

Роль метаболизма оксида азота в формировании урогенитальных расстройств, женских сексуальных дисфункций и обоснование подходов к их устранению с использованием эстриола

О.В. Ромашенко¹, С.Н. Мельников¹, А.И. Соловьев², В.В. Билоголовская¹,
О.В. Кислова², И.Б. Билоголовский¹

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

На достаточном клиническом материале продемонстрировано, что нарушения в функционировании эндотелия сосудов на фоне эстрогенового дефицита и формирующиеся при этом изменения синтеза и продукции оксида азота (NO) являются одним из звеньев патогенеза урогенитальных расстройств и женских сексуальных дисфункций в период менопаузы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение эстриолсодержащего препарата в форме вагинальных глобул у женщин в постменопаузе способствует достижению нормализации метаболизма NO в сосудах урогенитального тракта уже к 7–14-му дню использования препарата и нормализации кровотока со стороны половых органов.

Ключевые слова: урогенитальные расстройства, сексуальные дисфункции, оксид азота, доплерография сосудов половых органов, эстриол.

Роль оксида азота в регуляции кровотока и других жизненно важных биологических функций в норме и при патологии

Когда в начале 80-х годов XX ст. группой исследователей в составе Furchgott, Zavadzki и Palmer, Ferrige, Moncada была открыта биологическая роль монооксида азота (NO), это стало одновременно и концом и началом событий мирового масштаба в биологических науках. Концом, потому что поставило точку в длинной, уходящей более чем на 130 лет назад, цепи исследований механизмов терапевтического действия нитроглицерина и других нитровазодилаторов. Начиная с 1867 г., когда Thomas Lauder Brunton впервые использовал амилнитрит для лечения грудной жабы, и вплоть до начала 80-х годов XX ст., клеточные механизмы действия терапевтических нитровазодилаторов оставались неизвестными, несмотря на их самое широкое использование в клинике внутренних болезней. Статьи, в истории фармакологии и медицины это не единственный случай. Аналогичной была судьба другого, не менее известного препарата – аспирина, механизмы действия которого также очень долго оставались неизвестными, что, впрочем, никогда не мешало его огромной популярности среди населения и практикующих врачей. Потребовалось больше века, чтобы стало ясным, что в основе действия амилнитрита и нитроглицерина лежит высвобождение молекулы NO с последующей активацией ею фермента растворимой гуанилатциклазы, ростом внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и запуском сложного комплекса внутриклеточных процессов,

приводящих в итоге к расслаблению гладкомышечных тканей сосудов.

Но одновременно открытие NO как биологического регулятора стало началом развития нового направления в регуляции клеточных функций и коммуникаций. Количество публикаций по физиологии, фармакологии, биохимии и патофизиологии стало увеличиваться с необыкновенной быстротой и в 1992 году NO был объявлен молекулой года. Первоначально открытый Furchgott и Zavadzki эндотелиальный релаксирующий фактор, определяющий, как известно, уровень тонического напряжения гладкомышечных тканей сосудов, был затем идентифицирован как NO. Позже эта же молекула была идентифицирована как нейротрансмиттер в центральной и периферической нервной системе, где она принимает участие в регуляции целого ряда важных биологических функций, включая процессы обучения и памяти. Механизмы регуляции перистальтики кишечника, эрекции и регуляции выделения гистамина тучными клетками также оказались NO-зависимыми. Затем было установлено, что при воспалении и опухолевом росте клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и злокачественно перерожденных клеток. Число известных физиологических и патофизиологических функций, протекающих с участием NO, с каждым годом резко увеличивалось и продолжает постоянно расти.

Характеристика и механизмы действия NO

NO представляет собой гидрофобный газ с химическими свойствами, делающими его удивительно подходящим на роль внутри- и межклеточного посредника. Он может существовать в виде относительно стабильного, нейтрально заряженного радикала (NO[•]) с липофильными свойствами и резко выраженной тенденцией взаимодействовать прежде всего с молекулами, обладающими неспаренным электроном, такими, как супероксид-анион, железо и молекулярный кислород. NO[•] может также подвергаться одноэлектронному восстановлению с образованием нитроксил-аниона (NO⁻) или, потеряв электрон, превращается в ион нитрозония (NO⁺).

