

Доцент С. В. Хлыбова,
профессор В. И. Циркин,
профессор С. А. Дворянский,
А. В. Ежов, В. В. Роман

**СОДЕРЖАНИЕ АРГИНИНА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ
ПРИ АКУШЕРСКОЙ
ПАТОЛОГИИ**

*Кировская государственная медицинская
академия*

НИИ микробиологии МО РФ, Киров

Список сокращений: ВСД — вегето-сосудистая дистония; ГБ — гипертоническая болезнь; СДМ — сократительная деятельность матки; СЗРП — синдром задержки развития плода; СРД — слабость родовой деятельности; УПР — угрожающие преждевременные роды, ФПН — фетоплацентарная недостаточность.

Общеизвестно, что NO, входящий в систему «L-аргинин-NO», играет важную роль в регуляции деятельности внутренних органов и мозга, являясь одним из наиболее важных медиаторов. В частности, NO способствует релаксации гладких мышц сосудов, регулируя тем самым сосудистый тонус [7, 8, 12, 13, 35, 41], уменьшает тромбообразование за счет торможения адгезии и агрегации тромбоцитов [7], активирует фибринолиз, поддерживая нормальное агрегатное состояние крови [8], регулирует кислородтранспортную функцию эритроцитов [8], почечную гемодинамику, гломерулярную фильтрацию и канальцевую реабсорбцию [12,13]. В ЦНС NO выполняет функции медиа-

тора, комедиатора, нейромодулятора и вторичного мессенджера [6, 12, 42, 47].

Ряд авторов полагает, что при беременности синтез NO возрастает [25, 46], что необходимо для торможения СДМ [10, 21, 27, 33, 38, 40], снижения периферического сопротивления с целью поддержания адекватного уровня кровотока у матери и плода на различных этапах гестационного процесса [28, 36]. Предполагается [15, 19, 26, 45], что низкий уровень NO приводит к развитию гестоза и задержке развития плода.

Как известно [8, 12, 13, 16], аргинин является основным источником синтеза NO, поэтому его содержание в крови может отражать уровень NO в организме матери и плода. Учитывая важность изучения вопроса о роли NO при беременности и малочисленность данных литературы о содержании аргинина при физиологическом и осложненном течении беременности и родов [9, 29], в работе поставлена цель изучить содержание аргинина в сыворотке крови беременных (I, II и III триместры) и рожениц (I период родов), в том числе при наличии ГБ, ВСД (кардиоваскулярной гипертензии), гестоза, ФПН, УПР, СРД. Представляло также интерес исследование содержания аргинина в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах.

Материал и методы исследования

Венозная кровь (по 5 мл) получена от 15 небеременных женщин (в возрасте 20-22 лет), 125 беременных и 30 рожениц (в возрасте от 18 до 40 лет); пуповинная кровь (до 5 мл) — от 15 новорожденных, а околоплодные воды (до 5 мл) от 10 рожениц в момент выполнения своевременной амниотомии. Сыворотку крови получали при спонтанном образовании сгустка и хранили при $t -43-45^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере типа DERBY D-LT от 10 до 90 дней до момента исследования. Содержание свободных аминокислот определяли с помощью анализатора аминокислот LC5001 фирмы Биотроник (Германия), оснащенного автоматической системой обработки данных Cromatopac C-R3A фирмы Шимадзу (Япония) путем разделения всех аминокислот на хроматографической колонке диаметром 3,2 мм, наполненной сферической катионообменной смолой из сульфированного полистирола BTC-2710. Высота столба смолы в колонке составляла 210 мм. Подготовку проб проводили по методу De Wolfe M. et al [30]. Для этого к 0,8 мл исследуемого образца, помещенного в пластиковые центрифужные пробирки, добавляли 0,2 мл 10% раствора сульфосалициловой кислоты и смесь подвергали 30-минут-

