

## L-аргинин с точки зрения доказательной медицины

[Бабушкина А В](#)

- [Редакция "Украинского медицинского журнала"](#)

### Аминокислота L-аргинин — субстрат для синтеза оксида азота

Аргинин — условно незаменимая аминокислота, впервые выделен в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger, а структура его установлена E. Schulze и E. Winterstein в 1897 г. Средний суточный уровень потребления L-аргинина составляет 5,4 г. Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине удовлетворяется его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей, однако для молодых особей и взрослых в условиях стресса или болезни эта аминокислота становится эссенциальной. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека — быть субстратом для синтеза оксида азота (NO) (Visek W.J., 1986; Wu G., Morris S.M. Jr., 1998; Böger R.H., 2007).

Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитиновом цикле. Часть L-аргинина, не метаболизовавшаяся в печени, используется как субстрат для продукции NO. Основным поставщиком эндогенного аргинина является обмен белка в организме, однако эндогенный синтез аргинина не играет важной роли в регуляции гомеостаза у здоровых взрослых людей (Wu G., Morris S.M. Jr., 1998; Böger R.H., 2007).

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. NOS — единственный известный на данный момент фермент, использующий в этом процессе одновременно 5 кофакторов/простетических групп (флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид, гем, тетрагидробиоптерин и кальций/кальмодулин), являясь таким образом одним из наиболее регулируемых в природе ферментов (Bryan N.S. et al., 2009).

Существует несколько изоформ NOS, названных по типу клеток, где они были впервые выделены — нейрональная (nNOS, NOS I), эндотелиальная (eNOS, NOS III) и макрофагальная (iNOS, NOS II). eNOS и nNOS постоянно присутствуют в соответствующих клетках, то есть являются конститутивно экспрессируемыми. В сердечно-сосудистой системе eNOS в основном образуется в эндотелиоцитах, ее продукция поддерживается биохимическими стимулами, такими как ацетилхолин и брадикинин, а также в ответ на стимуляцию механорецепторов напряжением сдвига<sup>[1]</sup>. Активность eNOS напрямую коррелирует с концентрацией внутриклеточного кальция. eNOS отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией артериального давления (АД). Кроме того, eNOS выявлена и в других клетках и тканях, например в кардиомиоцитах, эритроцитах, мегакариоцитах, тромбоцитах (Гуревич М.А., Стуров Н.В., 2006; Böger R.H., 2007; Gkaliagkousi E. et al., 2007).

iNOS в сосудистой сети присутствует не только в макрофагах, но и в лимфоцитах, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц или фибробластах, активируясь под воздействием бактериальных эндотоксинов и воспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкины). Активация iNOS не зависит от кальция, вызывая синтез NO в высоких концентрациях (до 1000 раз выше по сравнению с eNOS). В свою очередь, nNOS синтезирует NO в физиологических количествах преимущественно в качестве транмиттера в головном мозге и периферической нервной системе, например в неадренергических холинергических автономных нервных волокнах. В настоящее время также представлены доказательства конститутивной экспрессии iNOS в некоторых тканях наряду с существованием индуцибельных форм eNOS и nNOS (Böger R.H., 2007; Bryan N.S. et al., 2009; Lubos E. et al., 2009).

### Физиологическая роль оксида азота

NO играет важную роль в физиологии млекопитающих, обладая широким спектром биорегуляторного действия. Молекула NO является одной из наиболее мелких известных молекул — биологических мессенджеров. Благодаря химической простоте, эффекты NO могут регулироваться исключительно его концентрацией и стабильностью. NO легко проникает сквозь мембраны клеток, не нуждаясь в каналах или рецепторах. Иницированный NO сигнальный период достаточно короткий, поскольку NO быстро окисляется с переходом в нитриты и нитраты. Вот почему биологические эффекты NO ограничены местом его образования. Мишенью для NO в большинстве случаев является гемовая часть растворимой гуанилатциклазы. NO катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который

и обуславливает большинство физиологических эффектов NO. Однако на сегодня известны и другие физиологические эффекты NO, независимые от активации гуанилатциклазы или даже NOS, включая посттрансляционную модификацию белков, липидов и других биомолекул. Другими возможными мишенями для NO являются растворимый аденозиндифосфат (АДФ)-рибозилирующий фермент и факторы транскрипции, через которые NO может непосредственно влиять на транскрипцию генов и трансляцию иРНК (Buhimschi I.A. et al., 1998; Марков Х.М., 2000; Bryan N.S. et al., 2009).

Мишени воздействия NO зависят от окружающих условий и количества производимого NO. Местный уровень NO детерминирован балансом между интенсивностью его синтеза или экзогенного образования и интенсивностью инактивации. Физиологическое действие NO варьирует от модуляции сосудистой системы до регуляции иммунных процессов (клеточно-опосредованный иммунитет, воздействие нейтрофильных гранулоцитов на патогенные микроорганизмы, неспецифическая иммунная защита) и контроля нейрональных функций (передача сигнала в неадренергических нехолинергических нейронах, синаптическая пластичность в центральной нервной системе, осцилляторная активность нейрональной сети, нейропротекция) (Степанов Ю.М. и соавт., 2004; Böger R.H., 2007; Lubos E. et al., 2009) (таблица).