Образовавшийся NO[•] представляет собой многофункциональную эффекторную молекулу. Основной его мишенью в клетке (иногда даже говорят о внутриклеточном рецепторе NO[•], что, конечно же, неверно) является растворимая гуанилатциклаза. NO[•] связывается с железом каталитической субъединицы фермента, что приводит к росту активности гуанилатциклазы и накоплению внутри клетки цГМФ. Расслабляющий эффект цГМФ-зависимых протеинкиназ на

гладкомышечные ткани реализуется главным образом посредством контроля концентрации Ca^{2+} в цитозоле благодаря их влиянию на продукцию инозитол 1,4,5-трифосфата, активность кальциевых АТФ-аз и активации Ca^{2+} -зависимых K^+ каналов (Lincoln et al., 1994). Есть также данные о том, что NO может снижать вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки через L-тип кальциевых каналов [1].

Относительно недавно в опытах с использованием интактных и химически сканированных сосудистых гладкомышечных клеток и флуоресцентных методов измерения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} был обнаружен новый, цГМФ-независимый механизм расслабления гладкомышечных тканей, обусловленный прямым влиянием NO на сократительные белки гладкомышечных клеток. Было установлено, что NO обладает способностью снижать Ca^{2+} -чувствительность сократительных белков и этот феномен обусловлен активацией внутриклеточных фосфатаз, ответственных за дефосфорилирование легких цепей миозина [2, 3]. Это открывает перспективы создания принципиально нового класса вазоактивных препаратов, обладающих способностью избирательно модулировать Ca^{2+} -чувствительность сократительных белков, и тем самым, уровень сосудистого тонуса.

Важной мишенью для NO в клетке являются белки, содержащие SH-группы [4]. Производное NO, ион нитрозония (NO^+), легко вступает в реакцию с SH-группами, образуя биологически активные S-нитрозосоединения. Очевидно, именно механизм нитрозонирования сократительных/регуляторных белков и белков ионных каналов лежит в основе прямого (цГМФ-независимого) и пока еще мало изученного действия NO.

NO может модулировать сосудистую функцию также посредством контроля за экспрессией генов, ответственных за синтез ряда вазоактивных белков, таких как, например, эндотелины, фактор роста сосудистых клеток и др.

Недавно было установлено [5], что NO принимает участие в процессах мобилизации внутриклеточного кальция посредством стимуляции продукции циклической АДФ-рибозы и последующей активации рианодинных рецепторов.

Роль NO в развитии патологических процессов

Параллельно с ростом числа клеточных функций, регулируемых NO, увеличивался и список заболеваний, связанных с нарушением синтеза и/или выделения NO: эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, неврологическая депрессия, импотенция, сахарный диабет – все это далеко не полный перечень патологических процессов, в той или иной степени связанных с изменениями в метаболизме NO. NO стали приписывать роль основного повреждающего фактора при ишемии мозга, обуславливающего, в частности, нейротоксичность глутамата. В то же время, в ряде случаев было выявлено, что NO может оказывать и отчетливое нейропротекторное действие при ишемии мозга.

Что же касается сосудистой системы в целом, то считается общепринятым, что в диапазоне физиологических концентраций увеличение содержания NO всегда коррелирует с увеличением кровоснабжения тканей. Эта точка зрения и является основной при обсуждении результатов данного фрагмента исследований.

Роль NO в формировании урогенитальных расстройств и сексуальных дисфункций в период менопаузы

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме

женщины. На фоне дефицита половых гормонов, преимущественно эстрогенов, у каждой второй пациентки возникают климактерические нарушения в виде вазомоторных, эмоционально-психических, различных урогенитальных расстройств (УГР) и обменных нарушений.

УГР – это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта (мочевом пузыре, мочеиспускательном канале, влагалище), а также в связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

Степень проявления УГР и сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы в значительной степени зависит от кровенаполнения сосудов и развития комплекса нейромышечных эффектов, возникающих со стороны урогенитального тракта [6, 7].

Нормально функционирующий эндотелий сосудов характеризуется непрерывным (базальным) выделением NO под воздействием эндотелиальной NO-синтазы. Это необходимо для поддержания физиологического баланса между вазоконстрикторным и вазодилаторным влиянием на тонус сосудов и соответственно на обеспечение адекватного кровоснабжения органов и тканей. Ингибирование эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение продукции NO может быть одной из составляющих угнетения дилаторной функции эндотелия и нарушения кровоснабжения половых органов и формирования УГР [8].

Таким образом, если нарушения в функционировании эндотелия стенок сосудов и обусловленные ими изменения синтеза и/или выделения NO являются патогенетическим звеном развития УГР и нарушений сексуального здоровья женщины в период менопаузы, то это должно определяться параметрами, отражающими динамику обмена NO в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелии урогенитального тракта.