ному центрифугированию при 14000 G. Супернатант, разведенный натрий-цитратным буферным раствором (pH 2,2) в соотношении 1:1, помещали (по 0,2 мл) в специальные капсулы, которые устанавливали в цепь инжектора образцов. Нанесение проб на ионообменную смолу осуществляли с помощью инжектора в соответствии с существующей программой работы анализатора. Элюирование аминокислот, нанесенных на ионообменную смолу, осуществляли по программе разделения гидролизатов белков, задаваемой процессором анализатора, для чего последовательно использовали 5 натрий-цитратных буферных растворов с pH от 3,45 до 10,5 при изменении температуры разделительной колонки от 48°C до 70°C . Расчет площадей пиков, определение концентрации и идентификация аминокислот осуществляли с помощью системы обработки данных C-R3A, программирование которой проводили по результатам анализа стандартной смеси аминокислот (фирма Сигма-олд-рич) для калибровки анализаторов AA-S-18 и A-2S08. Калибровку прибора проводили перед началом работы, а также после анализа 18-20 проб или после замены какого-либо из рабочих растворов анализатора.

Формирование клинических групп проводили, согласно общепринятым рекомендациям [14, 17, 18], на основании соответствующих клинических признаков акушерской патологии, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики, а различия между группами оценивали по критерию Стьюдента [4], считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У небеременных женщин (табл.) содержание аргинина в сыворотке венозной крови составило 24,08 мг/л, что согласуется с данными литературы [9, 11, 22]. В I триместре неосложненной беременности его уровень не меняется (23,06 мг/л), во II триместре — существенно возрастает (51,93 мг/л), а в конце III триместра возвращается к исходному (29,76 мг/л). Эти результаты отчасти согласуются с данными Ribarova F. et al. [39], согласно которым на 34-36-й неделях уровень аргинина в крови выше, чем у небеременных женщин. В I периоде срочных родов (табл.) уровень аргинина в сыворотке крови матери сохраняется таким же (24,95 мг/л), как в конце беременности.

Содержание аргинина в сыворотке пуповинной крови (табл.) ниже, чем в сыворотке крови матери (12,70 против 24,95 мг/л в I пе-

Таблица

Содержание аргинина (мг/л) в сыворотке крови у женщин при беременности и в родах

№ п/п	Клиническая группа	Число женщин	Срок гестации, недели (M±m)	Содержание аргинина, мг/л (M±m)
1	Небеременные женщины	15	-	24,08 ± 1,38
2	Беременные в I триместре	30	8,1±0,3	23,06 ± 2,29
3	Беременные во II триместре	15	28,2 ± 0,7	51,93 ± 5,25
4	Беременные в III триместре	15	38,3 ± 0,2	29,76±3,53
5	Роженицы в I периоде срочных родов	15	38,8 ± 0,4	24,95 ± 1,94
6	Роженицы с первичной СРД	15	38,9 ± 0,2	25,63±1,70
7	Роженицы в I периоде срочных родов (околоплодные воды)	10	38,0± 0,5	5,42 ± 0,96 [▲]
8	Новорожденные (пуповинная кровь)	15	38,3± 0,5	12,70 ± 1,20 [▲]
9	Беременные с ГБ 1-2 стадии	10	38,1±0,5	27,96±4,57
10	Беременные с ВСД	12	37,2±0,8	19,69±1,99*
11	Беременные с водянкой	12	34,5±1,2	25,81±3,74
12	Беременные с гестационной гипертензией	12	36,8±0,9	20,47±1,56*
13	Беременные с гестозом, протекающим преимущественно с нефротическим синдромом	12	36,3±0,8	24,65±3,31
14	Беременные с гестозом легкой степени	12	36,7±0,6	24,92±2,69
15	Беременные с гестозом средней степени	18	36,1±0,7	17,68±0,98*
16	Беременные с сочетанным гестозом на фоне ГБ 1-2 степени	10	35,5±1,6	16,15±1,72*
17	Беременные с «чистым» гестозом	15	35,9±1,1	25,76±3,41
18	Беременные с гестозом, сочетанным с экстрагенитальной патологией (кроме ГБ)	15	36,4±0,5	22,36±1,19
19	Беременные с УПР	13	29,8±1,3	26,31±3,3 [#]
20	Беременные с ФПН (нарушение созревания плаценты по данным УЗИ)	12	34,2±0,8	28,24±2,95
21	Беременные с ФПН и СЗРП	17	32,7±1,1	18,43±1,16*
22	Беременные с ФПН и гипоксией плода	10	34,5±0,8	21,33±0,89*

Примечание: различия в содержании аргинина достоверны ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми беременными во II триместре ([#]), в III триместре (^{*}) и роженицами в первом периоде срочных родов ([▲]).

