Біологічна роль донаторів оксиду азоту в прегравідарній підготовці жінок із недостатністю лютеїнової фази

Потапов В.О.

Дніпропетровська медична академія МЗ України, м. Дніпро, Україна

Обґрунтування. На початку менструального циклу відбувається проліферація клітин ендометрія під впливом естрогенів, а в другій його половині, після овуляції – диференціювання та гіпертрофія клітин під впливом прогестерону лютеїнового тіла. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) можна поділити на 3 види: відсутність вироблення прогестерону (лютеїнове тіло відсутнє), низький рівень прогестерону (гіпофункція лютеїнового тіла) та скорочення періоду вироблення прогестерону (короткий період існування лютеїнового тіла, тривалість лютеїнової фази тіла <11 діб).

Мета. Описати роль донаторів оксиду азоту (NO) в жінок із НЛФ.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних із цього питання.

Результати та їх обговорення. Головний несприятливий результат НЛФ – відсутність або неповноцінна трансформація й рецепція ендометрія, що необхідні для успішного запліднення яйцеклітини. В умовах дефіциту прогестерону зменшується глибина інвазії трофобласту, внаслідок чого відзначаються аномальний розвиток плаценти та неадекватний матково-плацентарний кровоток. Останні надалі здатні призвести до антенатальної загибелі плода та викиднів, прееклампсії й еклампсії, плацентарної дисфункції. НЛФ слід запідозрити в пацієнток із безпліддям, аномальними матковими кровотечами, вираженим передменструальним синдромом, гіперплазією ендометрія, звичним невиношуванням. Ультразвуковими ознаками НЛФ є відсутність домінантного фолікула, відсутність овуляції за наявності зрілого фолікула (персистенція), відсутність лютеїнового тіла в другій фазі циклу, товщина ендометрія у фазі секреції <9 мм, підвищення ехогенності лише в периферичних відділах ендометрія чи його тришарова структура. Функціональними тестами для виявлення НЛФ є вимірювання базальної температури та дослідження мазків (гіполютеїновий тип мазка, збереження симптому кристалізації цервікального слизу в другій фазі циклу). Ключовим елементом прегравідарної підготовки жінок із НЛФ є донатія прогестерону (в олійному розчині, в етилолеаті чи мікронізованого). Терапевтична ефективність різних комерційних препаратів прогестерону є однаковою. Прогестерон сприяє підготовці ендометрія

до інвазії трофобласту та гіпотонусу матки. Неповна секреторна трансформація ендометрія при лікуванні препаратами прогестерону спостерігається при неадекватному кровопостачанні ендометрія внаслідок низької щільності функціональних судин або недостатнього вмісту в ендометрії NO. Ще наприкінці 90-х років минулого століття було показано, що NO діє як потужний матковий релаксант, а зниження його кількості призводить до викидня. В організмі людини NO утворюється з L-аргініну, однак отримувати необхідну дозу останнього з їжею не завжди можливо. При застосуванні L-аргініну (Тівортін аспартат, «Юрія-Фарм») як донатора NO відбуваються дилатація периферичних судин і неогенез, що сприяє покращенню кровопостачання та трофіки ендометрія; стимуляція транскрипції генів і клітинного циклу, що сприяє збільшенню клітинної популяції та фізіологічної товщини ендометрія; регуляція синтезу статевих гормонів та експресії їхніх рецепторів, що підвищує рецептивність ендометрія. Режим застосування Тівортину аспартату передбачає його вживання по 5 мл (1 г) 6 разів на добу протягом усього менструального циклу. Згідно з результатами власного дослідження, L-аргінін підвищує біологічний вплив прогестерону на ендометрій, сприяє успішнішому відновленню його фізіологічної структури та товщини в жінок із НЛФ. При включенні L-аргініну до прегравідарної підготовки жінок із НЛФ було зафіксовано зменшення частоти безпліддя в 1,9 раза, збільшення кількості вагітностей і пологів у 3,3 раза та зменшення кількості викиднів у 3,4 раза.

Висновки. 1. Головний несприятливий результат НЛФ – відсутність або неповноцінна трансформація й рецепція ендометрія, що необхідні для успішного запліднення яйцеклітини. 2. При застосуванні L-аргініну (Тівортін аспартат) як донатора NO відбуваються дилатація периферичних судин і неогенез, стимуляція клітинного циклу, регуляція синтезу статевих гормонів. 3. При включенні L-аргініну до прегравідарної підготовки жінок із НЛФ було зафіксовано зменшення безпліддя, збільшення кількості вагітностей і пологів, скорочення кількості викиднів.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, прогестерон, L-аргінін, Тівортін, донатор NO.

