

Досвід застосування L-аргініну для преконцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі

О. А. Таран, С. В. Демянюк

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Дисфункція ендотелію під час вагітності асоціюється з дисбалансом між продукцією вазодилатаційних, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстриктивних, протромботичних та проліферативних – з іншого. Ці порушення можуть слугувати одним із чинників репродуктивних втрат, профілактика яких є надзвичайно важливим завданням сучасного акушерства.

Мета дослідження: обґрунтування необхідності та оцінювання ефективності застосування L-аргініну для преконцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 породіль із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі, які були розділені на 2 групи по 40 осіб у кожній. У контрольній групі було проведено загальноприйнятну преконцепційну підготовку для пацієнток із гемостазіологічними порушеннями низького ризику та синдромом втрати плода, а жінки основної групи додатково отримували препарати L-аргініну. Для оцінювання ендотеліопатії в I триместрі вагітності аналізували ендотелій-залежну вазодилатацію судин, вивчали структуру й частоту ускладнень перебігу вагітності та пологів. Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета IBM SPSS Statistics (версія 20).

Результати. Застосування L-аргініну під час прегравідарної підготовки жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі сприяє зменшенню частоти гестаційної ендотеліопатії в I триместрі вагітності (відношення шансів (ВШ) 0,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,11–0,97]), плацентарної дисфункції (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]) та гіпертензивних розладів *de novo* (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]).

Висновки. Запропонована тактика ведення прегравідарного періоду й ранніх термінів гестації у жінок із синдромом втрати плода і тромбофіліями низького ризику в анамнезі із застосуванням препаратів L-аргініну дала змогу знизити ризик розвитку гестаційної ендотеліопатії та плаценто-опосередкованих ускладнень вагітності.

Ключові слова: синдром втрати плода, невиношування, вагітність, фактори ризику, плацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія.

Clinical experience of L-arginine use for preconception care in women with fetal loss syndrome and a history of low-risk thrombophilia

О. А. Таран, С. В. Демянюк

Endothelial dysfunction during pregnancy is associated with an imbalance between the production of vasodilatory, angioprotective, and antiproliferative factors on one hand, and vasoconstrictive, prothrombotic, and proliferative factors on the other. These disturbances may contribute to reproductive losses, the prevention of which is a critical challenge in modern obstetrics.

The objective: to substantiate the necessity and evaluate the effectiveness of L-arginine administration for preconception preparation in women with recurrent pregnancy loss syndrome and a history of low-risk thrombophilias.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted involving 80 women with recurrent pregnancy loss syndrome and a history of low-risk thrombophilias. The participants were divided into two groups of 40 patients each. The control group underwent standard preconception preparation for patients with hemostasiological disorders and recurrent pregnancy loss syndrome, while women in the main group additionally received L-arginine supplements. To identify endothelial dysfunction in the first trimester of pregnancy, endothelial-dependent vasodilation of blood vessels, the structure and incidence of pregnancy and childbirth complications were assessed. Statistical data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics software package (version 20).

Results. The use of L-arginine during preconception preparation in women with low-risk thrombophilias and a history of recurrent pregnancy loss was associated with a reduced incidence of gestational endothelial dysfunction in the first trimester (odds ratio (OR) 0.33; 95% confidence interval (CI) [0.11–0.97]), placental dysfunction (OR 0.14; 95% CI [0.04–0.45]), fetal growth restriction (OR 0.13; 95% CI [0.04–0.45]), and *de novo* hypertensive disorders (OR 0.21; 95% CI [0.05–0.84]).

Conclusions. The proposed strategy for managing the preconception period and early gestation in women with recurrent pregnancy loss syndrome and low-risk thrombophilias in their medical history effectively reduced the risk of gestational endothelial dysfunction and placental-associated pregnancy complications.

Keywords: fetal loss syndrome, pregnancy loss, pregnancy, risk factors, placental dysfunction, endothelial dysfunction, preeclampsia.

Надзвичайно складною і соціально значущою для сучасного акушерства та перинатології в Україні, враховуючи умови воєнного часу, демографічної кризи й високого рівня бездітності, є проблема репродуктивних втрат. Критеріями синдрому втрати плода є: більше ніж 1 самовільний викидень у терміні 10 тиж. вагітності й більше (включно з вагітністю, що не розвивається); 3 і більше самовільних викиднів на пре-ембріональній або ранній ембріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування; мертвонародження; неонатальна смерть унаслідок передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності [5].