риод родов). Это подтвердили и результаты парного сравнения ($n=10$) содержания аргинина у новорожденного и матери ($12,35\pm0,85$ мг/мл против $20,85\pm2,2$ мг/л, что составляет $42,4\pm5,7\%$ от уровня аргинина у матери, $p<0,05$). В околоплодных водах (табл.) содержание аргинина ниже ($5,42$ мг/л), чем у матери и у новорожденного.

Не выявлено изменения в содержании аргинина (табл.) у женщин с ГБ при неосложненном течении беременности в III триместре (соответственно $27,96$ и $29,76$ мг/л, $p>0,1$). У беременных с ВСД (кардиоваскулярной гипертензией) содержание аргинина снижено ($19,69$ мг/л).

Содержание аргинина в сыворотке крови при гестозе зависит от его формы и степени тяжести. Так, не выявлено существенных различий со здоровыми беременными ($29,76$ мг/л) у

женщин с водянкой I и II степени ($25,81$ мг/л), с гестозом, протекающим преимущественно с нефротическим синдромом ($24,65$ мг/л), с гестозом при отсутствии экстрагенитальной патологии ($24,04$ мг/л) или при сочетании гестоза с анемией, диффузным увеличением щитовидной железы, ожирением или хроническим пиелонефритом ($22,36$ мг/л). В целом у женщин с гестозом легкой степени тяжести содержание аргинина не меняется ($24,92$ мг/л). В то же время оно снижено у женщин с гестозом, протекающим на фоне ГБ ($16,15$ мг/л), при гестационной гипертензии ($20,47$ мг/л), а также при гестозе средней степени тяжести, независимо от сопутствующего фона ($17,68$ мг/л).

У беременных с ФПН, протекающей с нарушением созревания плаценты (по данным УЗИ), но без синдрома задержки развития плода (СЗРП) и внутриутробной гипок-

сии, содержание аргинина не отличается от его уровня у здоровых беременных (28,24 и 29,76 мг/л), но снижается у женщин с ФПН, сопровождающейся СЗРП (18,43 мг/л) или гипоксией плода (21,33 мг/л).

Содержание аргинина снижено у женщин с УПР во II триместре беременности (26,3 мг/л против 51,93 мг/л). У женщин с первичной СРД оно не отличается от уровня, характерного для рожениц с нормальной родовой деятельностью (25,63 мг/л и 24,95 мг/л соответственно).

Обсуждение результатов

Наиболее вероятно, что повышенное содержание аргинина в сыворотке крови матери на протяжении второй половины беременности имеет важное физиологическое значение, так как аргинин является предшественником NO. Согласно данным литературы [10,21,27,33,38], NO может оказывать прямое ингибирующее влияние на миоциты матки, т.е. способствовать торможению СДМ, а также участвовать в создании оптимального кровотока в миометрии и маточно-плацентарном бассейне. Выявленное нами снижение уровня аргинина при УПР частично подтверждает гипотезу об участии NO в торможении СДМ при беременности, а уменьшение содержания аргинина в конце неосложненной беременности можно рассматривать как одно из условий индукции срочных родов. Тот факт, что в I периоде родов уровень аргинина сохраняется таким же, как в конце III триместра беременности, а при СРД он не повышен, позволяет предположить, что для индукции родов и поддержания нормальной СДМ на протяжении родов помимо снижения содержания NO необходимо снижение силы β -адренергического ингибирующего механизма, как мы и предполагали ранее [2,23,24]. Скорее всего, снятие β -адренергического ингибирующего влияния на миометрий обусловлено повышением синтеза простагландинов [2,23,24]. Недостаточное предродовое снижение силы этого механизма, очевидно, приводит к развитию СРД [2].

Наши данные о более низком (по сравнению с матерью) содержании аргинина у новорожденных согласуются с данными А. И. Карпищенко [9] и не противоречат представлению [16] о том, что плод не синтезирует аргинин, но обладает способностью усваивать аргинин из крови матери с участием специфической транспортной системы плаценты. Хотя содержание аргинина в околоплодных водах, как отмечено нами, относительно низкое (в 4,6 раза ниже, чем в крови матери), тем не менее полагаем, что содержащийся в околоплодных водах аргинин

может играть определенную физиологическую роль как предшественник синтеза NO в плодных оболочках и в миометрии.

