

УДК 616.257:755.42

ТРЕЩИНСКАЯ М.А.

Кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

АНТИЭЙДЖИНГОВЫЙ ЭФФЕКТ L-АРГИНИНА

Резюме. В обзоре обсуждаются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, индуцирующие развитие эндотелиальной дисфункции, рассматривается роль L-аргинина в поддержании функции эндотелия.

Ключевые слова: факторы риска, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

В XXI столетии сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются доминирующей причиной инвалидности и смерти населения в большинстве стран мира [40]. В последние десятилетия все больше внимания уделяется целостности и функционированию эндотелия сосудов как основе сердечно-сосудистого здоровья. Эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска [19, 46] и отражает степень их повреждающего воздействия. До тех пор, пока физиологическая функция эндотелия остается intactной и срабатывают компенсаторные механизмы, влияние факторов риска не приводит к развитию сосудистого заболевания. Нарушение физиологической функции сосудистого эндотелия является ранним признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве форм ССЗ [8, 35, 44].

Известные факторы риска ССЗ индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является предстадией морфологических изменений при атеросклеротическом процессе (АС) [15]. Выявлено, что ЭД присутствует у пациентов с традиционными факторами риска АС, а именно — с гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и курящих, до того, как процесс проявит себя клинически [13, 49]. Следует отметить, что ЭД очевидна у пациентов с АС различной локализации (ССЗ), а также с септическим шоком, застойной сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и преэклампсией [48].

Эндотелий сосудов представляет собой слой клеток на базальной мембране, которые обладают аутокринной, паракринной и эндокринной функциями [9, 23, 34]. Эндотелий обеспечивает деликатный баланс контррегулирующих путей, которые обеспечивают вазомоторные реакции, пролиферацию клеток, тромбообразование, воспаление и оксидативный стресс. Также эндотелиальные клетки вовлечены в процесс модулирования активности лейкоцитов и тромбоцитов, ингибируют адгезию лейкоцитов и диапедез, поддерживают непроницаемость сосудистого барьера для клеток крови и плазменных белков [2, 12].

Оксид азота (NO), ранее известный как эндотелиальный фактор релаксации, — вероятно, наиболее важная субстанция, продуцируемая сосудистым эндотелием для регуляции сосудистого тонуса [21, 33]. NO образуется в эндотелии путем преобразования незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин при участии конституционального фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Эндотелиальная NOS локализуется в эндотелиальных клетках и отвечает за синтез базального уровня NO и за быстрые изменения уровня NO в ответ на физические (напряжение сдвига) и химические стимулы (брадикинин) [28]. Только L-аргинин является субстратом eNOS для синтеза NO, но не только для NO-синтазы L-аргинин является субстратом [30]. L-аргинин используется для синтеза белков, мочевины, креатинина, вазопрессина и агматина [50]. Таким образом, активация метаболизма L-аргинина альтернативными путями может быть одним из механизмов недостаточного синтеза NO, а следовательно, и ЭД. Самым активным ферментом альтернативного пути метаболизма L-аргинина является аргиназа. L-аргинин, не метаболизирующийся с помощью аргиназы до орнитина, используется одним из 4 ферментов: NOS (до образования NO), аргинил-tRNA-синтетазой (до образования arginyl-tRNA, предшественника в синтезе белков), аргининдекарбоксилазой (до агматина), аргинин-глицин-амидинотрансферазой (до креатинина).

Есть данные, что окисленные ЛПНП повышают активность аргиназы и соответственно снижается продукция NO в эндотелиальных клетках аорты человека [3]. Было продемонстрировано, что у мышей на питании с высоким содержанием холестерина и животных, содержащих атерогенный аполипопротеин E, активность аргиназы в сосудистом эндотелии повышена. Выборочное ингибирование аргиназы-2 или гена аргиназы-2 предотвращает снижение синтеза NO сосудистым эндотелием, связанного с повышением содержания в плазме диетозависимого ХС, уменьшает окисление ЛПНП и сосудистую жесткость. Кроме того, ингибирование аргиназы статистически значимо уменьшает тяжесть АС-процесса.

Эти данные показывают, что аргиназа-2 играет критическую роль в патофизиологии холестерин-обусловленной ЭД и представляет собой новую мишень для терапии АС [3].

