисфункції.

Після проведеного лікування L-аргініном (Тівортін) показник ADMA зменшився порівня-



**Рис.** Динаміка показника систолічного артеріального тиску та маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від отриманого лікування

но з висхідними даними в досліджуваних групах вагітних. Так, у вагітних з артеріальною гіпертензією цей показник зменшився майже на 15%, що є маркером поліпшення ендотеліальної функції. Така сама динаміка спостерігалася і в групі жінок із вродженими вадами серця (табл.).

Відомо, що зниження кількості ЕРС призводить до порушення відновлення цілісності ендотеліального шару судин. Наслідками цього є посилення існуючої ендотеліальної дисфункції, що, своєю чергою, є провідним фактором ризику виникнення серцево-судинної патології. Тому важливим є визначення впливу L-аргініну на кількість ЕРС.

Встановлено, що кількість ЕРС збільшилася майже на 10% в обох групах вагітних після доповнення схеми L-аргініном (Тівортін).

Важливо зазначити, що виявлено позитивну кореляцію між зменшенням середнього рівня систолічного АТ, збільшенням кількості ЕРС і зменшенням показника ADMA після комплексного лікування (рис.).

За даними літератури, у дослідженні ReHOT [10] визначено позитивну кореляцію між показником ADMA як маркера ендотеліальної дисфункції та інгібітора активності NO-синтази і динамікою рівня АТ під впливом лікування в невагітних пацієнток.

Враховуючи високий відсоток ускладнень у вагітних із гіпертензивними розладами, важливим завданням сучасної медицини є визначення додаткових опцій лікування щодо впливу на корекцію ендотеліальної дисфункції в такого контингенту хворих.

У наведеному нами дослідженні доведено пряму кореляцію ( $r=0,75$ ) між рівнем АТ та кількістю ЕРС і зворотну кореляцію між рівнем АТ та показником ADMA ( $r=-0,68$ ).

За даними рисунка, зниження рівня АТ під час лікування супроводжувалося поліпшенням функції ендотелію, а саме — збільшенням кількості ЕРС переважно за рахунок вазодилатуючого потенціалу ендотелію. Також слід відмітити, що показник ADMA зменшувався на тлі зниження рівня систолічного АТ під час лікування (до лікування рівень систолічного АТ становив  $154 \pm 2,1$  мм рт. ст., показник ADMA —  $0,68 \pm 0,03$  мкмоль/л, а на тлі лікування — відповідно  $136 \pm 3,1$  мм рт. ст. і  $0,57 \pm 0,03$  мкмоль/л).

Слід зазначити, що ЕРС та ADMA в пацієнтів, які отримували традиційне гіпотензив-

не лікування, не мали тенденції до змін (рис.), що доводить факт відсутності впливу на ендотелій гіпотензивних препаратів і, як наслідок, обмеження вазодилатуючої функції здорового ендотелію.

Отримані дані показують позитивний вплив лікування L-аргініном на корекцію ендотеліальної дисфункції у вагітних із серцево-судинною патологією і, як результат, на якість життя (нормалізація АТ, поліпшення загального самопочуття, повернення до звичного стилю життя жінки). Відомо, що утримання АТ у межах норми для цього контингенту хворих сприяє покращенню прогнозу життя (тривалості) за рахунок зменшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень (інфаркт, інсульт) та передчасного виснаження міокарда.

## Висновки

Збереження структурної та функціональної цілісності ендотелію має важливе значення для підтримання судинного гомеостазу. Порушення функції ендотелію розглядається як основний механізм розвитку ССЗ, зокрема артеріальної гіпертензії. Ендотеліальна дисфункція — це потужний та незалежний фактор прогнозу.

Встановлено клінічну значущість ADMA як специфічного маркера в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: спостерігається достовірне його підвищення в пацієнтів із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції як провідного патогенетичного фактора розвитку артеріальної гіпертензії за відсутності анатомічних і патологічних змін судин.

Концепція терапії супроводу у хворих із серцево-судинною патологією має на меті відновити адекватну біодоступність NO шляхом призначення екзогенного L-аргініну.

За отриманими результатами дослідження впливу препарату L-аргініну (Тівортін) на показник ЕРС, які беруть активну участь у репарації ушкодженого ендотелію, можна зробити висновок, що вищезазначений препарат позитивно впливає на прогноз життя у хворих з артеріальною гіпертензією, відновлюючи функцію ендотелію.

Важливим є факт зниження показника ADMA після лікування L-аргініном (Тівортін). Визначається позитивна кореляція між зменшенням показника ADMA як маркера ен-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дотеліальної дисфункції, інгібітора активності NO-синтази і зниженням рівня систолічного артеріального тиску під впливом лікування L-аргініном у вагітних з артеріальною гіпертензією.

Ефективність лікування доводить встановлена негативна кореляція між рівнем АТ і кількістю ЕРС (зменшення рівня систолічного АТ і збільшення кількості ЕРС).

Результати дослідження свідчать, що корекція функції ендотелію стає новою ціллю терапії й профілактики артеріальної гіпертензії та її ускладнень.

Показники АДМА та ЕРС можуть бути маркерами ефективності терапевтичного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Anderssohn M, Maass LM, Diemert A et al. (2012). Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 161: 152–156.
2. Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E et al. (2010). The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 69: 1–13.
3. Boger RH. (2007). The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 137: S1650-S1655.
4. Cooke JP. (2000). Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 2032–2037.
5. Fuyong Du, Jun Zhou, Ren Gong et al. (2012). Endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Front Biosci.* 17: 2327–2349.
6. Handgretinger R, Kuçi S. (2013). CD133-Positive Hematopoietic Stem Cells: From Biology to Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 777: 99–111.
7. Hasegawa K, Wakino S, Tatematsu S et al. (2007). Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2. *Circ Res.* 101: e2–e10.
8. Lu TM, Chung MY, Lin CC et al. (2011). Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: 1566–1572.
9. Luo Z, Teerlink T, Griendling K et al. (2010). Angiotensin II and NADPH oxidase increase ADMA in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 56: 498–504.
10. Madhur MS, Eljovich F, Alexandre M et al. (2021). Hypertension. Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ. Res.* 128: 908–933. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.
11. Perticone F, Sciacqua A, Maio R et al. (2005). Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 46: 518–523.
12. Sharma M, Zou Z, Miura H et al. (2009). ADMA Injures Glomerular Filtration Barrier: Role of Nitric Oxide and Superoxide. *Am J Physiol Renal Physiol.* 296: F1386–F1395.
13. Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. (2010). New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrol.* 23: 377–386.

## Відомості про авторів:

**Давидова Юлія Володимирівна** — д. мед. н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

**Лиманська Аліса Юрійівна** — пров. н. с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Стаття надійшла до редакції 08.02.2023 р.; прийнята до друку 27.05.2023 р.