**Таблица. Роль NO в функционировании различных систем организма (Степанов Ю.М. и соавт., 2004)**

<b>Функциональные системы организма</b>	<b>Физиологические реакции</b>
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца
Дыхательная система, пищеварительный и уrogenитальный тракты	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

Роль NO в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидантных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства (Гуревич М.А., Стуров Н.В., 2006; Ельский В.Н. и соавт., 2008). NO также ответственен за противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1). Вдобавок, NO блокирует агрегацию тромбоцитов и оказывает фибринолитический эффект (Chatterjee A., Catravas J.D., 2008).

#### **Оксид азота — мощный периферический вазодилататор**

За открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad в 1998 г. была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии (Bryan N.S. et al., 2009).

Образовавшись в сосудистом эндотелии, NO связывается с трехвалентным железом гема цитохром С-оксидазы в митохондриях, регулируя определенные транскрипционные факторы, например индуцируемый гипоксией фактор-1 (hypoxia-inducible factor-1 — HIF-1), или быстро диффундирует в кровь. В просвете сосуда NO быстро поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина с формированием метгемоглобина и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. NO также диффундирует в клетки гладких мышц сосудов, прилегающие к эндотелию, где модулирует активность гемсодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилирует гуанозинтрифосфат с образованием цГМФ, который в свою очередь активирует K<sup>+</sup>-каналы и ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц путем непосредственного угнетения кальциевых каналов, а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и белки саркоплазматического ретикулума, способствуя секвестрации ионов кальция в саркоплазматической сети. Результатом является расслабление клеток гладких мышц, регулирующее таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам — процесс эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных сосудистых клеток утилизировать NO, полученный экзогенно, называется эндотелийнезависимой вазодилатацией (Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Lubos E. et al., 2009).

Хотя внутриклеточная концентрация L-аргинина значительно выше по сравнению с плазмой крови или внеклеточной жидкостью, доказано, что внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO (Böger R.H., 2007). При низких концентрациях в плазме крови L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию (Yi J. et al., 2009)

### **Дефицит оксида азота как ключевое звено эндотелиальной дисфункции**

По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность сердца и сосудов, а диффузно рассеянный по всем тканям активный эндокринный орган, самый большой в организме (в теле человека средней массы тела содержится около одного триллиона эндотелиоцитов — 1,8 кг), способный к непрерывной продукции биологически активных веществ. Одной из основных функций эндотелия является сбалансированное выделение регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Эти вещества играют важную роль в организме, отвечая за регуляцию тонуса сосудов (секреция вазоактивных медиаторов), поддержание их анатомического строения (синтез и ингибирование факторов пролиферации), сохранение гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); участвуют в процессах местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки; тромбоцитарные факторы (серотонин, АДФ, тромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейгормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II, аденозин, гистамин); гипоксия. В норме в ответ на стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Для нормально функционирующего эндотелия характерно сбалансированное образование сосудосуживающих (эндотелин-1, тромбосан A2, простагландин H2) и сосудорасширяющих (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин, натрийуретический пептид С-типа и др.) субстанций (Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Головченко Ю.И., Трещинская М.А., 2008; Ельский В.Н. и соавт., 2008).

Наиболее выраженной сосудорасширяющей способностью обладает NO. NO как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 г. — R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия. NO присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция (ЭД) (Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Головченко Ю.И., Трещинская М.А., 2008; Ельский В.Н. и соавт., 2008).

В развитии и прогрессировании заболеваний сосудов ключевым моментом является регуляция NOS и биодоступность субстратов или кофакторов (Chatterjee A., Catravas J.D., 2008). Местная доступность L-аргинина в качестве субстрата для NOS может быть снижена вследствие активности аргиназы, утилизирующей L-аргинин для производства мочевины и орнитина и таким образом конкурирующей с NOS за доступность субстрата. Различные исследования свидетельствуют, что индукция или активация аргиназы I или аргиназы II ведет к нарушению продукции NO и, как следствие, к ЭД. Аккумуляция при различных патологических состояниях эндогенного ингибитора NOS асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine — ADMA) также нарушает образование NO. Установлена связь между повышенным уровнем ADMA и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Повышенный уровень ADMA наблюдается у пациентов с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией; резистентностью к инсулину, сахарным

диабетом (СД) 2-го типа, почечной недостаточностью и кардиальным синдромом X (Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Böger R.H., 2007).

### Патогенетическая роль дефицита оксида азота

Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе — важный патогенетический фактор таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и диабетическая ангиопатия (Böger R.H., 2007). Осложнениями, связанными с дефицитом этого соединения, также являются острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, атеротромбоз, тромботическая микроангиопатия, тромбозомболические цереброваскулярные заболевания, преэклампсия (Гуревич М.А., Стуров Н.В., 2006).