Полученные нами данные о снижении содержания аргинина (в 1,7-1,8 раза) при гестационной гипертензии при сочетанном гестозе на фоне гипертонической болезни и гестозе средней степени тяжести в определенной степени согласуются с сообщениями о снижении содержания аргинина при гестационной гипертензии [21,34,48] и тяжелой преэклампсии [15,29]. Косвенно это указывает на уменьшение синтеза NO при гестозе, что подтверждается данными ряда авторов [15,19,26,43,45]. Хотя эти авторы объясняли снижение синтеза NO недостаточной экспрессией NO-синтазы в плаценте и пуповине [26,43,45], наши результаты указывают на то, что причиной этого снижения может быть и дефицит аргинина в организме. Об этом свидетельствует эффективность применения L-аргинина в лечении преэклампсии [15,20]. Одной из причин гипоаргининемии при гестозе, по нашему мнению, является задержка аргинина в орнитинном цикле. Как известно [16], орнитинный цикл, который совершается в печени, необходим для связывания аммиака и превращения его в мочевины. Полагаем, что при неосложненном течении беременности вследствие повышения протеолиза увеличивается образование аммиака, что приводит к росту интенсивности работы орнитинового цикла. При чрезмерном протеолизе (вследствие различных причин) происходит задержка аргинина в орнитинном цикле (для обезвреживания аммония). В случае, если орнитинный цикл не обеспечивает связывания аммиака, могут появиться симптомы интоксикации (гестоз) при одновременном снижении содержания аргинина в крови матери. Последнее уменьшает поступление аргинина в клетки, синтезирующие NO, в том числе в эндотелий сосудов и в эпителий почечных канальцев, в связи с чем повышается артериальное давление и нарушается функция почек с развитием отеков и протеинурии. Другой причиной гипоаргининемии при гестозе может быть снижение синтеза аргинина в печени в результате развития гепатодепрессивного синдрома, наличие которого связывают с повышением стероидогенеза при беременности [1].

Нами показано, что при беременности, протекающей на фоне ГБ, содержание аргинина не меняется. Это можно объяснить тем, что у женщин с ГБ исходно снижена способность эндотелия сосудов синтезировать NO, но не нарушена аргининсинтезирующая функция печени. При нарушении этой функции ГБ может осложняться гестозом. Данные о низком содержании

аргинина при ВСД (кардиоваскулярной гипертензии) позволяют предположить, что еще до беременности у этих женщин снижен транспорт аргинина из пищеварительного тракта в кровь и далее — в клетки. Вследствие этого развивается гипоаргининемия и снижается синтез NO, в том числе в нейронах гипоталамуса. А это нарушает работу гипоталамических центров регуляции кровообращения и приводит к лабильной кардиоваскулярной гипертензии.

При ФПН, протекающей с признаками нарушения созревания плаценты, но без СЗРП и гипоксии плода, содержание аргинина, как установлено нами, не меняется. В то же время при ФПН с СЗРП или с гипоксией плода оно снижено в 1,4—1,6 раза. Гипоаргининемия в данном случае можно объяснить повышенной утилизацией аргинина микроорганизмами, так как у 63% женщин с ФПН нами выявлено наличие урогенитальной инфекции. Полагаем, что помимо торможения роста и развития плода, гипоаргининемия приводит к снижению продукции NO в эндотелии плацентарных сосудов, что вызывает их спазм и повышение резистентности кровотоку в сосудах ворсин плаценты, следствием чего и является развитие гипоксии плода и прогрессирование СЗРП. Это предположение согласуется с представлением Di I. et al. [31] и Stearns M. et al. [44] о NO-дефицитном состоянии как причине развития ФПН с СЗРП и подтверждается данными литературы об эффективности аргинина в качестве компонента комплексной терапии ФПН с СЗРП [3,5]. Однако при таком объяснении остается неясной причина отсутствия артериальной гипертензии у обследованных нами женщин с ФПН. Мы не исключаем, что при ФПН на фоне инфекции сохраняется способность эндотелия большинства сосудов матери поглощать аргинин в количестве, достаточном для синтеза NO, тем более, что бактериальные эндотоксины и ряд медиаторов воспаления, как известно [7,12,13,32,37], повышают экспрессию индуцибельной NOS.