Мы поставили перед собой цель изучить частоту и характер проявления УГР и сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе и обосновать устранение данных нарушений при локальном использовании эстриолсодержащего препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное обследование 440 женщин в возрасте от 42 до 69 лет с длительностью менопаузы от 2 до 23 лет.

В зависимости от выбора и длительности проводимой терапии мы распределили обследованных на 4 группы.

Женщинам I, II и IV групп были назначены влагалищные свечи, содержащие эстриол в дозе 0,5 мг. Эстриол – эстроген с характерным селективным воздействием на ткани урогенитального тракта [9].

Мы учитывали, что при однократном введении эстриол связывается с ядерным рецептором на непродолжительное время и не вызывает пролиферацию эндометрия, поэтому при его назначении не требуется добавления прогестагенов. Кроме того, для вагинально вводимых низкодозированных эстрогенных препаратов не существует ни абсолютных, ни относительных противопоказаний. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность лечения низкими дозами эстрогенов атрофического вагинита, циститов и недержания мочи [10]. Как известно, при местном применении эстриола и соблюдении правил, интервалов лечения побочные действия практически отсутствуют [11]. Сочетание различных форм эстриолсодержащих препаратов

системного и местного применения недопустимо [9].

К тому же, терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влагалищного эпителия, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина, чувствительности рецепторов всего урогенитального тракта. Важно отметить, что при локальном использовании эстриола восстанавливается митотическая активность клеток базального и парабазального слоев эпителия слизистых оболочек урогенитального тракта, активация эфферентных компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета. Выше представленные механизмы играют также важную роль в устранении и в предупреждении развития вторичной инфекции у постменопаузальных женщин, потому должны быть учтены при обосновании адекватной терапии УГР, сексуальных дисфункций.

В I основной группе 30 обследованных женщин принимали эстриол в течение 1 мес по 1 свече ежедневно на протяжении 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 раза в неделю (еще 2 нед) и находились под наблюдением 3 мес.

Во II основную группу вошли 30 женщин, которые принимали эстриол в форме вагинальных свечей на протяжении 3 мес по схеме: по 1 свече ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 раза в неделю – 3 мес (3 мес наблюдение).

В III группу (сравнения) включили 30 женщин, которые пользовались исключительно лубрикантом без каких-либо фармакологических добавок «О'кей для двоих» в течение 1 мес (1 мес наблюдения).

IV группа – 350 женщин, которые принимали эстриол в течение 1 мес по схеме: по 1 свече ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем по 1 свече 2 раза в неделю (1 мес наблюдения).

Известно, что в результате окисления NO образуются стабильные конечные метаболиты – нитриты и нитраты. Эти соединения являются опосредованными маркерами концентрации NO в биологических средах [12]. Поскольку влагалищный секрет формируется в значительной степени из содержимого жидкой части крови, то содержание в нем метаболитов NO будет отражать концентрацию NO в плазме крови.

Концентрацию нитрит-аниона NO₂ определяли в безбелковых экстрактах содержимого влагалища с помощью реактива Грисса спектрофотометрическим методом [13] на фотометре Screen Master (Италия). Содержание общего белка в пробах определяли по методу Бредфорда [14].

Определение сосудистых реакций осуществляли с использованием ультразвукографического исследования с включением метода доплерографии на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы TOSHIBA экспертного класса в динамике наблюдения. При использовании цветного доплеровского картирования проводили оценку сосудистой ангиоархитектоники, особенностей паренхиматозного кровотока (его наличие, усиление или отсутствие). Также проводили импульсную доплерографию с оценкой индексов доплерографии. Нами использовались следующие показатели доплеровского кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с), объемная скорость кровотока (V_{vol} , мл/мин).

Показатели сосудистого кровотока определяли до и после искусственной сексуальной стимуляции. Непосредствен-

но сексуальную стимуляцию проводили путем просмотра пациенткой видеоэротического фильма на протяжении 20–30 мин и нанесения на зону клитора и половых губ возбуждающего лубриканта с афродизиаками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С нашей точки зрения, использование представленных выше методологических подходов в настоящем исследовании позволяет провести не только сравнительную оценку эффективности рекомендованной терапии, но и оценить ключевые звенья патогенеза диспареунии и других УГР.