Частота синдрому втрати плода є досить високою: від 2 до 55% усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому близько 80% репродуктивних втрат припадає на I триместр [21, 26]. Такий стан проблеми пояснюється надзвичайною важкістю ведення пацієнток цієї категорії, оскільки репродуктивні втрати можуть бути обумовлені численними та різноманітними етіологічними факторами.

Протягом останніх років широко вивчається роль периферичної судинної системи як патогенетичний механізм репродуктивних втрат, зокрема гіпоперфузії тканин унаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реології, гіперкоагуляції. Важлива роль у цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин. Він реагує на різноманітні гуморальні зміни продукцією судинозвужувальних і судинорозширювальних факторів, що, своєю чергою, регулює судинний тонус, а також стан мікроциркуляції та всіх її складових.

Відомо, що структурна організація ендотелію є обов'язковою умовою цілісності судинної стінки та селективної проникності для різних субстанцій [14]. Водночас ураження ендотелію при вагітності ранніх термінів призводить до оголення м'язово-еластичної мембрани судин із розташованими в ній рецепторами, що на тлі підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин спричиняє рефлекторну вазоконстрикцію [26]. Спочатку розвивається гемодинамічна мальадаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти, а надалі – пізня судинна дисфункція, що й асоціюється з клінічними проявами акушерської патології. Вихідний локальний ендотеліоз із набуханням цитоплазми й відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми в судинах плаценти й матки, вірогідно, з часом трансформується в генералізований патологічний процес [15]. Відповідно до сучасних уявлень, порушення плодово-плацентарних взаємовідношень розглядається як клініко-морфологічний синдром, обов'язковим компонентом якого є ураження фетоплацентарного ендотелію. Підвищена експресія трансформувального фактора росту (TGF- β) та незавершена гестаційна трансформація спіральних артерій розцінюються як провідні механізми порушення плацентарної перфузії, що лежать в основі патогенезу синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода [7]. Таким чином, ендотеліальна дисфункція як універсальний дефект судинної стінки є важливою початковою ланкою континууму акушерських ускладнень, що, по суті, означає перебіг і результати вагітності та пологів.

До основних факторів ризику ендотеліальної дисфункції належать: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, тютюнокуріння, ожиріння, малоактивний спосіб життя, спадкова схильність тощо [18, 19]. Окрім класичних факторів ризику, на функцію ендотелію впливають хронічні запальні захворювання та гострі інфекції, зокрема вірусні, що знижують біодоступність оксиду азоту (nitric oxide – NO) [20]. Доведено, що прозапальні цитокіни та їхні рецептори опосередковують вплив на процеси росту, диференціювання, інвазії та міграції трофобласта [22]. Дисбаланс у продукції цитокінів призводить не лише до прямого ембріотоксичного ефекту, а й до гальмування процесу міграції трофобласта, відсутності трансформації м'язового шару в спіральних артеріях, що може зумовити зниження міжворсинчастого кровотоку та гіпоксію плаценти [16].

Плацентарна дисфункція (або матково-плацентарна судинна недостатність) має особливе значення в генезі репродуктивних втрат, постійним атрибутом якої є гестаційна ендотеліопатія. Остання передбачає недостатню генерацію судинорозширювальних молекул, як-от оксиду азоту, який є одним з основних вазоактивних медіаторів ендотелію. За останні роки накопичилися численні дані, що свідчать про універсальність механізму дії більшості вазорегуляторних речовин на судинну стінку через синтез ендотелієм NO. Він утворюється шляхом дії ферменту ендотеліального NO-синтетази з L-аргініну [12] та активує в гладком'язових клітинах гуанілатциклазу, що стимулює синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який, своєю чергою, викликає розслаблення судин, гальмування активності тромбоцитів і макрофагів [6]. Оксид азоту також інгібує експресію прозапальних генів судинної стінки, пригнічує активацію, адгезію, агрегацію тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня цГМФ [1].

Численні дослідження демонструють, що оксид азоту має низку позитивних ефектів, які можуть бути корисними на етапі прекоцепційної підготовки до вагітності. Зокрема він сприяє вазодилатації, знижує активацію та адгезію лейкоцитів до ендотелію, а також тромбоцитів, запобігаючи розвитку тромбозів. Крім того, оксид азоту пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним ендогенним вазоконстриктором тощо [8, 13, 18].

