

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА РЕАЛІЗАЦІЮ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ В ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, Н.М. Обейд
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Резюме

У статті наведені результати оглядового дослідження запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), які є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. Зокрема, відстежується вплив L-аргініну на реалізацію репродуктивної функції. Численні дослідження останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного використання властивостей L-аргініну як активного донатора оксиду азоту (NO) в клінічній практиці при різноманітній патології. Використання L-аргініну для підвищення рівня оксиду азоту може бути корисним при серцево-судинних захворюваннях, еректильній дисфункції, відігравати ключову роль у дозріванні фолікула та овуляції. L-аргінін збільшує відповідь яєчників, ендометрія й показники вагітності при ЕКЗ пацієнтів, які отримували цей препарат.

Ключові слова

Запальні захворювання органів малого тазу, репродуктивна функція, L-аргінін.

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології у зв'язку зі значною їх поширеністю, а також із серйозністю віддалених наслідків. ЗЗОМТ знижують якість життя та є загрозливими для успішної реалізації жінкою своєї репродуктивної функції [1-3].

Запальні захворювання органів малого тазу в жінок посідають перше місце (50-70%) у структурі гінекологічної патології [1-3]. За даними Національного центру контролю захворюваності в США, щороку реєструється близько 1 млн випадків запальних захворювань органів малого тазу, тобто кожна десята жінка протягом репро-

дуктивного періоду має запалення органів малого тазу, причому в кожній четвертій з них виникають ускладнення [1-4]. Статистика ВОЗ переконливо ілюструє й те, що в структурі звернень до гінеколога не менше 55-70% становлять жінки із ЗЗОМТ.

Запальні захворювання органів малого тазу негативно впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи неплідність (40%), синдром хронічного тазового болю (2,4%), ектопічну вагітність (3%), невиношування вагітності, що створює значні медичні, соціальні та економічні проблеми у всьому світі [2, 5, 6].

Ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів, нехтування принципами

© А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, Н.М. Обейд



безпечного сексу, алкоголь, паління, наркоманія, авітаміноз, недостатнє харчування, несприятливі екологічні фактори, важкі умови життя тощо є основними факторами ризиків, які призводять до високої поширеності ЗЗОМТ [7].

Вплив інфекції на організм жінки різноманітний. Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання, є пусковим механізмом у розвитку ЗЗОМТ [5-6, 8]. Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи при запаленні обумовлюють патологічну аферентацію у відділі ЦНС, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, призводять до змін імунної системи на місцевому й системному рівнях. Урогенітальні інфекції викликають патологічні зміни в структурі клітин, функціонуванні тканин і, як наслідок, у формуванні анатомічних змін у маткових трубах та ендометрії, від стану якого залежить успіх імплантації ембріона [2-4].

Серед запальних захворювань статевих органів важливе місце посідає хронічний ендометрит (ХЕ) [8, 9], максимальна частота якого спостерігається в жінок репродуктивного віку 26-35 років.

Хронічний запальний процес в ендометрії є однією з основних причин порушення менструальної функції, невиношування вагітності, безплідності, невдалих спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), гіперпластичних процесів ендометрія та сексуальної дисфункції [1, 2]. Хронічний ендометрит — це клініко-морфологічний синдром, при якому внаслідок персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію та рецепцію слизової оболонки порожнини матки.

Тривала й нерідко малосимптомна персистенція інфекційних агентів у слизовій матки призводить до виражених змін в її структурі, порушення проліферації й циклічної трансформації тканини, перешкоджає нормальній імплантації та плацентації, формуючи неадекватну патологічну відповідь на настання вагітності [9, 14, 16, 20].

Досить лише одного епізоду ЗЗОМТ, щоб у 13% жінок виникли труднощі із заплідненням [8, 10, 11]. Тривала персистенція збудників в організмі жінки, етіологічна роль асоціацій мікроорганізмів із різним ступенем чутливості до антибактеріальних препаратів, локальні порушення мікроциркуляції та виражені патофізіологічні й патогістологічні зміни ендометрія, маткових труб та яєчників призводять до того, що антибактеріальна терапія хоча й забезпечує в більшості випадків елімінацію збудника та клінічне одужання, однак не зумовлює повного відновлення функціональної повноцінності уражених органів [5, 11, 12].