Проведенные исследования позволили оценить возрастной предел вступления в менопаузу обследованных женщин, провести сравнительный анализ по группам возраста и длительности менопаузы обследованных (табл. 1)

Статистических различий по описанным выше показателям среди обследованных всех групп не было установлено. Средний возраст обследованных женщин составил 54,8±0,22 года, начало менопаузы среди них 49,0±1,27 года, ее продолжительность 6,1±0,17 года.

Проведенные исследования показали, что частота развития атрофического вагинита с последующей диспареунией на фоне нарушения лубрикации установлена у 26,7% женщин I группы, у 30,0% – II группы, у 33,3% – III группы, у 40,0% – IV группы; а в сочетании с атрофическим цистоуретритом без нарушения контроля мочеиспускания соответственно у 23,3% – в I группе, у 30,0% – во II группе, у 26,7% – в III группе и у 31,4% – в IV группе.

Таким образом, почти у каждой второй женщины в период менопаузы формировались УГР на фоне эстрогенового дефицита, нарушающие качество жизни и требующие адекватной и своевременной коррекции.

Подтверждением этому стало наличие возникших изменений при определении уровня метаболитов NO и ультразвукографического исследования сосудов половых органов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что самые низкие показатели метаболитов NO (10,9±1,06 нмоль/мг белка) наблюдались во II группе женщин с длительностью менопаузы 9,6±0,95 года и частотой УГР среди обследованных 60,0%.

На фоне проведения терапии с использованием эстриола уже через неделю была отмечена тенденция к увеличению показателей метаболитов NO среди женщин I и II обследованных групп (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что на фоне применения эстриола уровень метаболитов NO во влагалищном секрете статистически достоверно увеличился максимально в 1,5 раза (в среднем с 20,9 до 30,12 нмоль/мг белка) к 28-му дню наблюдения у женщин I группы и более чем в 3 раза (в среднем с 10,9 до 37,24 нмоль/мг белка) к 21-му дню наблюдения у пациенток II группы. При дальнейшем наблюдении установлено, что уровни метаболитов NO у женщин I основной группы при отсутствии поддерживающей терапии с эстриолом уже через 1 мес возвращались к исходным данным.

Таблица 1

Показатели возраста, начала и продолжительности менопаузы у обследованных женщин, n=440

Показатели характеристик	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30	IV группа, n=350	Общее число обследованных, n=440
Возраст	56,1±1,18	58,3±1,27	56,0±1,13	54,3±0,22	54,8±0,21
Возраст начала менопаузы	49,5±1,18	48,6±1,27	48,4±1,13	49,1±1,22	49,0±1,27
Продолжительность менопаузы	6,8±0,95	9,6±0,95	6,9±0,95	5,7±0,2	6,1±0,17

Таблица 2

Уровень метаболитов оксида азота во влагалищном секрете обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения	Уровень метаболитов NO					
	До лечения	7 дней наблюдения	21 день наблюдения	28 дней наблюдения	60 дней наблюдения	90 дней наблюдения
I (n=30)	20,91±2,59	21,86±3,34	25,2±3,96	30,12±3,24	23,4±3,2	20,51±3,4
II (n=30)	10,9±1,06	23,16±2,75	37,24±4,35	36,42±2,48	34,62±2,36	35,04±1,95
III (n=30)	27,77±2,73	-	-	26,24±2,59	-	-

Таблица 3

Показатели максимальной систолической скорости кровотока при доплерографии сосудов клитора обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения		Показатели максимальной систолической скорости – V_{ps} , см/с					
		До лечения	7 дней наблюдения	21 день наблюдения	28 дней наблюдения	60 дней наблюдения	90 дней наблюдения
До стимуляции	I (n=30)	3,3±0,014	3,94±0,03	6,42±0,09	7,85±0,054	6,75±0,045	4,74±0,017
	II (n=30)	2,85±0,014	3,71±0,03	6,77±0,09	8,33±0,054	7,65±0,059	7,61±0,09
	III (n=30)	2,9±0,014	-	-	2,92±0,054	-	-
После стимуляции	I (n=30)	3,72±0,022	4,41±0,03	7,4±0,09	8,94±0,054	7,4±0,045	5,23±0,017
	II (n=30)	3,28±0,022	4,34±0,03	8,02±0,09	8,99±0,054	8,46±0,032	8,32±0,045
	III (n=30)	3,29±0,022	-	-	3,31±0,054	-	-

Таблица 4

Показатели объемной скорости кровотока при доплерографии сосудов клитора обследованных женщин в динамике наблюдения