ЭД рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма формирования АГ. У больных с АГ нарушение NO-зависимого расслабления артерий может быть обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и изменением citoархитектоники сосудов. Наибольшее значение в снижении ЭЗВД придают внутриклеточному оксидативному стрессу — свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами. Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ связывают именно с формированием ЭД, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатии и транзиторных ишемических атак (ТИА) (Визир. В.А., Березин А.Е., 2000). У больных в острый период церебрального ишемического инсульта (ЦИИ) происходит снижение уровня NO<sub>2</sub> — стабильного метаболита NO, что свидетельствует об участии эндотелийзависимых механизмов в патогенезе ЦИИ. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует при повышении клинической тяжести состояния больных ЦИИ (Малахов В.А., Завгородняя А.Н., 2007).

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) одной из главных причин уменьшения ЭЗВД является гиперхолестеринемия, поскольку ускоряет апоптоз эндотелиоцитов и снижает синтез NO в эндотелии (Мовчан Е.А., 2008).

NO контролирует разнообразные легочные функции, такие как активность макрофагов, бронхоконстрикцию и дилатацию легочных артерий. У пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) наблюдается снижение уровня NO в легких. Одна из причин этого состояния — нарушение метаболизма L-аргинина. Так, у пациентов с артериальной ЛГ отмечают ассоциацию снижения уровня L-аргинина с повышением активности аргиназы. Также нарушенный метаболизм ADMA в легких может инициировать, стимулировать или поддерживать течение хронических заболеваний легких, в том числе артериальной ЛГ. Повышенный уровень ADMA отмечается у пациентов с идиопатической артериальной ЛГ, хронической тромбозомболической ЛГ, а также артериальной ЛГ, ассоциированной с серповидноклеточной анемией или системным склерозом (Maarsingh H. et al., 2008; Zakrzewicz D., Eickelberg O., 2009).

В связи с наличием огромного пула эндотелиальных клеток в капиллярах клубочков от функционального состояния эндотелия существенно зависит регуляция сосудистого тонуса в почках. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов. Перераспределение равновесия вазоактивных факторов в пользу вазоконстрикторов не только инициирует развитие нефросклероза, снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, но и провоцирует развитие АГ (Мовчан Е.А., 2008).

В клинической патофизиологии почек NO имеет особое значение. Имеются данные о постоянном синтезе NO в эндотелиальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов, мезангиальных и эпителиальных канальцевых клетках, благодаря чему он играет важную роль в регуляции почечного кровотока, экскреторной функции почек, тубулогломерулярного баланса. Эти эффекты частично осуществляются путем взаимодействия NO с ренин-ангиотензиновой системой и другими биорегуляторами функций почек. Снижение продукции и функции NO, в частности в сосудистом эндотелии, тесно связано с патогенезом уменьшения почечной ткани вследствие поражения почек. Механизмы возникновения дефицита различны, включая уменьшение синтеза NO вследствие снижения концентрации или активности почечной кортикальной pNOS $\alpha$ , а также снижения уровня активных димеров eNOS вследствие деградации кофактора eNOS тетрагидробиоптерина; повышение циркулирующего количества ADMA (уровень ADMA в плазме крови коррелирует с тяжестью хронической болезни почек); ограничение доступности субстрата (L-аргинина) вследствие снижения его синтеза в почках или нарушения транспорта в клетку; нарушения почечной тубулярной регенерации аргинина; утилизация аргинина аргиназой; инактивация NO активными формами кислорода (reactive oxygen species — ROS). Кроме того, накопление конечных продуктов гликозилирования при прогрессировании болезней почек снижает доступ NO к его мишеням (Марков Х.М., 2000; Baylis C., 2008; Ohkita M. et al., 2009).

Физиологическая сосудистая адаптация к беременности (увеличение объема крови, минутного объема сердца и снижение сосудистой резистентности) сопровождается увеличением эндогенной продукции NO и повышением чувствительности к NO гладкомышечных клеток сосудов. Экспериментальные исследования показали роль усиления оксидативного стресса и снижения биодоступности таких вазодилаторов как NO

в патогенезе сердечно-сосудистой дисфункции в период беременности; при преэклампсии в исследованиях *in vitro* установлено нарушение ЭЗВД изолированных почечных артерий. При преэклампсии также отмечается повышенная концентрация в крови гемоглобина, который рассматривается как акцептор NO (Buhimschi I.A. et al., 1998; Gilbert J.S. et al., 2008).

