

УДК 612-002.46-618.005.13

ПАЛІЄНКО І.А.¹, КАРМАЗИНА О.М.¹, ШЕПЕТЬКО І.С.², КАРМАЗІН Я.О.¹, ТАРАСЕНКО О.М.², СИНИЦЯ Ю.П.¹¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця²Міська клінічна лікарня № 3, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В ЛІКУВАННІ СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Лікування системних захворювань сполучної тканини лишається дуже складною та важкою задачею, незважаючи на досягнення сучасної фармакології. Системна склеродермія (ССД) (згідно з МКХ-10 — прогресуючий системний склероз, М 34.0) — поліорганне захворювання стадійного перебігу з характерними вазоспастичними судинними реакціями і прогресуючою генералізованою васкулопатією з ішемічними порушеннями, при якому розвиваються своєрідні автоімунні розлади, що супроводжуються активацією фіброзотворення з надлишковим відкладенням колагену та інших компонентів екстрацелюлярного матриксу у тканинах.

У групі системних захворювань сполучної тканини ССД за частотою виникнення займає друге місце після системного червоного вовчака. Первинна захворюваність становить 2,7–12 випадків, поширеність — 4–126 випадків на 1 млн населення. Захворювання частіше трапляється у віці 30–50 років, жінки хворіють у 3–7 разів частіше, ніж чоловіки.

Причина розвитку хвороби не з'ясована, припускається роль генетичного (у хворих наявні хромосомні аберації, часто трапляються антигени HLA-B8, -A9, -A10, -B35, -CW4, -DR3, -DR5) та інфекційних (вірусних), хімічних, біологічних факторів, що сприяють реалізації генетичного дефекту. Характер перебігу ССД, вісцеральні ушкодження асоціюються з певними антигенами.

Згідно з сучасними уявленнями, основою патогенезу ССД є порушення взаємодії між ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судинної стінки, фібробластами, макрофагами, моноцитами, Т- і В-лімфоцитами, тучними клітинами. Порушується взаємодія як між цими клітинами, так і з компонентами матриксу сполучної тканини. Основні етапи патогенезу ССД (за В.А. Насоновим, Є.Л. Насоновим, 2003 р. [21]):

- активація/пошкодження судинного ендотелію;
- інфільтрація пошкодженої шкіри активованими (експресуючими DR-антиген) Т-лімфоцитами;
- синтез цитокінів — ІЛ-1, -4, -6 та ін.;
- проліферація фібробластів і синтез колагену I та III типів;

— вивільнення з тромбоцитів тромбоцитарного фактора росту та трансформуючого фактора росту β;

— селекція популяції фібробластів, що функціонують у режимі підвищеної синтетичної активності та стійкі до апоптозу;

— активація тучних клітин, що синтезують триптазу (активує трансформуючий фактор росту β), виділення гістаміну (стимулює проліферацію фібробластів і синтез компонентів матриксу) та еозинофільного катіонного білка.

Патогенез ССД схематично представляють як складний багатоетапний процес, що починається, імовірно, з мікроваскулярного пошкодження [33, 36]. Вже на ранніх етапах хвороби спостерігається генералізована васкулопатія, прогресування якої призводить до фіброзної гіперплазії інтими, фіброзу адвентиції, різкого звуження та/або облітерації судин із подальшою ішемією [10, 39]. Припускається, що пошкодження ендотелію мікросудин асоціюється з автоімунними та запальними реакціями [33, 39]. Наслідок цих процесів — активація фібробластів — головна подія розвитку фіброзу [31, 36]. Активовані фібробласти в пошкоджених тканинах трансформуються в міофібробласти, що починають синтезувати білки екстрацелюлярного матриксу в надлишковій кількості, що завершується фіброзуванням тканин та органів. Таким чином, стадійний перебіг ССД закономірно призводить до розвитку необоротних поширених фіброзних змін, які визначають високу інвалідизацію хворих та загальний несприятливий прогноз захворювання.