До природних прекурсорів оксиду азоту належить L-аргінін. Ферментативний шлях перетворення L-аргініну включає синтазу оксиду азоту – NOS₃. Є дані експериментальних і клінічних досліджень щодо впливу додаткового приймання L-аргініну на ендотелій-залежні процеси та кінцеві точки акушерських ускладнень, у патогенезі яких ключову роль відіграє ендотеліальна дисфункція [4]. Безперечно, заслуговують на увагу метааналізи, згідно з результатами яких пероральне застосування L-аргініну жінками із синдромом втрати плода в анамнезі дало змогу знизити ризики внутрішньоутробної затримки росту плода, низької маси тіла при народженні, передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому в жінок із високим ризиком прееклампсії або з прееклампсією, гестаційною або легкою хронічною гіпертензією [13, 17, 18].

З огляду на отримані результати попередніх досліджень, які наголошують на важливості ендотеліаль-

ної дисфункції для лікарів-практиків, ми оптимізували тактику ведення прегравідарного періоду в жінок із гемостазіологічними порушеннями та синдромом втрати плода в анамнезі, ефективність якої досліджували протягом 2019–2024 рр.

Мета дослідження: обґрунтувати необхідність та оцінити ефективність застосування L-аргініну для пре-концепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода і тромбофіліями низького ризику в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети ми провели проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 80 жінок віком від 23 до 40 років (у середньому $(M \pm \sigma) - 30,56 \pm 5,19$ року), в яких анамнестично відзначали синдром втрати плода, які планували вагітність і спостерігалися з приводу вагітності в акушерських стаціонарах м. Вінниці протягом 2019–2024 рр.

Критеріями залучення в дослідження були:

- 1) пацієнтки віком 18 років і більше, які планують вагітність;
- 2) наявність в анамнезі синдрому втрати плода;
- 3) діагностована тромбофілія низького ризику;
- 4) згода пацієнтки на участь у дослідженні.

До критеріїв незалучення відносили наявність в анамнезі перинатальних втрат через хромосомні аберації, анатомічні дефекти, виражені ендокринні порушення, чоловічий фактор безпліддя, а також преємбріонічні втрати та невдачі екстракорпорального запліднення.

Учасниці дослідження були розділені на дві групи по 40 осіб у кожній. У жінок контрольної групи ведення прегравідарного періоду відповідало стандартним рекомендаціям сучасних клінічних настанов [9, 10] та включало лікування соматичних захворювань, правильне харчування, адекватне споживання саплементів (залежно від індивідуальних потреб та показань), контроль маси тіла, здоровий спосіб життя та вакцинацію, що зрештою асоціюється з поліпшенням результатів як для плода, так і для матері.

Жінкам основної групи в період 3 міс. пре-концепційної підготовки разом із препаратами стандартного ведення пацієнток із гемостазіологічними порушеннями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі призначали препарат L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно краплинно в дозі 100 мл 1 раз на день курсом 5 днів. Надалі жінки приймали пероральну форму L-аргініну аспартат по 5 мл 4 рази на день курсом 20 днів.

Для виявлення відмінностей між виділеними клінічними групами проведено порівняльний аналіз структури й частоти соматичної патології та порушень репродуктивної функції, антропометричних, лабораторних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів і інших характеристик.

Для діагностики ендотеліопатії за допомогою ультразвукового апарату Toshiba Xario XG, оснащеного лінійним датчиком 12 МГц, оцінювали ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) судин, з урахуванням якої визначають вазомоторну реакцію артерій у відповідь на синтез ендотеліальним глікокаліксом NO.

Візуалізацію плечової артерії проводили у поздовжній площині на рівні нижньої третини плеча, при-

близо за 3 см проксимальніше до медіального надвиростка плечової кістки. Обстеження виконували як у вертикальному, так і в горизонтальному положенні тіла. Діаметр артерії визначали у вихідному стані та після проведення реактивної гіперемії, яку індукували шляхом компресії проксимальної ділянки плеча манжеткою тонометра. Тиск у манжеті перевищував індивідуальний систолічний на 40–50 мм рт. ст. і підтримувався протягом 180 с, після чого стрімко знижувався до нуля. Запис продовжували ще протягом 180 с після декомпресії. Загальний час реєстрації становив 600 с [3].

Показник ЕЗВД плечової артерії обчислювали за формулою:

$$\text{ЕЗВД}_{\text{п}} = \frac{\text{ДП}_2 - \text{ДП}_1}{\text{ДП}_2} \times 100\%, \text{ де:}$$

ЕЗВД_п – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії (%);

ДП₁ – початковий діаметр артерії в стані спокою;

ДП₂ – діаметр артерії через 60 с після усунення оклюзії [3].