Biological role of nitric oxide donors in pregravid preparation of women with luteal phase deficiency

Potapov V.O.

Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

Background. At the menstrual cycle beginning there is a proliferation of endometrial cells under the influence of oestrogen, and in the second half, after ovulation there is a differentiation and hypertrophy of cells under the influence of corpus luteum progesterone. Lutein phase deficiency (LPD)

can be divided into 3 types: lack of progesterone production (corpus luteum is absent), low progesterone level (corpus luteum hypofunction), and reduction of progesterone production period (short period of corpus luteum existence, luteal phase duration <11 days).

Objective. To describe the role of nitric oxide (NO) donors in women with LPD.

Materials and methods. Analysis of literature data on this issue.

Results and discussion. The main adverse outcome of LPD is the absence or defective transformation and reception of the endometrium required for successful fertilization of the egg. In case of progesterone deficiency, the depth of trophoblast invasion decreases, resulting in abnormal placental development and inadequate uteroplacental blood flow. The latter can further lead to antenatal foetal death and miscarriage, preeclampsia and eclampsia, placental dysfunction. LPD should be suspected in patients with infertility, abnormal uterine bleeding, severe premenstrual syndrome, endometrial hyperplasia, and habitual miscarriage. Ultrasound signs of LPD include the absence of a dominant follicle, absence of ovulation in the presence of a mature follicle (persistence), absence of corpus luteum in the 2nd phase of the cycle, endometrial thickness in the secretion phase <9 mm, increased echogenicity only in the peripheral parts of the endometrium or three-layered endometrium. Functional tests for the detection of LPD include the basal temperature measurement and examination of smears (hypolutein type of smear, preservation of the symptom of cervical mucus crystallization in the 2nd phase of the cycle). A key element of pregravid preparation for women with LPD is the progesterone donation (in oil solution, in etioleate or micronized). The therapeutic efficacy of different commercial progesterone drugs is the same. Progesterone helps to prepare the endometrium for trophoblast invasion and promotes uterine hypotension. Incomplete secretory transformation of the endometrium during the treatment with progesterone drugs occurs in case of inadequate blood supply to the endometrium due to low density of functional vessels or insufficient content of NO in the endometrium. Back in the late

90's of last century, it was shown that NO acts as a powerful uterine relaxant, and reduction of its concentration leads to miscarriage. In humans, NO is produced from L-arginine, however, obtaining the required dose of the latter with food is not always possible. When L-arginine (Tivortin aspartate, "Yuria-Pharm") is used as a NO donor, peripheral vascular dilatation and neoangiogenesis occur, which improves blood supply and endometrial trophic processes; stimulation of gene transcription and cell cycle, which increases the cell population and physiological thickness of the endometrium; regulation of sex hormone synthesis and expression of their receptors, which increases the receptivity of the endometrium. The regimen of Tivortin aspartate administration is the following: 5 ml (1 g) 6 times per day during the menstrual cycle. According to the results of our own study, L-arginine increases the biological effect of progesterone on the endometrium, promotes a more successful restoration of its physiological structure and thickness in women with LPD. The inclusion of L-arginine in the pregravid preparation of women with LPD showed a 1.9-fold decrease in the infertility incidence, a 3.3-fold increase in the number of pregnancies and births, and a 3.4-fold decrease in the number of miscarriages.

Conclusions. 1. The main adverse outcome of LPD is the absence or defective transformation and reception of the endometrium required for successful fertilization of the egg. 2. Usage of L-arginine (Tivortin aspartate) as a donor of NO promotes dilatation of peripheral vessels and neoangiogenesis, stimulation of the cell cycle, regulation of the synthesis of sex hormones. 3. Inclusion of L-arginine in the pregravid preparation of women with LPD leads to the decrease in infertility, to the increase in the number of pregnancies and births and to the decrease in the number of miscarriages.

Key words: luteal phase insufficiency, progesterone, L-arginine, Tivortin, NO donor.

Биологическая роль донаторов оксида азота в прегравидарной подготовке женщин с недостаточностью лютеиновой фазы

Потапов В.А.