### Современные исследования эффективности аргинина как донатора оксида азота

Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией. A.J. Maxwell и соавторы (2000) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 43 пациентов в возрасте  $57 \pm 10$  лет с гиперхолестеринемией и нарушением дилатации артерий, обусловленной кровотоком (flow-mediated dilation — FMD), установили позитивные изменения ЭЗВД при пероральном приеме  $6-21$  г/сут L- аргинина. Вазодилаторная функция эндотелия улучшилась с  $6,5 \pm 3$  до  $10 \pm 5\%$ . В исследовании H. Kawano и соавторов (2002) у 17 мужчин (средний возраст — 41,7 года) с гиперхолестеринемией после инфузии в течение 1 ч  $30$  г L- аргинина выявлено увеличение дилатации артерий, обусловленной кровотоком (с  $3,92 \pm 0,58$  до  $7,27 \pm 0,53\%$ ;  $p < 0,01$ ), и снижение концентрации маркеров липидной пероксидации — веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) (с  $7,74 \pm 0,46$  до  $5,71 \pm 0,35$  нмоль/мл;  $p < 0,01$ ). S.G. West и соавторы (2005) в рандомизированном плацебо- контролируемом перекрестном исследовании с участием 16 пациентов среднего возраста с гиперхолестеринемией показали, что пероральный прием  $12$  г/сут L- аргинина в течение 3 нед способствовал снижению диастолического АД (ДАД) на  $1,9$  мм рт. ст., уровня гомоцистеина в плазме крови на  $2$  мкмоль/л и увеличению периода напряжения желудочков на  $3,4$  мс. Применение  $1,5$  г L- аргинина с симвастатином в дозе  $20$  мг/сут в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов с гиперхолестеринемией обусловило значительное снижению уровня триглицеридов по сравнению с группой, принимавших только симвастатин (на  $140,5 \pm 149,2$  и на  $56,1 \pm 85$  мг/дл соответственно;  $p = 0,048$ ) (F. Schulze и соавт., 2009).

Оксисленный холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышает экспрессию аргиназы и снижает уровень eNOS в эндотелиоцитах, приводя к уменьшению продукции NO. Улучшение эндотелиальной функции и снижение окисления ЛПНП у 31 пациента со стабильной ИБС на фоне перорального приема  $10$  г/сут L- аргинина в течение 4 нед установлено в рандомизированном перекрестном исследовании W.H. Yin и соавторами (2005). T. Laueg и соавторы (2008) показали увеличение минимального диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте с  $0,98 \pm 0,06$  до  $1,14 \pm 0,07$  мм ( $p < 0,05$ ) без воздействия на другие сегменты у пациентов с ИБС при применении инфузии  $150$  мкмоль/мин L- аргинина. Кровоток в постстенотическом сегменте увеличился на  $24 \pm 3\%$ . В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) A.B. Созыкин и соавторы (2000) установили существенное улучшение эндотелиальной функции (с  $5,0 \pm 2,9$  до  $7,8 \pm 4,1\%$ ), переносимости физической нагрузки и снижение агрегации тромбоцитов (у 17 пациентов из 20) в группе, получавшей  $15$  г/сут L- аргинина в течение 10 дней. A. Pallosi и соавторы (2004), обследовав 13 пациентов с микрососудистой стенокардией, принимавших  $2$  г L- аргинина 3 раза в сутки в течение 4 нед, отметили снижение ФК стенокардии, систолического АД (САД) в покое, улучшение качества жизни, повышение концентрации L- аргинина, цГМФ, соотношения L- аргинин/ADMA.

A. Jabłeska и соавторы (2004), обследовав 32 пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий II и III стадии по Fontaine, установили существенное повышение уровня NO и общего антиоксидантного статуса (total antioxidant status — TAS) в связи с приемом в течение 28 дней L- аргинина в дозе 2 или 4 г 3 раза в сутки. В рандомизированном исследовании R.K. Ока и соавторов (2005) с участием 80 пациентов с поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой, принимавших L- аргинин в дозе 3, 6 или 9 г/сут в 3 приема в течение 12 нед, выявлена тенденция к увеличению скорости ходьбы. Больше увеличение дистанции ходьбы отмечено в группе, получавшей L- аргинин в дозе 3 г/сут. Препарат хорошо переносился, значительных неблагоприятных эффектов не отмечалось.

Старение и различные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии также ассоциированы с оксидативным стрессом и нарушением эндотелиальной функции. У лиц пожилого возраста с ССЗ отмечается ослабление дилатации плечевой артерии, обусловленной кровотоком, и снижение биодоступности NO. S.M. Bode-Böger и соавторы (2003) в проспективном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 12 здоровых волонтеров в возрасте  $73,8 \pm 2,7$  года показали, что при пероральном приеме в течение 14 дней L- аргинина в дозе  $8$  г 2 раза в сутки значительно увеличивается (на  $5,7 \pm 1,2\%$ ) дилатация артерии, обусловленная кровотоком, и нормализуется соотношение L- аргинин/ADMA ( $p < 0,05$ ). M.P. Schlaich и соавторы (2007), обследовав 23 мужчин молодого возраста (средний возраст —  $30 \pm 5$  лет) группы высокого риска в отношении развития сердечно-сосудистой патологии (нарушение липидного обмена и повышенное АД), установили увеличение почечного плазматочка (на  $123 \pm 64,4$  мл/мин в сравнении с  $75,6 \pm 60,2$  мл/мин в контрольной группе) после инфузии  $100$  мг/кг L- аргинина.