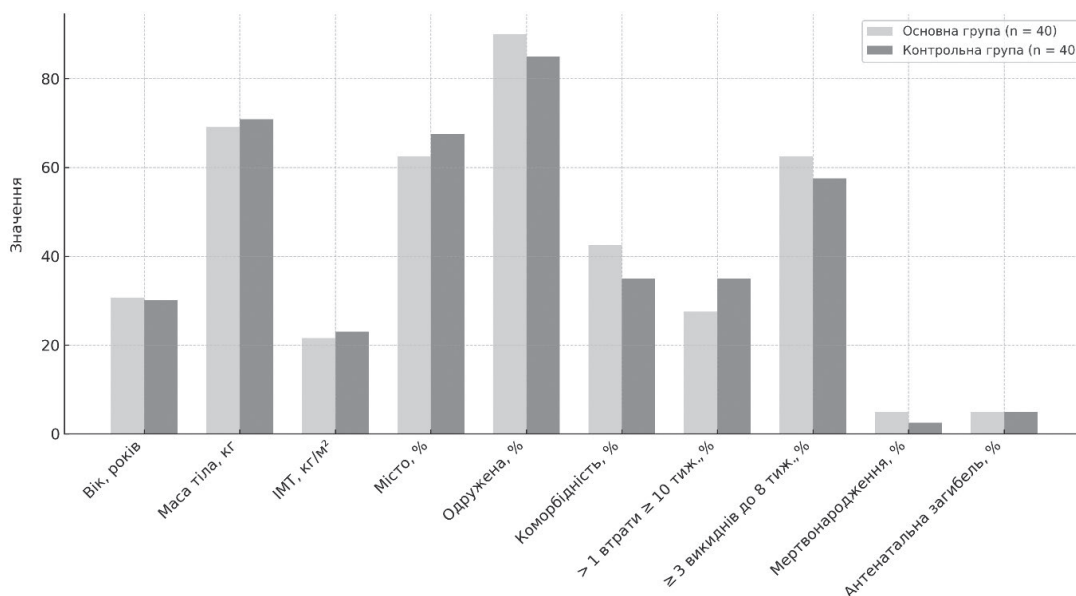
Фізіологічною реакцією плечової артерії на реактивну гіперемію вважали її дилатацію на 15% і більше. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважалися патологічною реакцією та свідчили про дисфункцію ендотелію.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичного пакета для медичних і біологічних досліджень (IBM SPSS Statistics, версія 20). Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення). Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), визначено відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що сформовані нами клінічні групи були зіставними за віком, антропометричними показниками, місцем проживання, частотою і структурою супутньої соматичної патології та репродуктивних втрат ($p > 0,05$) (рисунок).

Найпоширенішою тромбофілією в досліджуваних пацієнток була гетерозиготна форма поліморфізму PAI-1 (PAI 675 5G>4G) – 24 з 80 випадків, що становило 30,0%. На другому місці за частотою виявлення відзначався поліморфізм генів фолатного циклу – 21 (26,3%), з яких найчастіше спостерігали гетерозиготний стан MTRR 66 A>G (метіон-синтаза-редуктаза) – 14 (17,5%) випадків. Мутація F₅ Лейден: 1691 G>A була відзначена у 8 (10,0%) та мутація FGB фібриноген: FGB 455 G>A – ще у 8 (10,0%) випадках. Також зафіксовано випадки сполучення кількох мутацій: PAI 675 5G>4G та F13A1 9 G>T – в 11 (13,8%) жінок, PAI 675 5G>4G і ITGA2-α2 807 C>T – у 5 (6,3%), F₅ Лейден: 1691 G>A та F7: 10976 G>A – у 2 (2,5%), F₅ Лейден: 1691 G>G та F7: 10976 G>A – в 1 (1,3%) пацієнтки. Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії статистично значуще не відрізнялася між досліджуваними групами [27].



Окремі характеристики досліджуваних груп

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла.

З моменту діагностики бажаної вагітності (37 – одноплідна, 3 – двійнею в основній групі та 38 – одноплідна, 2 – двійнею в контрольній групі) отримано дані клініко-лабораторного та інструментального моніторингу перебігу вагітності й пологів усіх включених у дослідження пацієнток [27].