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепр, Украина

Обоснование. В начале менструального цикла происходит пролиферация клеток эндометрия под влиянием эстрогенов, а во второй его половине, после овуляции – дифференцировка и гипертрофия клеток под влиянием прогестерона желтого тела. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) можно разделить на 3 вида: отсутствие выработки прогестерона (желтое тело отсутствует), низкий уровень прогестерона (гипофункция желтого тела) и сокращение периода выработки прогестерона (короткий период существования желтого тела, продолжительность лютеиновой фазы <11 суток).

Цель. Описать роль донаторов оксида азота (NO) у женщин с НЛФ.

Материалы и методы. Анализ данных литературы по этому вопросу.

Результаты и их обсуждение. Главный неблагоприятный исход НЛФ – отсутствие или неполноценная трансформация и рецепция эндометрия, необходимые для успешного опло-

дотворения яйцеклетки. В условиях дефицита прогестерона уменьшается глубина инвазии трофобласта, в результате чего имеют место аномальное развитие плаценты и неадекватный маточно-плацентарный кровоток. Последние в дальнейшем способны привести к антенатальной гибели плода и выкидышам, преэклампсии и эклампсии, плацентарной дисфункции. НЛФ следует заподозрить у пациенток с бесплодием, аномальными маточными кровотечениями, выраженным предменструальным синдромом, гиперплазией эндометрия, привычным невынашиванием. Ультразвуковыми признаками НЛФ являются отсутствие доминантного фолликула, отсутствие овуляции при наличии зрелого фолликула (персистенция), отсутствие желтого тела во второй фазе цикла, толщина эндометрия в фазе секреции <9 мм, повышение эхогенности только в периферических отделах эндометрия или его трехслойная структура. Функциональными тестами для выявления НЛФ являются измерение базальной температуры и исследование мазков (гиполитеиновый тип

мазка, сохранение симптома кристаллизации цервикальной слизи во второй фазе цикла). Ключевым элементом прегравидарной подготовки женщин с НЛФ является донация прогестерона (в масляном растворе, в этилолеате или микронизированного). Терапевтическая эффективность различных коммерческих препаратов прогестерона одинакова. Прогестерон способствует подготовке эндометрия к инвазии трофобласта и гипотонусу матки. Неполная секреторная трансформация эндометрия при лечении препаратами прогестерона имеет место при неадекватном кровоснабжении эндометрия вследствие низкой плотности функциональных сосудов или недостаточного содержания в эндометрии NO. Еще в конце 90-х годов прошлого века было показано, что NO действует как мощный маточный релаксант, а снижение его количества приводит к выкидышу. В организме человека NO образуется из L-аргинина, однако получать необходимую дозу последнего с пищей не всегда возможно. При применении L-аргинина (Тивортин аспарат, «Юрия-Фарм») как донатора NO происходят дилатация периферических сосудов и неоангиогенез, что способствует улучшению кровоснабжения и трофики эндометрия; стимуляция транскрипции генов и клеточного цикла, что способствует увеличению клеточной популяции и физиологической толщины эндометрия; регуляция синтеза половых гормонов и экспрессии

их рецепторов, что повышает рецептивность эндометрия. Режим применения Тивортина аспартата предусматривает его применение по 5 мл (1 г) 6 раз в сутки в течение всего менструального цикла. Согласно результатам собственного исследования, L-аргинин повышает биологическое воздействие прогестерона на эндометрий, способствует более успешному восстановлению его физиологической структуры и толщины у женщин с НЛФ. При включении L-аргинина в прегравидарную подготовку женщин с НЛФ было зафиксировано уменьшение частоты бесплодия в 1,9 раза, увеличение количества беременностей и родов в 3,3 раза и уменьшение количества выкидышей в 3,4 раза.

Выводы. 1. Главный неблагоприятный исход НЛФ – отсутствие или неполноценная трансформация и рецепция эндометрия, необходимые для успешного оплодотворения яйцеклетки. 2. При применении L-аргинина (Тивортин аспарат) как донатора NO происходят дилатация периферических сосудов и неоангиогенез, стимуляция клеточного цикла, регуляция синтеза половых гормонов. 3. При включении L-аргинина в прегравидарную подготовку женщин с НЛФ было зафиксировано уменьшение бесплодия, увеличение количества беременностей и родов, сокращение количества выкидышей.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, L-аргинин, Тивортин, донатор NO.