Группы наблюдения		Показатели объемной скорости кровотока – V_{vol} , мл/мин					
		До лечения	7 дней наблюдения	21 день наблюдения	28 дней наблюдения	60 дней наблюдения	90 дней наблюдения
До стимуляции	I (n=30)	2,58±0,009	3,45±0,04	4,09±0,009	4,10±0,009	2,9±0,009	2,72±0,014
	II (n=30)	2,6±0,009	3,53±0,04	4,02±0,009	4,12±0,009	4,1±0,009	4,21±0,018
	III (n=30)	2,66±0,014	-	-	2,66±0,014	-	-
После стимуляции	I (n=30)	3,13±0,023	4,12±0,054	5,78±0,09	6,25±0,09	4,01±0,045	3,34±0,045
	II (n=30)	3,08±0,023	4,37±0,054	6,02±0,09	6,47±0,09	6,49±0,054	6,44±0,045
	III (n=30)	3,03±0,018	-	-	3,08±0,018	-	-

В то же время, проведение системной терапии с использованием вагинальных глобул с эстриолом по 1 свече 2 раза в неделю сопровождалось увеличением уровней метаболитов NO в 3,19 (через 2 мес) и в 3,2 раза (через 3 мес наблюдения).

Не было выявлено статистически достоверных изменений уровня нитрит-аниона у пациенток III группы, которые использовали нейтральный лубрикант, то есть степень кровенаполнения половых органов у этих пациенток не изменялась.

Как указывалось выше, увеличение выделения NO должно приводить к расширению сосудов и повышению скорости кровотока. Физиологическое функционирование сосудов характеризуется стабильным выделением NO под воздействием эндотелиальной NO-синтазы. Это является условием достижения равновесия между вазоконстрикторным и вазодилаторным воздействием на тонус сосудов и соответственно на обеспечение адекватного кровоснабжения органов и тканей. Угнетение эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение продукции NO является одной из составляющих угнетения дилаторной функции эндотелия и нарушения кровоснабжения органов при разных патологических состояниях [15].

Если нарушения в функционировании эндотелия сосудов на фоне эстрогенового дефицита и формирующиеся при этом изменения синтеза и продукции NO являются одним из звеньев патогенеза УГР и женских сексуальных дисфункций в период менопаузы, это должно проследиваться в корреляционной взаимосвязи УГР и параметров, что подтверждают динамику изменения уровней NO в гладкомышечных тканях сосудов и эндотелии уrogenитального тракта.

Полученные нами с помощью ультразвуковой доплерографии данные о кровоснабжении половых органов подтверждают это предположение – содержание метаболитов NO в динамике клинического использования овестина хорошо коррелирует с результатами наблюдения динамики изменений как V_{ps} , так и V_{vol} , т.е., соответственно, скорости линейного и величины объемного кровотока в клиторе. Так, прирост V_{ps} в I группе обследованных женщин был в среднем в 1,4 раза, а во II группе – более чем в 2,6–2,7 раза (табл. 3). Изменения V_{vol} для I группы в ходе лечения овестинном были недостоверными, в то время как для II группы увеличение объемной скорости кровотока было более чем в 2 раза (табл. 4) и сохранялось на

период наблюдения на фоне использования эстриола (в течение 3 мес наблюдения). В случае прекращения использования эстриола эти показатели возвращались до исходных и подтверждались результатами клинических наблюдений (возобновлялись симптомы УГР, в первую очередь связанные с нарушением кровоснабжения половых органов – снижение любрикации, формирование диспареунии).

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования позволили убедиться, что применение эстриолсодержащего препарата в форме вагинальных глобул у женщин в постменопаузе способствует достижению нормализации метаболизма оксида азота в сосудах урогенитального тракта уже к 7–14-му дню использования препарата, что сопровождается улучшением кровоснабжения половых органов, и устранением УГР при его постоянном применении в дальнейшем. Полученные результаты позволяют констатировать высокую терапевтическую эффективность эстриолсодержащего препарата в нормализации сосудистой реакции со стороны половых органов, устранении УГР и повышении качества жизни.