Таким образом, очевидно, что характер осложнений беременности, возникающих на фоне гипоаргининемии, зависит от степени сохранения транспорта аргинина и синтеза NO в эндотелиоцитах различных участков сосудистого русла и других клеток (при нарушении этих процессов, преимущественно в сосудах плаценты, развивается ФПН, а при нарушении в других сосудах — гестоз).

В целом результаты наших исследований свидетельствуют о важности исследования содержания аргинина в сыворотке крови у беременных, так как гипоаргининемия может вызывать развитие ряда акушерских осложнений. В основе гипоаргининемии могут лежать: 1)

снижение синтеза аргинина в печени (что характерно для гестоза средней тяжести); 2) повышение утилизации аргинина микроорганизмами, в том числе патогенными (что наблюдается при ФПН с СЗРП или гипоксией на фоне инфекции); 3) повышение расхода аргинина для синтеза NO в эндотелии (например, при ВСД в отсутствие базисной гипотензивной терапии). Кроме того, результаты исследования указывают на перспективность применения аргинина для их лечения и профилактики.

Выводы

1. В I триместре беременности содержание аргинина в сыворотке крови женщин не меняется, во II триместре возрастает в 2,2 раза, а в конце III триместра снижается до уровня, характерного для небеременных, и сохраняется таким в первом периоде родов.

2. Содержание аргинина не меняется при беременности, протекающей на фоне гипертонической болезни, при водянке, при гестозе с нефротическим синдромом, при гестозе легкой степени тяжести, при фетоплацентарной недостаточности с признаками нарушения созревания плаценты, а также при первичной слабости родовой деятельности.

3. Содержание аргинина снижено при кардиоваскулярной гипертензии (в 1,5 раза), гестозе на фоне гипертонической болезни (в 1,5 раза), гестационной гипертензии (в 1,5 раза), гестозе средней степени тяжести (в 1,7 раза), ФПН с синдромом задержки развития плода и/или с гипоксией плода (в 1,4-1,6 раза) и при угрозе преждевременных родов (в 2 раза).

4. Результаты исследования указывают на физиологическую роль NO в торможении сократительной деятельности матки, в поддержании адекватного кровотока в маточно-плацентарном бассейне, в процессах роста и развития плода, а также на причастность системы L-аргинин-NO к развитию ряда осложнений беременности и перспективность применения L-аргинина в акушерстве.

Список литературы

1. Атаяни К.М. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 9. — С. 23.
2. Братухина С.В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 22 с.
3. Буштырева И.О., Курочка М.П., Хоменко Ю.Б. с соавт. // Мат. VII Росс. форума «Мать и дитя». — 2005. — С.38-39.
4. Гланц С. Медико-биологическая стати-

стика / Пер. с англ. М.: Практика, 1999. — 459 с.

5. Дашкевич В.Е., Янжута С.М., Татенко Н.О., Коломиченко Т.В. // Перинатол. та педіатрія. — 2001. — № 1. — С.30-33.

6. Дьяконова Т.Л. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2000. — Т.86, № 9. — С. 1210-1219.

7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сан-домирская А.П. // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11-15.

8. Зинчук В.В. // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т.34, №2. — С. 33-45.

9. Карщенко А.И. (ред.). Медицинские лабораторные технологии. Справочник (в 2-х томах). СПб: Интермедика, 2002. — 600 с.

10. Кожухар Г.В., Зелінський О.О. // Вісн. асоц. акушерів-гінекол. України. — 1999. — № 4. — С.4-12.

11. Куцарев И.П. Показатели жидкостных систем человека в норме: Справочник для врачей и клинических лаборантов. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. — 110 с.

12. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. // Нефрология и диализ. — 2000. — Т.2, № 1-2.

13. Марков Х. М. // Успехи физиологических наук. — 2001. — Т.32, № 3. — С. 49-65.

14. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 1999. — 246 с.

15. Писарева С.П., Ткаченко В.Б., Могілевська С.І. с соавт. // Педіатрія, акушерство та гінекол. — 1999. — № 4. — С. 196-199.

16. Северин Е.С. (ред.). Биохимия: Учебник. — М.: ГОЭТАР-МЕД, 2003. — 784 с.

17. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству: М.: МИА, 1997. — 440 с.