Курение снижает содержание NO за счет усиления оксидативного стресса, а также повышает адгезию моноцитов и восприимчивость ЛПНП к окислению. В рандомизированном плацебо- контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании с участием 12 здоровых курильщиков G. Siasos и соавторы (2009) установили, что прием  $7$  г L- аргинина 3 раза в сутки предотвращает индуцированное курением увеличение

скорости распространения пульсовой волны между предплечьем и правой лодыжкой и индекса аугментации, а также снижает уровень sICAM-1 (растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1) в сыворотке крови.

Не менее интересен отечественный опыт применения L-аргинина: в Национальном научном центре «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины В.А. Слободским (2009) проведено исследование эффектов раствора L- аргинина аспартата для перорального применения — тивортин аспартат у 38 амбулаторных пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Препарат применяли по 15 мл (1,71 г) 2 раза в сутки в течение 2 мес в дополнение к традиционной терапии. Результаты исследования показали улучшение функции эндотелия, толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов. Применение препарата достоверно улучшило ЭЗВД (с  $3,35 \pm 0,48$  до  $6,24 \pm 0,41$ ;  $p < 0,01$ ); увеличилось время до начала развития электрокардиографических признаков ишемии и/или начала возникновения боли при проведении проб с дозированной физической нагрузкой (с  $7,18 \pm 0,64$  до  $9,62 \pm 0,61$  мин;  $p < 0,05$ ); отмечено увеличение на 34% суммарной выполняемой работы ( $p < 0,05$ ). Применение нитроглицерина уменьшилось с  $3,61 \pm 0,5$  до  $1,1 \pm 0,24$  таблеток в сутки ( $p < 0,01$ ).

Влияние на почечную гемодинамику перорального приема 15 г/сут L-аргинина в течение 5 дней оценено в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 17 пациентов в возрасте  $56 \pm 12$  лет с хронической застойной сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК по NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) G. Watanabe и соавторами (2000). Установлено повышение суточной экскреции цГМФ (с  $0,8 \pm 0,5$  до  $1,4 \pm 1,1$  мкмоль/сут;  $p < 0,01$ ) и суточного клиренса креатинина (с  $125 \pm 42$  до  $150 \pm 43$  мл/мин;  $p < 0,05$ ), а также снижение уровня эндотелина в плазме крови (с  $3,1 \pm 0,8$  до  $2,5 \pm 0,6$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечалось относительное повышение мочевого экскреции натрия и скорости клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку раствором NaCl по сравнению с группой плацебо ( $47 \pm 12\%$  по сравнению с  $34 \pm 9\%$  и  $44 \pm 31\%$  по сравнению с  $22 \pm 29\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

В исследовании E.A. Vocchi и соавторов (2000) с участием 7 пациентов (возраст —  $39 \pm 8$  лет) с тяжелой формой застойной СН внутривенное введение L- аргинина (в средней дозе  $30,4 \pm 1,9$  г) обусловило снижение частоты сердечных сокращений (с  $88 \pm 15$  до  $80 \pm 16$  уд./мин;  $p < 0,005$ ), среднего системного АД (с  $84 \pm 17$  до  $70 \pm 18$  мм рт. ст.;  $p < 0,007$ ) и системного сосудистого сопротивления (с  $24 \pm 8$  до  $15 \pm 6$  ед. Вуда;  $p < 0,003$ ); увеличению минутного сердечного выброса (с  $3,4 \pm 0,7$  до  $4,1 \pm 0,8$  л/мин;  $p < 0,009$ ) и систолического объема крови (с  $40 \pm 9$  до  $54 \pm 14$  мл;  $p < 0,008$ ). В. Bednarz и соавторы (2004) установили повышение способности переносить физическую нагрузку ( $99 \pm 103$  по сравнению с  $70 \pm 99$  с в группе плацебо) у пациентов (21 участник) с хронической застойной СН II–III ФК по NYHA после перорального приема 9 г/сут L-аргинина в течение 7 дней.

Улучшение вызванной потоком крови ЭЗВД при приеме 6 г L-аргинина установлено J.P. Lekakis и соавторами (2002) в проспективном рандомизированном двойном слепом испытании с участием 35 пациентов с АГ. Прием L-аргинина значительно улучшил дилатацию плечевой артерии, обусловленную кровотоком ( $5,9 \pm 5,4\%$  по сравнению с  $1,7 \pm 3,4\%$ ;  $p = 0,008$ ).

Биодоступность NO снижается при инфаркте миокарда. В. Bednarz и соавторы (2005) в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо- контролируемом исследовании с участием 792 пациентов (средний возраст — 64 года, 551 участник мужского пола), начавших через 24 ч после возникновения ИМ с элевацией сегмента ST пероральный прием L- аргинина в дозе 3 г 3 раза в сутки курсом 30 дней, выявили позитивную тенденцию в отношении возникновения значительных клинических событий (у 24% пациентов в сравнении с 27% группы плацебо). Терапия L- аргинином хорошо переносилась.