Также активность NOS ингибируется аналогами L-аргинина, в которых замещен атом азота, такими как NG-monomethyl-L-arginine или NG-nitro-L-arginine [39]. Интересно, что блокирующее влияние этих молекул на NOS может быть преодолено из-за избытка L-аргинина [39], что указывает на наличие конкуренции за фермент между L-аргинином и его аналогами. Снижение активности eNOS доказано и при повышении концентрации в плазме крови ЛПНП, что также можно преодолеть путем дополнительного введения L-аргинина [37]. Эти данные указывают на то, что в определенных условиях L-аргинин участвует в регуляции активности NOS в эндотелиальных клетках.

Доступные данные показывают, что ЭД широко, если не повсеместно, распространена у пожилых людей и развивается по мере старения даже при отсутствии других факторов риска или сосудистых заболеваний [17, 52]. Другими словами, ЭД может рассматриваться как первое проявление старения у здоровых людей. Полагают, что такая первичная чувствительность сосудистой стенки является «виновницей» повышения риска ССЗ по мере старения [23]. С ЭД ассоциируется возраст-обусловленное снижение когнитивных функций (потеря памяти) [22] и физической активности (снижение активности в течение дня) [47]. Кроме того, ЭД принимает участие в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность, которые также ассоциируются с процессом старения [7].

Нарушение функции эндотелия является прогностическим фактором ССЗ, а фармакологическая коррекция персистирующей ЭД может снизить риск АС [7, 14]. Вмешательства, которые благоприятно влияют на эндотелиальную функцию, улучшают клинические исходы [42]. Данные оценки эндотелиальной функции артерий предплечья являются маркером долгосрочного прогноза ССЗ у пациентов с АГ [36]. Пациенты с нарушенной эндотелиальной функцией, по данным ряда исследований, имеют относительно больший риск ССЗ, в связи с чем можно предположить, что ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной медикаментозной терапии для снижения риска ССЗ [18, 36]. Наблюдение за эндотелиальной функцией в динамике в ответ на различные формы лечения может помочь титровать препараты и принимать решение о необходимости дополнительной терапии [23].

Путь L-аргинин — NO играет критическую роль в поддержании нормальной эндотелиальной функции, что отражается на оптимальном функционировании миокарда [31], АД [45], сбалансированности воспалительного ответа [29], апоптозе [6] и защите от оксидативного повреждения [32]. Ряд экспери-

ментальных и клинических исследований показал, что введение субстрата для синтеза NO, L-аргинина, уменьшает проявления ЭД.

L-аргинин может потенцировать синтез NO и уменьшать проявления ЭД за счет восстановления активности eNOS [28]. L-аргинин препятствует окислению BH_4 — основного кофактора NOS. Также L-аргинин тормозит окисление ЛПНП, которые, в свою очередь, понижают уровень NO; разрывает потенцированный окисленными ЛПНП комплекс eNOS с кавеолоином, подавляющий активность фермента; восстанавливает нарушенные ЛПНП функции биомембран, в том числе мембраносвязанных рецепторов, опосредующих стимулирующее влияние eNOS влияние ряда биологически активных соединений, зависящих от NO вазодилаторов. Препарат препятствует вызываемому супероксид-анионом и ЛПНП разобщению eNOS, в результате чего она начинает поставлять электроны молекулярному кислороду и увеличивать количество супероксид-аниона, способствуя нарушению равновесия NO/O_2^- в сторону последнего.

Кроме того, L-аргинин повышает биоактивность NO посредством прямой антиоксидантной активности, стимулирует выделение гистамина из основных клеток, что дополняет сосудорасширяющий эффект, снижает активность норэпинефрина, и это способствует действию эндогенных вазодилаторов, таких как NO [4]. Применение L-аргинина *in vivo* снижает уровень NOS-опосредованного супероксида [20]. L-аргинин, поступающий в виде соли гидрохлорной кислоты, может влиять на внутриклеточный pH, что улучшает транспорт Ca и активацию eNOS, способствует неферментному превращению нитрита в NO [53].

L-аргинин помогает преодолеть блокаду экспрессии eNOS, вызываемую эндогенными ингибиторами eNOS (асимметричный диметиларгинин (ADMA) и L-NMMA), а также повышенную активность аргиназы при АС [43]. Также L-аргинин восполняет увеличенный расход АК, обусловленный повышенной экспрессией iNOS в клетках иммунной системы и сосудов при АС. Препарат снижает активность лимфоцитов и уровень антител к окисленным ЛПНП [16].