18. Сидорова И.С. Гестоз: Учебное пособие. М.: Медицина, 2003. — 416 с.

19. Сокур Т.Н., Керченко А.А., Бургова Е.Н. с соавт. // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. — 1998. — С. 216-217.

20. Тараховский М.Л., Писарева С.П., Ткаченко В.Б. с соавт. // Педіатрія, акушерство та гінекол. — 1999. — №5. — С. 68-72.

21. Тареева И.Е., Зозуля О.В., Рогов В.А. с соавт. // Мат. 4-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1997. — С. 126.

22. Тиц Н. (ред.). Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Пер. с англ. М.: Лабинформ, 1997. — 960 с.

23. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). — Киров, 1997. — 270 с.

24. Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дворянский С.А. // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. научных трудов. — Киров: КГМА, 2005. — С. 110 — 122.

25. Anumba D., Ford G., Boys R., Robson S. // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. — 1996. — Vol. 103, № 11. — P.1169-1170.

26. Brennecke S., Gude N., Di Iulio J. et al. // Clin. Sci. — 1997. — Vol.93, № 1. — P.51-55.

27. Carbillon L., Seince N., Uzan M. // Ann. Med. — 2001. — Vol. 33, № 9. — P.571-578.

28. Conrad K., Kerchner L., Mosher M. // Amer. J. Physiol. — 1999. — Vol.277, № 1. — F48-F57.

29. D'Aniello G., Tolino A. // G. ital. ostet. e ginecol. — 1998. — Vol.20, № 9. — P. 405-407.

30. De Wolfe M., Baskurt S., Cochrane W. // Clin. Biochem. — 1967. — Vol. 75, № 1.

31. Di Iorio R., Marinoni E., Coacci F., La Torre R., Cosmi E. // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. — 1997. — Vol. 104, № 10. — P.1134-1139.

32. Farina M., Ribeiro M., Ogando D. et al. // Prostagland., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids. — 2000. — Vol. 62, № 4. — P.243-247.

33. Lau L., Adaikan P., Arulkumaran S. // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. — 2001. — Vol. 108, № 2. — P. 164-168.

34. Ma S., Dong L., Guo X. // Zhongguo yike daxue xuebao. — 1998. — Vol.27, № 3. — P. 283-286.

35. McVeigh G., Allen P., Morgan D. et al. // Clin. Sci. — 2001. — Vol. 100, № 4. — P. 387-393.

36. Medaglia F., Costa B., Assrey J. et al. // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, №3. — P. 1026.

37. Moncada S., Higgs E. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002-2012.

38. Okawa T., Asano K., Takahashi H., Hashimoto S., Yanagida K. Sato A. // Fukushima igaku zasshi. — 2001. — Vol. 51, № 1. — P. 1-15.

39. Ribarova F., Pentieva K., Shishkov S. // Докл. Българ. АН. — 1996. — Vol. 49, № 2. — P. 125-128.

40. Riley E., Flanagan B., Cohen S., Chitkara U. // Int. J. Obstet. Anesth. — 1996. — Vol.5, № 4. — P. 264-268.

41. Ritchie J., Alexander H., Allen P. et al. // Brit. J. Haematol. — 2002. — Vol. 116, № 4. — P. 892-898.

42. Sinner C., Kaehler S.T., Philipp A., Singewald N. // Pharmacology. — 2000. — Vol. 61, № 4. — P. 276.

43. Song M., Liu B. // Beijing yike daxue xuebao. — 1998. — Vol.30, № 6. — P. 497-499.

44. Stearns M., Jackson C., Landauer J. et al. // Med. Hypotheses. — 1999. — Vol.53, № 3. — P. 186-189.

45. Tempfer Z., Dorman K., Deter., O'Brien W., Gregg A. // Hypertens. Pregnancy. — 2001. — Vol. 20, № 1. — P. 107-118.

46. Williams D., Vallance P., Neild G. et al. // Amer. J. Physiol. — 1997. — Vol. 41, № 2. — H748-H752.

47. Zenzinger J., Czachurski J., Seller H. // FASEB Journal. — 1997. — Vol. 11, № 3. — P. 489.

48. Zhou L., Jiao Y., Tang W., Huang L. // Disi junyi daxue xuebao. — 2001. — Vol. 22, №8. — P. 735-737.