Однією з патологічних ланок ЗЗОМТ є ХЕ — запальний процес у внутрішньому шарі матки (ен-

дометрії). Частота ХЕ перевищує поширеність інших захворювань матки більше ніж у 2 рази [3, 13], що становить у популяції від 2,6 до 51% [2, 12]. Частота ХЕ в жінок із сальпінгітом становить понад 70-90% [14, 15].

Реалізація хронічного запального процесу в ендометрії здійснюється на клітинному рівні у вигляді розладів метаболізму; порушення складного ланцюга імунокompетентних систем і розвитку автоімунних процесів; погіршення мікроциркуляції; дисбалансу про- й антиоксидантної систем; наростаючої гіпоксії [2, 14, 15].

ХЕ призводить не тільки до виражених структурних та функціональних змін у тканині ендометрія [16], але й викликає порушення процесів проліферації та секреторної трансформації і може створювати умови для формування проліферативних процесів, а надалі — їх атипової трансформації [2, 15, 16]. Для різних гістологічних варіантів патології ендометрія характерним є абсолютне або відносно переважання експресії маркерів проліферації над апоптозом, підвищення експресії маркерів неоангіогенезу, зміни рецепторного статусу [17-19].

Стан ендометрія має вирішальне значення для успішного настання вагітності, адже саме адекватний морфофункціональний стан його є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини та розвиток ембріона.

Тому лікування ХЗЗОМТ — досить складна й важлива задача, особливо в пацієнок із нереалізованою репродуктивною функцією.

Прегравідарна підготовка жінок із ХЗЗОМТ повинна включати застосування комплексного етіопатогенетичного лікування [22-24], заснованого на застосуванні антибіотиків широкого спектра дії або з урахуванням чутливості при виявленні інфекційного агента, антимікотиків, противірусних препаратів, місцевих комбінованих препаратів, застосування гормональної терапії — КОК, із подальшим призначенням препаратів прогестерону в другій фазі циклу на етапі планування вагітності. Необхідно також проводити відновлення морфофункціонального потенціалу судин матки та придатків, ендометрія шляхом усунення результатів вторинних ушкоджень тканин — корекцію фіброзуючих і склеротичних процесів, наслідків ішемії, відновлення гемодинаміки та активності рецепторного апарату ендометрія. Терапія має спрямовуватись на посилення тканинного обміну, активацію енергетичних процесів у клітинах, усунення наслідків гіпоксії тканини, в тому числі й пригнічення анаеробного гліколізу [18, 20, 21-24].

Протягом останніх років дані літератури вказують на сильну кореляцію між ентеральним білковим харчуванням і його відтворенням. Крім того, виступаючи як основні поживні речовини в раціо-

ні, амінокислоти є сигнальними молекулами в регуляції різних фізіологічних процесів, включаючи сперматогенез, підготовку ооцитів до запліднення та імплантації ембріона [26-28].

Аргінін є умовно незамінною амінокислою. Уперше виділений у 1886 році Е. Schulze та Е. Steiger, а структура його була встановлена Е. Schulze й Е. Winterstein у 1897 році. Середньодобове споживання L-аргініну — 5,4 мг. Фізіологічні потреби тканин та органів в аргініні задовольняються його ендogenous синтезом та/або дієтичним споживанням. Однак в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає необхідною. Основна функція аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) [27]. Численні дослідження останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного використання властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при різноманітній патології.

Підвищення рівня оксиду азоту в організмі має сприяти відновленню функціональної здатності ендотелію й тим самим зменшувати гемодинамічні та мікроциркуляторні порушення. Можливим є те, що при введенні NO завдяки феномену, який відомий як «аргініновий парадокс», L-аргінін відновлює ендотеліальний синтез NO до нормального рівня, сприяючи нормалізації функції судин і не викликаючи при цьому надмірної вазодилатації [25].

Використання L-аргініну для підвищення рівня оксиду азоту може бути корисним при серцево-судинних захворюваннях, еректильній дисфункції, може відігравати ключову роль у дозріванні фолікула та овуляції. L-аргінін збільшує відповідь яєчників, ендометрія й показники вагітності при ЕКЗ пацієнтів, які отримували цей препарат [29]. L-аргінін допомагає жінкам у збільшенні цервікального слизу, підвищує лібідо, бере участь у створенні здорового середовища для імплантації та, можливо, збільшує шанси завагітніти жінкам після 40 років.

Харчові добавки L-аргініну в пацієнок, в яких застосовували допоміжні репродуктивні технології, поліпшують відповідь яєчників і ендометрія та частоту настання вагітності [29].