Порушення функції ендотелію спостерігається при різних патологічних станах та хворобах, таких як артеріальна гіпертензія [4, 11], ішемічна хвороба серця [1, 18], хронічна хвороба нирок [15, 16, 24, 27], цереброваскулярна патологія [6, 28], цукровий діабет [11] тощо. Згідно з сучасними поглядами, ендотелій — не просто напівпроникна мембрана, яка вистеляє внутрішню

© Палієнко І.А., Кармазіна О.М., Шепетько І.С., Кармазін Я.О., Тарасенко О.М., Синиця Ю.П., 2013
© «Медицина невідкладних станів», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

поверхню серця та судин, а дифузно розсіяний по всіх тканинах активний ендокринний орган, що безперервно продукує біологічно активні речовини. Однією з головних функцій ендотелію є збалансоване вивільнення регуляторних субстанцій, визначальних для цілісної роботи системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль у діяльності організму, зокрема в регуляції тону судин (секреція вазоактивних регуляторів), підтриманні їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації), підтриманні гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (продукування про- та протизапальних факторів). Дисфункція ендотелію характеризується дисбалансом вазодилатуючих (NO, простагландин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид C-типу та ін.) та вазоконстрикторних (ендотелін-1, тромбосан A2, простагландин H2) субстанцій. Під впливом різних пошкоджуючих факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних тощо) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі фактори зменшується, відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатуючої здатності судин, а утворення судинозвужуючих факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан ендотеліальної дисфункції [4, 7, 12, 34]. Системна вазомоторна ендотеліальна дисфункція є показником ризику розвитку серцево-судинних катастроф та обумовлює перебіг судинних уражень при системному червоному вовчачу [13, 23, 29], ревматоїдному артриті [17, 19, 29], системних васкулітах [26], визначає розвиток, клінічні прояви та прогноз при ССД [2, 5, 9, 22].

Розвитку фіброзу при ССД передують ураження дрібних артерій, артеріол та капілярів шкіри, шлунково-кишкового тракту, нирок, серця, легень. При цьому порушується регуляція кровотоку і розвивається синдром Рейно, який може бути першою ознакою захворювання. Після пошкодження ендотелію та базальної мембрани відбувається потовщення інтими, звуження просвіту судин та їх облітерація. Прогресування цих порушень призводить до зменшення кількості дрібних судин, що спричинює хронічну ішемію шкіри та внутрішніх органів. При капіляроскопії нігтьових валиків виявляють зменшення числа капілярів, а також розширення та звивистість капілярів, що залишилися. Розростання та розширення неушкоджених капілярів шкіри призводить до появи телеангіектазій.

Ушкодження ендотелію при ССД пояснюють різними причинами. У сироватці деяких хворих на ССД присутній гранзим А — фермент із групи серинових протеаз, що секретується активованими Т-лімфоцитами і розщеплює колаген IV типу, викликаючи таким чином пошкодження базальної мембрани судин. Крім того, сироватка деяких хворих на ССД пошкоджує ендотелій через опосе-

редковані механізми антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Можливо також, що в пошкодженні ендотелію та розвитку фіброзу бере участь фактор некрозу пухлини.

Певну роль відіграє судинний спазм, оскільки відновлення кровотоку, що настає за ним, може запускати механізми, які призводять до фіброзу та оклюзії судин. У розвитку судинного спазму беруть участь вазоактивні речовини. Так, при охолодженні з ендотеліальних клітин хворих ССД вивільнюється ендотелін-1, що звужує судини, стимулює скорочення гладких м'язів, активує фібробласти. Судинозвужуюча дія ендотеліну-1 пригнічується оксидом азоту (NO), що також виробляється ендотеліальними клітинами. У хворих на ССД не відбувається компенсаторного підвищення рівня NO, можливо, через порушення його синтезу.

Ураження чутливих нервів при ССД також сприяє спазму судин, оскільки призводить до дефіциту судинорозширюючих нейропептидів.

Ураження ендотелію супроводжується підвищенням рівня фактора згортання VIII (фактора фон Віллебранда) у сироватці. Зв'язування фактора фон Віллебранда з субендотеліальним шаром сприяє активації тромбоцитів, викиду речовин, що збільшують проникність судин та сприяють розвитку набряку. Крім того, активовані тромбоцити виділяють тромбоцитарний фактор росту та трансформуючий фактор росту β . Перший викликає проліферацію гладком'язових клітин, а також хемотаксис та проліферацію фібробластів, другий — стимулює синтез колагену фібробластами. Ці та інші цитокіни викликають фіброз інтими, а при проникненні через пошкоджений ендотелій призводять до фіброзу адвентиції та периваскулярних тканин.

Функціональний стан вазомоторної функції ендотелію периферичних судин при системних васкулітах та системних захворюваннях сполучної тканини характеризується зниженням реактивності та резервних можливостей судинного русла та супроводжується зниженням ендотелій-залежної, ендотелій-незалежної вазодилатації, зменшенням коефіцієнту чутливості ендотелію до реактивної гіперемії, а також змінами швидкісних характеристик кровотоку.