У пациентов с острым коронарным синдромом отмечается активация периферических T- лимфоцитов, повышение уровня белков острой фазы и усиление оксидативного стресса. J. George и соавторы (2004), исследовав пациентов с нестабильной стенокардией, подвергшихся перкутанному коронарному вмешательству (ПКВ) со стентированием, выявили снижение системного роста активации периферических T- лимфоцитов и маркеров оксидативного стресса, вызванных повреждением сосудистой стенки при проведении ПКВ, через 1 мес терапии L- аргинином в дозе 6 г/сут, начатой сразу же после установления стента. P. Lucotti и соавторы (2009) в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 64 подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ) пациентов с ССЗ без СД 2-го типа, установили снижение уровня ADMA ( $p < 0,01$ ), показателей ЭД наряду с повышением уровня цГМФ ( $p < 0,01$ ), соотношения L-аргинин/ADMA ( $p < 0,0001$ ) при пероральном приеме в течение 6 мес L-аргинина в дозе 6,4 г/сут. Также отмечалось повышение индекса чувствительности к инсулину ( $p < 0,05$ ) и уровня адипонектина ( $p < 0,01$ ), снижение уровней ИЛ-6 и MCP-1.

Одной из возможных причин неудач терапевтического ангиогенеза и клеточной терапии считается ЭД и снижение биодоступности NO. У пациентов с ИБС с одновременным поражением 3 сосудов и тяжелым диффузным поражением левой передней нисходящей артерии, подвергшихся АКШ, M. Ruel и соавторы (2008) выявили улучшение перфузии и сократимости передней стенки миокарда наряду с тенденцией к меньшему возникновению перфузионных дефектов после курса 10 инъекций сосудистого эндотелиального фактора роста в сочетании с пероральным приемом в течение 3 мес L- аргинина в дозе 6 г/сут.

Эффект применения L-аргинина относительно реактивности церебральных сосудов на CO<sub>2</sub> исследован С. Zimmermann и R.L. Haberl (2003), установивших существенное повышение вазомоторной реактивности (с 42±8 до 52±14%; p=0,005) после инфузии 30 г L- аргинина у 22 пациентов с факторами риска ССЗ и нарушением вазомоторной реактивности (<50%) при отсутствии экстра- или интракраниальных стенозов. В исследовании 2004 г. С. Zimmermann и соавторы установили увеличение средней скорости кровотока на 28±10% по сравнению с 22±10% в группе контроля после инфузии 30 г L- аргинина у 55 пациентов (средний возраст — 63±8,5 лет) с факторами риска ССЗ. Причем у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе выявлен более сильный ответ на L-аргинин по сравнению с пациентами без предшествующих цереброваскулярных событий. М. Okamoto и соавторы (2001), обследовав 20 пациентов пожилого возраста (средний возраст — 70,2±2,8 лет), установили снижение среднего АД и увеличение скорости мозгового кровотока после внутривенной инфузии 500 мг/ кг L-аргинина монохлорида в течение 30 мин.

В последнее время проведено несколько исследований эффективности L-аргинина при наследственных синдромах, сопровождающихся развитием инсульта. Так, Y. Toribe и соавторы (2007) при внутривенном применении L-аргинина (0,5 г/кг массы тела) через 5 ч после начала эпилептического статуса у пациентки с синдромом MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes — митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) установили уменьшение патологических энцефалографических изменений, укорочение длительности эпистатуса; отмечалось быстрое клиническое восстановление с меньшим периодом госпитализации. F. Moutaouakil и соавторы (2009) сообщают о полном и быстром исчезновении инсультоподобных эпизодов у ребенка в возрасте 12 лет с синдромом MELAS после перорального применения L-аргинина в дозе 0,4 мг/ кг массы тела в сутки.

N. Nagaya и соавторы (2001) установили позитивный эффект L-аргинина на гемодинамику и способность переносить физическую нагрузку у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, принимавших перорально L- аргинин 0,5 г/10 кг массы тела 3 раза в сутки в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (19 участников). Установлено значительное повышение концентрации L-цитруллина в плазме крови, указывающее на усиление продукции NO, снижение на 9% среднего легочного артериального давления (с 53±4 до 48±4 мм рт. ст.; p<0,05) и на 16% — резистентности легочных сосудов (с 14,8±1,5 до 12,4±1,4 ед. Вуда; p<0,05), а также умеренное снижение системного АД (с 92±4 до 87±3 мм рт. ст.; p<0,05). Применение L- аргинина в течение 1 нед привело к незначительному повышению максимального потребления кислорода (с 831±88 до 896±92 мл/мин; p<0,05) и значительному снижению наклона кривой зависимости минутной вентиляции от продукции углекислого газа (VE/VCO<sub>2</sub> slope) (с 43±4 до 37±3; p<0,05).