Роль NO в підтриманні судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також до регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [30]. Він також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) і тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокінів, таких як MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект [31].

За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі Р. Furchgott, Л. Ignarro і Ф. Мурада в 1998 році була присуджена Нобелівська премія в галузі медицини та фізіології [31].

Стан сперми також залежить від L-аргініну. Для чоловіків із низькою кількістю сперматозоїдів L-аргінін може бути реальною допомогою, збільшуючи на 250% кількість і рухливість сперматозоїдів за рахунок збільшення якості сперматозоїдів, і може підвищувати рівень тестостерону [32].

За даними професора F. Sommer з Інституту охорони здоров'я чоловіків (Німеччина), чоловіки також повинні робити акцент на збалансованій дієті. Він, зокрема, рекомендує аргінін, оскільки це «... дуже важливо для багатьох процесів в яєчках і пенісі, може мати позитивний вплив на динаміку й рухомість сперматозоїдів» [33].

У чоловіків і жінок аргінін відіграє важливу роль у процесах мозку. Аргінін поліпшує функції гіпоталамуса та гіпофіза. Ці маленькі залози в головному мозку контролюють спектр гормонів в організмі, включаючи ФГС, ЛГ, ТТГ тощо. Правильні рівні гормонів мають вирішальне значення для чоловіків і жінок для оптимального розвитку й дозрівання сперматозоїдів та яйцеклітин [33].

Ефективність застосування L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена в кількох дослідженнях. F. Facchinetti та співавт. [34], обстеживши 28 пацієнок із преєклампсією та 46 пацієнок із гестаційною гіпертензією, рандомізованих у групи плацебо або внутрішньовенного введення 20 г/добу L-аргініну протягом 5 днів із подальшим пероральним прийомом у дозі 4 г/добу протягом 2 тижнів, виявили значне зниження систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного (ДАТ) через 6 днів після лікування в групі, де одержували L-аргінін. Також відзначена тенденція до пролонгування вагітності.

У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 61 вагітної з преєклампсією, що одержували стандартизовану дієту зі зниженим вмістом азоту та L-аргінін у дозі 3 г/добу протягом 3 тижнів на додаток до стандартної терапії, K. Rytlewski та співавт. [35] встановили значне зниження рівнів САТ ($p < 0,01$) на тлі підвищення добової екскреції метаболітів NO (NO_2 — і NO_3) і рівня L-цитруліну в плазмі крові.

L-аргінін сприяє внутрішньоутробному росту плода за рахунок збільшення продукції NO та поліпшення кровообігу в пуповинній артерії. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 83 вагітних із преєклампсією K. Rytlewski та співавт. [36] встановили значне зниження індексу пульсації пуповинної артерії в пацієнок, які отримували додатково до стандартної терапії L-аргінін у дозі 3 г/добу, починаючи з 3-го тижня терапії. Терапія L-аргініном сприяла суттєвому підвищенню індек-



су пульсації середньої мозкової артерії і цереброплацентарного коефіцієнта. Тривалість вагітності й оцінка новонароджених за шкалою Апгар також були вищими в групі лікування. N. Zhang і співавт. [37], дослідивши 25 вагітних із гестаційною гіпертензією та внутрішньоутробним затриманням росту плода (ВЗРП), які отримували L-аргінін додатково до стандартної терапії, встановили помітне зниження систоло-діастолічного відношення, пульсового індексу та індексу резистентності. Вміст NO в крові матері й плода був значно вищим, ніж у групі, де отримували тільки стандартну терапію. Маса тіла новонароджених від матерів, які отримували L-аргінін, була на рівні контрольної групи та істотно вищою, ніж у групі стандартної терапії. Ці дані доповнюють результати дослідження P. Sieroszewski та співавт. [38], які призначали перорально 3 г/добу L-аргініну протягом 20 днів 78 вагітним зі встановленим ВЗРП. Так, у групі, яка отримувала L-аргінін відзначалася більша маса тіла новонароджених (середня маса тіла — 2823 г порівняно з 2495 г у групі, де не застосовували L-аргінін; $p=0,027$); частка новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку була меншою (29% порівняно з 73% у групі, де не отримували лікування L-аргініном).