L-аргинин уменьшает концентрацию эндотелина-1, потенциального вазоконстриктора и важного модулятора ЭД (даже, может, более важного, чем NO), по мере старения [25].

L-аргинин показал многообещающие результаты как средство профилактики ЭД при остром стрессе. К примеру, курение и употребление жирной пищи являются достоверными причинами ухудшения эндотелиальной функции. Пероральное применение L-аргинина перед курением или употреблением жирной пищи предупреждает вредное воздействие этих факторов на эндотелиальную функцию [26, 27].

В исследовании, в котором L-аргинин применяли в дозе 21 г/день в течение 4 недель перорально у пациентов с гиперхолестеринемией, было выявлено улучшение потокозависимой вазодилатации (ПЗВ)

Таблица 1. Состояния, при которых L-аргинин продемонстрировал улучшение клинических конечных точек

Заболевание	L-аргинин, доза	Эффект	Ссылка
Заболевания периферических артерий	3 × 8 г/д в/в 30 г в/в	Увеличение дистанции ходьбы Увеличение скорости кровотока в мышцах в покое	5, 41
Заболевания коронарных артерий	3 × 3 г/д per os 3 × 2 г/д per os	Уменьшение выраженности боли Увеличение возможности выполнять упражнения	1, 25
Застойная сердечная недостаточность	5,6–12,6 г/д per os	Увеличение возможности выполнять упражнения	38
Вибрационная болезнь	8,5 мг/мин и/а	Уменьшение частоты вазоспастических атак	1

плечевой артерии в сравнении со здоровыми пациентами, у которых не было такой динамики [11]. Опубликованные исследования показали, что пероральное применение L-аргинина влияет на эндотелиальную функцию на фоне гиперхолестеринемии у больных с ССЗ, здоровых лиц и молодых людей, которые курят [26, 27].

Дозозависимая клиническая эффективность L-аргинина, по данным исследований на людях, заключается в том, что в небольших концентрациях в плазме (от 80 до 800 $\mu\text{моль/л}$) L-аргинин обладает селективным влиянием на эндотелиальную функцию (у пациентов с повышенным содержанием АДМА). В более высокой концентрации (в плазме 800–8000 $\mu\text{моль/л}$) препарат оказывает прямое вазодилатирующее действие (вероятно, благодаря плеiotропному эндокринному влиянию на синтез инсулина и гормона роста). В больших концентрациях (в плазме более 8000 $\mu\text{моль/л}$) как L-аргинин, так и D-аргинин оказывают неспецифическое вазодилатирующее влияние за счет осмотического эффекта, ацидоза и влияния на эндокринную систему [51].

Метарегрессивный анализ результатов исследований показал, что гетерогенность влияния L-аргинина на ЭД (судя по показателю потокозависимой вазодилатации $a_{\text{brachialis}}$) определяется базисным показателем ПЗВ, то есть наличием дисфункции эндотелия. Анализ по подгруппам выявил, что эффект от приема L-аргинина был положительным, когда ПЗВ была ниже, и отрицательным, когда ПЗВ была выше базисной линии. Эти данные показывают, что вышеупомянутое вмешательство способно восстановить эндотелиальную функцию, но не может ее увеличивать или истощать. Статистическая обработка результатов выявила обратную зависимость между ПЗВ и степенью эффективности L-аргинина [5].

Большинство исследований с участием L-аргинина было посвящено изучению его эффектов на эндотелиальную функцию, формирование атеромы и агрегацию тромбоцитов. Оценка влияния L-аргинина на функцию автономной нервной системы показала, что внутривенное применение препарата сопровождается NO-независимым эффектом, таким как влияние на секрецию гормонов, повышение рН и высокая осмолярность. Чем выше доза внутривенно введенного препарата, тем более выражено влияние на гормональный статус и осмолярность плазмы. Энтеральное применение

L-аргинина не сопровождается подобными эффектами, поскольку концентрация в плазме препарата относительно низкая, в пределах физиологической, поэтому не связанные с NO эффекты не наблюдаются. Тем не менее в одном исследовании было показано, что пероральное применение L-аргинина может достоверно уменьшать периферическую кардиальную гиперактивность у мышей. К тому же L-аргинин повышает уровень предсердного цГМФ [24]. На сегодняшний день достаточно доказательств того, что путь L-аргинин — NO — цГМФ играет важную нейромодулирующую роль в функционировании сердечной автономной нервной системы — увеличивает вагусное влияние и ингибирует симпатический компонент [24].