Эффективность применения L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких исследованиях. F. Facchinetti и соавторы (2007), обследовав 28 пациенток с преэклампсией и 46 пациенток с гестационной гипертензией, рандомизированных в группы плацебо или внутривенного введения 20 г/сут L- аргинина в течение 5 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут в течение 2 нед, выявили значительное снижение САД и ДАД через 6 дней после лечения в группе, получавших L-аргинин. Также отмечена тенденция к пролонгированию беременности. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 61 беременной с преэклампсией, получавшей стандартизированную диету с пониженным содержанием азота и L- аргинин 3 г/сут в течение 3 нед в дополнение к стандартной терапии, K. Rytlewski и соавторы (2005) установили значительное снижение уровней САД (до 134,2±2,9 по сравнению с исходным уровнем 143,1±2,8 мм рт. ст.; p<0,01), ДАД (до 81,6±1,7 по сравнению с исходным уровнем 86,5±0,9 мм рт. ст.; p<0,01), среднего АД (до 101,8±1,5 по сравнению с исходным уровнем 108,0±1,2 мм рт. ст.; p<0,01) на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO<sub>2</sub>- и NO<sub>3</sub>-) и уровня L- цитруллина в плазме крови. I. Negi и соавторы (2006) отметили снижение САД и ДАД после внутривенного введения 20 г L- аргинина 62 беременным (возраст — 16–45 лет) на сроке 24–36 нед с гестационной гипертензией (32,2% получали антигипертензивное лечение до начала исследования). L- аргинин хорошо переносился.

L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием 83 беременных с преэклампсией K. Rytlewski и соавторы (2006) установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии у пациенток, получавших в дополнение к стандартной терапии L- аргинин 3 г/сут, начиная с 3-й недели терапии. Терапия L- аргинином способствовала существенному повышению индекса пульсации средней мозговой артерии и цереброплацентарного коэффициента. Продолжительность беременности и оценка новорожденных по шкале Апгар также была выше в группе лечения. N. Zhang и соавторы (2007), исследовав 25 беременных с гестационной гипертензией и внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП), получавших L- аргинин в дополнение к стандартной терапии, установили заметное снижение систоло- диастолического соотношения, пульсового индекса и индекса резистентности. Содержание NO в крови матери и плода было значительно выше, чем в группе, получавшей только стандартную терапию. Масса тела новорожденных от матерей, получавших L- аргинин, была на уровне контрольной группы (2,9±0,3 по сравнению с 3±0,3 кг; p=0,18) и существенно выше, чем в группе стандартной терапии (2,7±0,3 кг; p=0,006). Эти данные дополняют результаты исследования P. Sieroszewski и соавторов (2004), назначавших перорально 3 г/сут L-аргинина в течение 20 дней 78 беременным с установленной ВЗРП: в группе получавших L-аргинин отмечалась большая масса тела

новорожденного (средняя масса тела — 2823 г по сравнению с 2495 г в группе не применявших L-аргинин;  $p=0,027$ ), доля новорожденных с задержкой внутриутробного развития была меньше (29% по сравнению с 73% в группе не получавших лечение L- аргинином). Х.М. Хiao и L.P. Li (2005), обследовав 30 беременных с асимметричной формой ВЗРП, установили, что применение L- аргинина в дополнение к стандартной терапии обусловило значительное повышению уровня  $NO_2^-$  и  $NO_3^-$  в сыворотке крови матери ( $p<0,01$ ) и массы тела новорожденного ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой пациенток, получавших только стандартную терапию.

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет, которые мы попытались обобщить в данной работе, свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения свойств L- аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии.

[1] *Напряжение сдвига (shear stress) — сила потока крови, тангенциально направленная к эндотелиальной поверхности кровеносного сосуда (Paszkowiak J.J., Dardik A., 2003).*

<http://www.tivortin.com/>

## Ссылки

- 1. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. (2004) Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека, 6(84): 62–72.
- 2. Визир В.А., Березин А.Е. (2000) Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения. Укр. мед. часопис, 4(18): 23–33 (<http://www.umj.com.ua/rus/article/2097>; [http://www.umj.com.ua/archive/18/pdf/1056\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/18/pdf/1056_rus.pdf)).
- 3. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008) Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium medicum Ukraina, 11: 38–40.
- 4. Гуревич М.А., Стуров Н.В. (2006) Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции. Трудный пациент, 3: 23–29.
- 5. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. (2008) Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журн. АМН України, 14(1): 51–62.
- 6. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. (2007) Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. Укр. мед. часопис, 2(58): 97–100 (<http://www.umj.com.ua/article/290>; [http://www.umj.com.ua/archive/58/pdf/149\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/58/pdf/149_rus.pdf)).
- 7. Марков Х.М. (2000) Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 4: 43–47.
- 8. Мовчан Е.А. (2008) Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом. Бюллетень сибирской медицины, Приложение 2: 88–96.
- 9. Слободський В.А. (2009) Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Укр. мед. часопис, 5(73): 40–43 (<http://www.umj.com.ua/article/2865>; [http://www.umj.com.ua/archive/73/pdf/1511\\_ukr.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/73/pdf/1511_ukr.pdf)).
- 10. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. (2000) Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Тер. архив, 72(8): 24–27.
- 11. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. (2004) Аргинин в медицинской практике. Журн. АМН України, 10(1): 340–352.
- 12. Baylis C. (2008) Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 294: 1–9.
- 13. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al. (2004) L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiol. Pol., 60(4): 348–353.
- 14. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. (2005) Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. Kardiol. Pol., 62(5): 421–427.
- 15. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. (2000) L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. Clin. Cardiol., 23(3): 205–210.
- 16. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al. (2003) Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. Vasc. Med., 8(2): 77–81.
- 17. Böger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr., 137: 1650S–1655S.
- 18. Bryan N.S., Bian K., Murad F. (2009) Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Frontiers in Bioscience, 14: 1–18.