Останнім часом у багатьох експериментальних роботах у дослідах на свинюматках, самцях шурів указана позитивна дія L-аргініну на метаболічну й репродуктивну функцію [39, 40]. У 2002 році в журналі *Human Reproduction* було опубліковано дослідження, яке свідчить про те, що пацієнтки, які отримували велику кількість L-аргініну, мали низької якості яйцеклітини та меншу частоту настання вагітності після ЕКЗ, ніж ті, що отримували плацебо [41].

Із метою визначення впливу харчових добавок, до складу яких входить L-аргінін, на оптимізацію репродуктивного здоров'я жінок проводиться подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження [42]. Вивчаються зміни в середині лютеїнової фази, рівень прогестерону та базальна температура тіла, а також тривалість менструального циклу, частота настання вагітності й частота побічних ефектів. Попередні висновки свідчать про те, що харчові добавки можуть стати альтернативою або доповненням до звичайних методів лікування безпліддя. Це доповнення може бути потенційно привабливим варіантом для використання в оптимізації репродуктивного здоров'я. Пілотне дослідження в даний час розширюється, щоб досягти багатоцентрового дослідження [42]. Хороше хар-

чування є необхідною додатковою умовою для того, щоб завагітніти. Це особливо важливо для тих, хто вирішив завагітніти в старшому віці. Попередні дані свідчать про збільшення рівня прогестерону, збільшення середньої кількості днів у циклі з базальної температури протягом лютеїнової фази. Унаслідок лікування відмічено настання вагітності на 29% порівняно з 0% у групі плацебо [42].

Вдалим є поєднання аргініну з бетаїном у харчових добавках. Бетаїн як ліпотропний агент сприяє мобілізації жирів із печінки, транспортуванню тригліцеридів, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів. При його недостатній кількості відбувається посилене накопичення гліцеридів у гепатоцитах, що призводить до жирової дистрофії печінки. Бетаїн сприяє окисленню накопичених жирів у печінці, а також їх утилізації. Він має осмолітичні властивості — допомагає підтримувати водний баланс усередині клітин і зменшувати витрати енергії на підтримку життєдіяльності організму. Рівень вмісту води в клітині є ключовим фактором визначення фізіологічного стану, в якому вона перебуває. Мета осмотичної регуляції полягає в підтримці якомога постійного обсягу клітини. Зміна обсягу клітини викликає зміну активності клітини. Невелике набухання є ознакою анаболічного стану або росту клітини, а зневоднення вказує на катаболізм або руйнування клітини. Бетаїн швидко поглинається клітиною. Різниця в концентрації бетаїну притягує воду й дозволяє її «утримувати» під час несприятливих ситуацій. Бетаїн не впливає негативно на ферментативну активність клітини, не має шкідливого впливу на вироблення енергії, а його накопичення пов'язано з меншими затратами енергії, ніж накопичення електролітів. Уміст калію в клітині не підвищується.

Завдяки додаванню бетаїну клітинам не потрібно докладати стільки зусиль для «викачування» іонів, щоб підтримувати осмотичний баланс, а відтак, істотно зменшується й потреба людини в енергії для підтримання життєдіяльності. Бетаїн збільшує витривалість до фізичних навантажень, працездатність, сприяє зменшенню загальної слабкості й втоми, забезпечує прилив сил і енергії.

Таким чином, результати численних досліджень останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного застосування L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при хронічних запальних захворюваннях внутрішніх статевих органів у жінок із нереалізованою репродуктивною функцією.

Надійшла до редакції 14.05.2015 р.

Список використаної літератури

1. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 680 с.
2. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы / Инфекции и инфекционный контроль // *Status Praesens*. — 2012. — № 2 (8) — С. 5-7.
3. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 432 с.