Взаимосвязь между сосудистыми факторами риска, ЭД, АС и его осложнениями в виде ССЗ является основой для формирования стратегии терапии при сосудистом поражении. Традиционное направление включает коррекцию основных факторов риска, а именно контроль АД, гликемии, снижение уровня холестерина, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, снижение избыточной массы тела. В то же время перспективным является направление, основанное на восстановлении баланса между продукцией и катаболизмом оксида азота, — терапия L-аргиномом может оказывать дополнительное защитное действие на сосудов от повреждающих факторов риска (табл. 1) [32].

Эффект L-аргинина на ЭД не является универсальным феноменом. Действие препарата зависит от изучаемого участка артерии, наличия или отсутствия ЭД, морфологических АС-изменений, наличия ССЗ и достигаемой концентрации L-аргинина. Вероятно, такая стратегия могла бы быть наиболее эффективной на субклиническом уровне у пациентов с сосудистыми факторами риска (АГ, СД, курящих, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией), вызывающими существенное повреждение сосудов [10]. Применяя препараты L-аргинина (Тивортин), мы можем надеяться на ангиопротекторный, а следовательно, антиэйджинговый эффект.

Список литературы

1. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 340–352.
2. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — 34. — 631–638.

3. Arginine and Arginase: Endothelial NO Synthase Double Crossed? // *Vanhoutte Circ. Res.* — 2008. — 102. — 866-868.
4. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Mugge A., Kienke S., Brandes R. et al. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production // *Atherosclerosis.* — 1995. — 117. — 273-84.
5. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A., Tangphao O., Tsao P.S. et al. ADMA: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia // *Circulation.* — 1998. — 98. — 1842-47.
6. Brune B., Messmer U.K., Sandau K. The role of nitric oxide in cell injury // *Toxicol. Lett.* — 1995. — 82-83. — 233-237.
7. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(2). — 233-246.
8. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* — 2000. — 87. — 840-4.
9. Celermajer D. Endothelial function: does it matter? Is it reversible? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — 30. — 325-333; Vane J., Anggard E., Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — 323. — 27-36.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., Robinson J. and Deanfield J.E. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // *Circulation.* — 1993. — 88. — 2149-2155.
11. Clarkson P., Adams M.R., Powell A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // *J. Clin. Invest.* — 1996. — 97. — 1989-1994.
12. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy // *Vasc. Med.* — 2000. — 5. — 49-53.
13. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E., Gallagher S.J., Coleman S.M., Loscalzo J. & Dzau V.J. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // *J. Clin. Invest.* — 1990. — 86. — 228-234.
14. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(1). — 7-17.
15. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation.* — 2007. — 115(10). — 1285-1295.
16. Greager M.A. L-arginin in endothelial and vascular health // *J. Nutr.-Supp.* — 1997. — 10. — P. 2880-2887.
17. Heffernan K.S., Vieira V.J., Valentine R.J. Microvascular function and ageing L-arginine, tetrahydrobiopterin and the search for the fountain of vascular youth // *J. Physiol.* — 2008. — 586(8). — 2041-2042.
18. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 2001. — 104. — 2673-2678.
19. Huggins G.S., Pasternak R.C., Alpert N.M. et al. Effect of short term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve // *Circulation.* — 1998. — 98. — 1291-6.
20. Huk I., Nanobashvili J., Neumayer C., Punz A., Mueller M. et al. L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle // *Circulation.* — 1997. — 96. — 667-75.
21. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E. & Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1987. — 84. — 9265-9269.
22. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke.* — 2009. — 40(4). — 1229-1236.
23. Kuvin J.T., Karas R.H. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? // *Circulation.* — 2003. — 107(25). — 3243-3247.
24. Lee C., Li D., Channon K., Paterson D.J. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2009 July. — 47(1). — 149-155.
25. Lerman A., Burnett J.C. Jr., Higano S.T., McKinley L.J., Holmes D.R. Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // *Circulation.* — 1998. — 97(21). — 2123-2128.
26. Marchesi S., Lupattelli G., Siepi D. et al. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2001. — 26. — 343-349.
27. Lin C.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Li Y.H., Lin L.J., Chen J.H. Supplements of L-arginine attenuate the effects of high-fat meal on endothelial function and oxidative stress // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — 127(3). — 337-341.
28. Loscalzo J. L-arginine and Atherothrombosis // *J. Nutr.* — 2004. — 134. — 2798S-2800S.
29. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation // *Adv. Immunol.* — 1995. — 60. — 323-371.
30. Moncada S. & Higgs A. The L-arginine – nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — 2002-2012.
31. Morikawa E., Moskowitz M.A. & Huang Z. et al. L-arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat // *Stroke.* — 1994. — 25. — 429-435.
32. Palmer R.M., Ashton D.S. & Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Nature.* — 1988. — 333. — 664-666.
33. Palmer R.M., Ferrige A.G. & Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* — 1987. — 327. — 524-526.
34. Pepine C. Clinical implications of endothelial dysfunction // *Clin. Cardiol.* — 1998. — 1. — 795-799.
35. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols // *Free Radic Res.* — 2006. — 40. — 1054-65.
36. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* — 2001. — 104. — 191-196.
37. Pritchard K.A., Groszek L., Smalley D.M., Sessa W.C., Wu M. et al. Native low density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion // *Circ. Res.* — 1995. — 77. — 510-18.
38. Rector T.S., Bank A.T., Mullen K.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure // *Circulation.* — 1996. — 93. — 2135-41.
39. Rees D.D., Palmer R.M.J., Schulz R., Hodson H.F., Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxidesynthase in vitro and in vivo // *Br. J. Pharmacol.* — 1990. — 101. — 746-52.
40. Report W.H. Reducing risks, promoting healthy life. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
41. Schellong S.M., Boger R.H., Burchert W., Bode-Boger S.M., Galland A. et al. Dose-related effect of intravenous L-arginine on muscular blood flow of the calf in patients with peripheral vascular disease. A 15O-water PET study // *Clin. Sci.* — 1997. — 93. — 159-65.
42. Suessenbacher A., Frick M., Alber H.F., Barbieri V., Pachinger O., Weidinger F. Association of improvement of brachi-

al artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events // *Vasc. Med.* — 2006. — 11(4). — 239-244.

43. Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J., Tsikas D., Boger R.H. et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — 33. — 652-58.

44. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.* — 2000. — 101. — 948-54.

45. Umans J.G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — 57. — 771-790.

46. Wang J., Brown M.A., Tam S.H. et al. Effects of diet on measurements of nitric oxide metabolites // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1997. — 24. — 418-20.

47. Welsch M.A., Dobrosielski D.A., Arce-Esquivel A.A. et al. The association between flow-mediated dilation and physical function in older men // *Med. Sci Sports Exerc.* — 2008. — 40(7). — 1237-1243.

48. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Jr. & Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 42. — 1149-1160.

49. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A., Johnstone M.T. & Creager M.A. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — 27. — 567-574.

50. Wu G., Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // *Biochem. J.* — 1998. — 336. — 1-17.

51. Wu G., Morris S.M., Jr. Arginine metabolism in mammals // *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition* / Ed. by L.A. Cynober. — Boca Raton, FL: CRC Press, 2004. — 153-67.

52. Yavuz B.B., Yavuz B., Sener D.D. et al. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects // *Gerontology.* — 2008. — 54(3). — 153-156.

53. Zweier J.L., Samouilov A. & Kuppusamy P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — 1411. — 250-262.

Получено 10.04.12 □

Трещинська М.А.

Кафедра неврології № 1

Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ

АНТИЕЙДЖИНГОВИЙ ЕФЕКТ L-АРГІНІНУ

Резюме. В огляді обговорюються фактори ризику серцево-судинних захворювань, що індукують розвиток ендотеліальної дисфункції, розглядається роль L-аргініну в підтримці функції ендотелію.

Ключові слова: фактори ризику, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Treschinskaya M.A.

Chair of Neurology № 1 of National Medical Academy
of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv,
Ukraine

ANTI-AGING EFFECT OF L-ARGININE

Summary. The review deals with cardiovascular risk factors inducing the development of endothelial dysfunction. The role of L-arginine in maintenance of endothelial function is considered.

Key words: risk factors, endothelial dysfunction, L-arginine.