Під час дослідження ендотелій-залежної вазорегуляторної функції в І триместрі вагітності встановлено, що у жінок основної групи середній показник ЕЗВД_п становив $20,33 \pm 5,46\%$, що було достовірно на $15,6\%$ більше, ніж у жінок контрольної групи – $16,43 \pm 7,82\%$ (95% ДІ [0,899–6,902], $p = 0,012$).

Нормативні показники ЕЗВД зареєстровано в достовірно більшій кількості пацієнток основної групи – 35 (87,5%) проти 19 (47,5%) у контрольній групі (ВІП 7,0; 95% ДІ [2,28–21,53], $p < 0,001$).

Згідно із запропонованим В. М. Запорожаном та ін. градації критеріальним показником (ЕЗВД < 10%), гестаційна ендотеліопатія в І триместрі вагітності була діагностована у 6 (15%) пацієнток основної групи та у 14 (35%) – у контрольній (ВІП 0,33; 95% ДІ [0,11–0,97], $p = 0,039$) [3].

В основній групі жінок відзначено достовірно нижчу частоту плацентарної дисфункції – 4 (10,0%) проти 18 (45,0%) у контрольній групі (ВІП 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$), затримки росту плода – 1 (2,5%) проти 6 (15,0%) відповідно (ВІП 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45], $p < 0,001$), гіпертензивних розладів *de novo* – 3 (7,5%) проти 11 (27,5%) відповідно (ВІП 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84], $p = 0,019$). Різниця в частоті та структурі ускладнень пологів в аналізованих групах встановлено не було, за винятком меншої поширеності аномалій пологової діяльності у пацієнток основної групи – 4 (10,0%) проти 11 (27,5%) у контрольній групі (ВІП 0,29; 95% ДІ [0,08–1,02], $p = 0,045$) [27].

При використанні запропонованої прекоцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії

препаратів L-аргініну з боку як матері, так і плода та новонародженої дитини.

Відомо, що тромбофілії є однією з причин втрати вагітності на будь-якому її етапі [2, 11, 23, 24], оскільки тромбоз спіральних артерій та міжворсинчастого простору на материнській стороні плаценти порушує адекватну плацентарну перфузію. Водночас дані літератури щодо зв'язку між материнською успадкованою тромбофілією і втратою плода в І триместрі є суперечливими.

Численні дослідження продемонстрували, що система L-аргініну/NO бере участь у патофізіології відповідних акушерських станів, що пояснює позитивний вплив додаткового приймання L-аргініну на ендотелій-залежні процеси та кінцеві точки акушерських ускладнень, у патогенезі яких ключову роль відіграє ендотеліальна дисфункція [4, 25]. Так, результати метааналізу E. Goto продемонстрували, що пероральне застосування L-аргініну жінками із синдромом втрати плода в анамнезі значно знижувало ризики внутрішньоутробної затримки росту плода і передчасних пологів та значно збільшувало масу тіла при народженні [13]. У систематичному огляді наслідків використання добавок L-аргініну для матері та плода відзначено покращення фетоплацентарного кровообігу, збільшення маси тіла плода та поліпшення неонатальних показників у жінок із загрозою затримки внутрішньоутробного розвитку плода [17]. Систематичний огляд і метааналіз F. Naderipour et al. показали, що препарати L-аргініну під час вагітності знижують частоту прееклампсії у вагітних високого ризику [19].

Враховуючи дані літератури, ми провели прекоцепційну підготовку із застосуванням L-аргініну у 40 жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі. Це дало змогу зменшити кількість випадків гестаційної ендотеліопатії в І триместрі

вагітності (ВШ 0,33; 95% ДІ [0,11–0,97]), плацентарної дисфункції (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]).

ВИСНОВКИ

1. Застосування L-аргініну під час прегравідарної підготовки жінок із тромбофіліями низького ризику та синдромом втрати плода в анамнезі сприяє зменшенню кількості випадків гестаційної ендотеліопатії в І триместрі вагітності (ВШ 0,33; 95% ДІ [0,11–0,97]).

2. Доповнення наявних рекомендацій для жінок групи ризику включенням у програму прекоцепційної підготовки L-аргініну асоціюється зі зменшенням випадків плацентарної дисфункції (ВШ 0,14; 95% ДІ [0,04–0,45]), затримки росту плода (ВШ 0,13; 95% ДІ [0,04–0,45]), гіпертензивних розладів *de novo* (ВШ 0,21; 95% ДІ [0,05–0,84]).