- 19. Buhimschi I.A., Saade G.R., Chwalisz K., Garfield R.E. (1998) The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications. *Human Reproduction Update*, 4(1): 25–42.
- 20. Chatterjee A., Catravas J.D. (2008) Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. *Vascul. Pharmacol.*, 49(4–6): 134–140.
- 21. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. (2007) L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy*, 26(1): 121–130.
- 22. George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. (2004) L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*, 174(2): 323–327.
- 23. Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. (2008) Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 6(10): 1367–1377.
- 24. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. (2007) Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circ. Res.*, 101(7): 654–662.
- 25. Gornik H.L., Creager M.A. (2004) Arginine and endothelial and vascular health. *J. Nutr.*, 134: 2880S–2887S.
- 26. Jabłeczka A., Chęciński P., Krauss H. et al. (2004) The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients. *Med. Sci. Monit.*, 10(1): CR29–32.
- 27. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. (2002) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis*, 161(2): 375–380.
- 28. Lauer T., Kleinbongard P., Rath J. et al. (2008) L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow. *J. Intern. Med.*, 264(3): 237–244.
- 29. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. (2002) Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int. J. Cardiol.*, 86(2–3): 317–323.
- 30. Lubos E., Handy D.E., Loscalzo J. (2009) Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front. Biosci.*, 13: 5323–5344.
- 31. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. (2009) Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. *Metabolism*, 58(9): 1270–1276.
- 32. Maarsingh H., Pera T., Meurs H. (2008) Arginase and pulmonary diseases. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*, 378: 171–184.
- 33. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. (2000) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 14(3): 309–316.
- 34. Moutaouakil F., El Otmani H., Fadel H. et al. (2009) L-arginine efficiency in MELAS syndrome. A case report. *Rev. Neurol. (Paris)*, 165(5): 482–485.
- 35. Nagaya N., Uematsu M., Oya H. et al. (2001) Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163(4): 887–891.
- 36. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F. et al. (2006) Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 19(5): 277–281.
- 37. Ohkita M., Takaoka M., Matsumura Y. (2009) Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): the endothelin ETB receptor / nitric oxide system functions as a protective factor in CKD. *J. Pharmacol. Sci.*, 109: 7–13.
- 38. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. (2005) A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.*, 10(4): 265–274.
- 39. Okamoto M., Etani H., Yagita Y. et al. (2001) Diminished reserve for cerebral vasomotor response to L-arginine in the elderly: evaluation by transcranial Doppler sonography. *Gerontology*, 47(3): 131–135.
- 40. Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. (2004) Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, 93(7): 933–935.
- 41. Paszkowiak J.J., Dardik A. (2003) Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vascular and Endovascular Surgery*, 37(1): 47–57.
- 42. Ruel M., Beanlands R.S., Lortie M. et al. (2008) Concomitant treatment with oral L-arginine improves the efficacy of surgical angiogenesis in patients with severe diffuse coronary artery disease: the Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy randomized controlled trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 135(4): 762–770.
- 43. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R., Zdebski Z. (2005) Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 35(1): 32–37.
- 44. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. (2006) Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 99(2): 146–152.
- 45. Schlaich M.P., Oehmer S., Schneider M.P. et al. (2007) Effects of nitric oxide synthase inhibition and L-arginine on renal haemodynamics in young patients at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 192(1): 155–160.
- 46. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. *Nutr. Res.*, 29(5): 291–297.

- 47. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C. et al. (2009) The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. *Am. J. Hypertens.*, 22(6): 586–592.
- 48. Sieroszewski P., Suzin J., Karowicz-Bilińska A. (2004) Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 15(6): 363–366.
- 49. Toribe Y., Tominaga K., Ogawa K., Suzuki Y. (2007) Usefulness of L-arginine infusion for status epilepticus in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *No To Hattatsu.*, 39(1): 38–43.
- 50. Visek W.J. (1986) Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr.*, 116: 36–46.
- 51. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. (2000) Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertens.*, 18(2): 229–234.
- 52. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. (2005) Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. *J. Nutr.*, 135(2): 212–217.
- 53. Wu G., Morris S.M. Jr. (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336: 1–17.
- 54. Xiao X.M., Li L.P. (2005) L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 88(1): 15–18.
- 55. Yi J., Horky L.L., Friedlich A.L. et al. (2009) L-Arginine and Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 3: 211–238.
- 56. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. (2005) L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Nutr.*, 24(6): 988–997.
- 57. Zakrzewicz D., Eickelberg O. (2009) From arginine methylation to ADMA: A novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. *BMC Pulmonary Medicine*, 9: 5.
- 58. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. (2007) Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 27(2): 198–200.
- 59. Zimmermann C., Haberl R.L. (2003) L-arginine improves diminished cerebral CO<sub>2</sub> reactivity in patients. *Stroke*, 34(3): 643–647.
- 60. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. (2004) L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 17(2–3): 128–133.