4. Подольский В.В. Використання сучасних новітніх технологій (діагностика та лікування безплідності консервативними та хірургічними методами) з доведеною ефективністю для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку / В.В. Подольський, А.Є. Дубчак // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики, Київ-Луганськ, 2011. — Вип. 21. — С. 235-241
5. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешина, Т.Н. Савченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
6. Дубчак А.Е. Комплексне лікування хронічного сальпінгоофориту у жінок з трубно-перитонеальною неплідністю / А.Є. Дубчак, Л.В. Галазюк, О.В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 4(29). — С. 179-182.
7. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 1.
8. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Одрянц И.М., Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г. и соавт. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. — М.: МИА, 2004. — 393 с.
9. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Белоусова Т.Н. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. — Т. 8, № 5. — С. 80-82.
10. Мілевський О.В. Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки / О.В. Мілевський, А.Є. Дубчак // Здоровье женщины. — 2011. — № 6 (62). — С. 79-81.
11. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 616 с.
12. Секреты репродуктивной медицины / П.Т.К. Чен, М. Голдсгайн, З. Роузенвэкс; Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Кулакова. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 448 с.
13. Зайнетдинова Л.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие, ассоциированное с актуальными генитальными инфекциями: патогенез, клинико-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение: дис... док. мед. наук: спец. 14.01.01 / Л.Ф. Зайнетдинова. — Челябинск, 2010. — 275 с.
14. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Пилипенко М.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. — 2008. — № 10. — С. 6-10.
15. Johnson N.P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. — 2000. — Vol. 6, N 3. — P. 259-267.
16. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 64 с.
17. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом / Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — Том 6. — № 1. — С. 31-33.
18. Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
19. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — № 3. — С. 10-15.
20. Хашукоева А.З., Помаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит — проблема и решения // Гинекология. Коллективум. — 2012. — № 3. — С. 34-38.
21. Кулаков В.И. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки / В.И. Кулаков, А.С. Анкирская, С.М. Белобородов // Гинекология. — 2005. — Экстра-выпуск. — С.3-5.
22. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА, 2011. — 300 с.
23. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., Хронический эндометрит. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С 72
24. Краснопольский В.И. и соавт. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 106с.
25. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих; [пер. с англ.]. — М.: Логосфера, 2010. — 410 с.
26. Zhao D., Zhenlong Wu et al. Amino acid metabolism in intestinal bacteria and its potential implications for mammalian reproduction // Mol. Hum. Reprod., first published online January 20, 2015.
27. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. — 2007. — 137: 1650S-1655S.
28. Kocic G. et al. L-Arginine Intake Effect on Adenine Nucleotide Metabolism in Rat Parenchymal and Reproductive Tissues // The Scientific World Journal. Vol. 2012, Article ID 208239, 4 pages.
29. Battaglia C. et al. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients // Hum Reprod. — 1999 Jul. 14 (7). — P. 1690-7.
30. Ельський В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункції ендотелію в генезі серцево-судинистих захворювань // Журн. АМН України. — 2008. — 14 (1). — С. 51-62.
31. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. — 2008. — Vol. 49 (4-6). — P. 134-140
32. http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=ru&prev=search&rurl=translate.google.com.ua&sl=en&u=http://www.pillarhealthcare.ie/2014/12/arginine/&usg=ALkJrhi34jyFG07jBh7Auru0a7xXhfO8g#sthash.9APYmi5E.dpuf
33. Jonathan M. Greene, Chad W. Dunaway, Susan D. Bowers et al. Dietary L-Arginine Supplementation during Gestation in Mice Enhances Reproductive Performance and Vegfr2 Transcription Activity in the Fetoplacental Unit / American Society for Nutrition — 2012.
34. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study // Hypertens. Pregnancy. — 2007. — Vol. 26 (1). — P. 121-130.
35. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R., Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. — 2005. — 35 (1). — P. 32-37.
36. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2006. — Vol. 99 (2). — P. 146-152.
37. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension // Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2007. — Vol. 27 (2). — P. 198-200
38. Sieroszewski P., Suzin J., Karowicz Bilinska A.) Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine) // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2004. — Vol. 15 (6). — P. 363-366.
39. Gao K., Jiang Z., Lin Y., Zheng C., Zhou G., Chen F., Yang L. and Wu G. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows // Amino Acids. — 42. — P. 2207-2214. [View Article][Web of Science]
40. Li X., Bazer F.W., Johnson G.A., Burghardt R.C., Erikson D.W., Frank J.W., Spencer T.E., Shinzato I. and Wu G. Dietary supplementation with 0.8% L-arginine between days 0 and 25 of gestation reduces litter size in gilts // J. Nutr. — 2010. — 140. — P. 1111-1116. [View Article][Web of Science]
41. NIH, Baby Center, EHow, Oxford Journals, NIH — See more at: http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=ru&prev=search&rurl=translate.google.com.ua&sl=en&u=http://www.fertilityafter40.com/l-arginine-fertility.html&usg=ALkJrhgIV5yWg9NODI-p8ViqqZHAA-crqqg#sthash.5yW0iQix.dpuf
42. Pilot Study of FertilityBlend™ by Lynn Westphal, MD*, Mary Lake Polan, MD, PhD, MPH, Aileen Sontag Trant, PhD, Stephen B. Mooney, MD