3. Під час застосування запропонованої прекоцепційної підготовки не було встановлено випадків побічної дії препаратів L-аргініну з боку як матері, так і плода та новонародженої дитини.

Відомості про авторів

Таран Оксана Анатоліївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Демянюк Світлана Валеріївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 570-360. E-mail: demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

Information about the authors

Taran Oksana A. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. E-mail: taranoa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Demyanyuk Svitlana V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 570-360. E-mail: demyanyuksveta@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5566-1389

ПОСИЛАННЯ

- Janaszak-Jasiecka A, Ploska A, Wieronska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett.* 2023;28(1):21. doi: 10.1186/s11658-023-00423-2.
- Benyuk V, Chebotarova A, Hychka N, Kovalyuk T, Beniuk S, Usevych I, et al. Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death. *Reprod Health Woman.* 2023;(4):50-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285765.
- Zaporozhian VM, Konkov DG, Galich SR, Lutsker OL, inventors. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, patent holder. Method of non-invasive diagnostics of the functional state of the endothelium during pregnancy. Patent No. 77984; 2013 Nov 03. Ukraine.
- Konkov DG, Zhuk SI, Rud W, Buran W. The features of the prevention of preeclampsia in pregnant women with gestational endotheliopathy in the first trimester. *Reprod Health Woman.* 2023;(6):46-56. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289996.
- Malanchuk LM, Kuchma ZM, Malanchuk SL. Fetal loss syndrome: Modern approaches to treatment. *Med Aspects Health Women.* 2015;9(95):19-22.
- Medved VI. The long-awaited donor of nitric oxide. *Health Ukr.* 2009;(13-14):62.
- Melnik YN, Zhuk SI, Atamanchuk IN. Endothelial dysfunction as a marker of placental insufficiency. *Health Woman.* 2016;9(115):47-51.
- Grechanyk MM, Kuryata OV. The role of L-arginine in the treatment of cardiovascular diseases: The focus is on the choice of effective dose. *Health Ukr.* 2019;11(456).
- Benedetto C, Borella F, Divakar H, O'Riordan SL, Mazzoli M, Hanson M, et al. FIGO Preconception Checklist: Preconception care for mother and baby. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;165(1):1-8. doi: 10.1002/ijgo.15446.
- ESHRE Guideline Group on RPL; Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
- Andreeva T, Komsa-Penkova R, Langari A, Krumova S, Golemanov G, Georgieva GB, et al. Morphometric and nanomechanical features of platelets from women with early pregnancy loss provide new evidence of the impact of inherited thrombophilia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7778. doi: 10.3390/ijms22157778.
- Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83-94. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
- Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
- Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):1019-34. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
- Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. *Actual Questions Modern Gynecol Perinatol.* 2018;4:25-29.
- Gusella A, Martignoni G, Giacometti C. Behind the curtain of abnormal placentation in pre-eclampsia: From molecular mechanisms to histological hallmarks. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7886. doi: 10.3390/ijms25147886.
- Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: A systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.
- Klein J, Diaba-Nuhoho P, Giebe S, Brunssen C, Morawietz H. Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflügers Arch.* 2023;475(7):835-44. doi: 10.1007/s00424-023-02824-w.
- Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril.* 2024;18(4):323-8. doi: 10.22074/ijfs.2024.2016433.1580.
- Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology.* 2021;72(7):604-15. doi: 10.1177/0003319720987752.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Early pregnancy loss. *ACOG Practice Bulletin No. 200.* *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):e197-207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002957.
- Tomnyuk OM. Prophylaxis of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women with antiphospholipid syndrome and retrochorial haematoma. *Reprod Health Woman.* 2020;(3):36-9. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215013.
- Trokhymovych O, Borysyuk O, Chubai G, Zinchenko M. Pre-pregnancy training of women with early pregnancy loss and adenomyosis, taking into account folate cycle gene polymorphisms. *Reprod Health Woman.* 2024;(1):73-7. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301602.
- Tumanova L, Kolomiets O. Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility. *Reprod Health Woman.* 2022;(2):53-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261808.
- Youssef A, Vermeulen A, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008.
- Opichka MA, Rappel MW, Guterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055.
- Taran OA, Demyanyuk SV. Study of the effectiveness of preconceptional preparation in women with fetal loss syndrome and low-risk thrombophilia in history. *Reprod Health Woman.* 2025;(2):14-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2025.326494.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2025. – Дата першого рішення 14.04.2025. – Стаття подана до друку 21.05.2025