Роль метаболизму оксиду азоту у формуванні урогенітальних розладів, жіночих сексуальних дисфункцій та обґрунтування підходів до їхнього усунення з використанням естріолу

О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, А.І. Соловйов, В.В. Білоголовська, О.В. Кислова, І.Б. Білоголовський

На достатньому клінічному матеріалі продемонстровано, що порушення у функціонуванні ендотелію судин на тлі естрогенового дефіциту і зміни синтезу та продукції оксиду азоту (NO), що формуються, є одним з ланок патогенезу УГР і жіночих сексуальних дисфункцій у період менопаузи. Проведені дослідження свідчать, що застосування естріолмісного препарату у формі вагінальних глобул у жінок в постменопаузі сприяє досягненню нормалізації метаболізму NO в судинах урогенітального тракту вже до 7–14-го дня використання препарату і нормалізації кровотоку з боку статевих органів.

Ключові слова: *урогенітальні розлади, сексуальні дисфункції, оксид азоту, доплерографія судин статевих органів, естріол.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Clapp L., Garney A. Modulation of calcium movements by nitroprusside in isolated smooth muscle cells // Pflug. Arch. – 1991. – V. 418. – P. 462–470.
2. Soloviev A., Lehenky V., Zelensky S., Hellstrand P. Nitric oxide relaxes rat tail artery smooth muscle by cyclicGMP-independent decrease in calcium sensitivity of myofilaments // Cell Calcium, 36. – 1996. – P. 165–173.
3. Soloviev A., Hellstrand P., Stefanov A. Nitric oxide but not peroxynitrite relaxes a-toxin permeabilized smooth muscle of rat tail artery // J. Vasc. Res. – 1997. – V. 34 (1). – P. 138.
4. Busse R., Fleming I., Schini V. Nitric oxide formation in the vascular wall: regulation and functional implications. // In: The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology (eds. Koprowski H., Maeda H.). – Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. – 1995. – P. 7–18.
5. Lincoln T., Komanavilas P., Cornwell T. Pleotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase // Hypertension. – 1994. – V. 23. – P. 1141–1147.
6. Loewy AD, McKellar S (1981) Serotonergic projections from the ventral medulla to the intermediolateral cell column in the rat. Brain Res 211:146–152.
7. Wagner G (1992) Aspects of genital physiology and pathology. Semin Neurol 12:87–97.
8. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO// Presse Med. – 1998. – № 27 (21). – P. 1061–1065.
9. Пушкарь Д.Ю., Дьяков В.В., Годунов Б.Н. Овестин в подготовке к трансвагинальным операциям // Урология. – 2002. – № 5. – С. 34–36.
10. Samsiol G. Menopause Review. – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 9–17.
11. Прилепская В.Н., Кулаков В.И., Тизини Г. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе препаратом овестин//Акушерство и гинекология. – 1996. – № 32. – С. 37–39.
12. Sun J., Zhang X., Broderick M, Fein H. Measurement of nitric oxide production in biological systems by using Griess reaction assay// Sensors. – 2003. – № 3. – P. 276–284.
13. Коцюруба А.В., Семикопна Т.В., Вікторов О.П. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині. Патент України UA 31600 A, G 01 N 33/52. – Бюл. № 7–11 від 15.12.2000 р.
14. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – V. 72. – P. 248–254.
15. Musicki B., Liu T., Lagoda G., Bivalacqua T., Strong T., Burnett A. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // J.Sex.Med. 2009; Suppl 3:247–53.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДИЕТА БЕРЕМЕННОЙ ВЛИЯЕТ НА ВКУСОВЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА

Американские исследователи обнаружили, что диета беременной влияет на вкусовые предпочтения будущего ребенка, пишет газета The Washington Post.

Согласно последним данным, вкусовые рецепторы плода окончательно формируются к 16 неделе беременности. Между тем, вкус и запах употребляемой матерью пищи попадают в околоплодные воды, а также в грудное молоко. По словам Ким Траут (Kim Trout), возглавляющей отделение акушерско-гинеколо-

гической помощи при Джорджтаунском университете, с помощью так называемого "дородового вкусового обучения" можно приучить ребенка, еще до появления на свет, к тем или иным продуктам питания. Это имеет большое значение в плане профилактики диабета и ожирения у детей.

Дети, как правило, предпочитают сладкий вкус. Однако, как обнаружили исследователи, если мать во время беременности часто ела какую-то горькую или

кислую пищу, то в будущем ее ребенок будет более лояльно относиться к еде с таким вкусом.

В то же время, отметила Траут, существует достаточно много факторов, влияющих на пищевые предпочтения человека, поэтому вполне вероятно, что ребенок никогда не полюбит шпинат или брокколи, сколь бы часто не ела его мать эти полезные продукты во время беременности.

<http://medportal.ru>