Дефіцит NO є однією з визначальних ланок ендотеліальної дисфункції. NO — сигнальна молекула, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як розширення кровеносних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь. Роль NO в підтриманні судинного гомеостазу полягає в регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, регуляції оксидантних процесів. NO має ангіопротективні властивості [8], відповідає за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules-1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion

molecules-1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) та тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокинів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотаксичний фактор 1-го типу). NO блокує агрегацію тромбоцитів та здійснює фібринолітичний ефект [35].

Субстратом для синтезу NO є амінокислота L-аргінін. У фізіологічних умовах утворення NO забезпечує фермент NO-синтаза. Другим продуктом реакції є L-цитрулін.

Аргінін (δ-гуанідин-α-аміновалеріанова кислота) — основна α-амінокислота, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що кодуються генетичним кодом (кодони ЦГА, ЦГУ, ЦГГ, ЦГЦ, АГА та АГГ в мРНК) і становлять основу білків. Для людини аргінін є напівнезамінною амінокислотою, тобто біохімічні шляхи для її біосинтезу існують, проте в певні періоди життя, зокрема інтенсивного росту та розвитку, а також при деяких захворюваннях вони не можуть забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона повинна потрапляти в організм із їжею. Середньодобова потреба споживання аргініну становить 5,4 г. Найбільша кількість аргініну в організмі катаболізується за участю ферменту аргінази (має два ізоферменти) до орнітину та сечовини в печінці. Аргіназа, ймовірно, регулює доступ аргініну до інших шляхів його метаболізму. Так, аргіназа, збільшуючи свою активність в умовах запалення або травм, обмежує використання аргініну для синтезу NO і збільшує доступ аргініну для утворення проліну, необхідного для синтезу колагену. Крім цього, при різних патологічних станах збільшується кількість ендogenousного інгібітора NO-синтази асиметричного диметиларгініну, що також порушує утворення NO [3].

Таким чином, застосування L-аргініну в лікуванні пацієнтів із судинними факторами ризику та ознаками ендотеліальної дисфункції є патогенетично обґрунтованим.

Мета роботи — оцінити клінічну ефективність застосування L-аргініну (препарат Тівортін фірми «Юрія-Фарм») у комплексному лікуванні хворих на ССД.

Тівортін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, таким чином, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких міоцитів судинної стінки. Тівортін також пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендogenousного стимулятора оксидативного стресу.

Об’єкт та методи дослідження

Обстежено та проліковано згідно з рекомендаціями [14] 37 хворих (34 жінки та 3 чоловіки) на ССД із хронічним перебігом, 2-ї стадії (генералізованої), з активністю 1–2-го ступеня, з ураженням різних органів та систем. Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена в табл. 1.

Проводилось клінічне, лабораторне (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, вміст СРП, антитіл до Scl 70 у крові, загальний аналіз сечі), інструментальне (ЕКГ, ЕхоКГ, реовасографія кінцівок, рентгенографія органів грудної порожнини, суглобів кистей, стоп, ЕФГДС або рентгеноскопія стравоходу, шлунка). Всі хворі були розподілені на 2 групи, рівнозначні за віком, статтю, ступенем ураження внутрішніх органів. Пацієнтам 1-ї групи (20 хв) у схему лікування був включений препарат Тівортін у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на день, на курс 10 інфузій. Пацієнти 2-ї групи (17 хворих) отримували лікування без препарату Тівортін.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Показник	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Кількість пацієнтів	37	
— Жінки	34	92
— Чоловіки	3	8
Середній вік, роки	53,0 ± 4,5	
Тривалість хвороби, роки	1,5–7	
Ураження органів і систем:		
— Периферичні судини (синдром Рейно)	37	100
— Шкіра та її придатки (набряк, пігментації, депігментації)	37	100
— Суглоби (артралгії, поліартрит)	35	95
— М’язи (міалгії, міопатія)	21	56
— Шлунково-кишковий тракт (езофагіт, гастропатія)	22	59
— Органи дихання (базальний пневмосклероз)	14	39
— Серце (скарги, зміни ЕКГ та ЕхоКГ)	28	75

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів під впливом лікування

Показник	1-ша група (n = 20)				2-га група (n = 17)			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Відчуття холоду в кінцівках	20	100	3	15*	17	100	9	53
Поколювання, оніміння кінчиків пальців	20	100	2	10*	16	94	12	70
Біль у кінцівках при ходьбі	15	75	1	5*	13	76	9	53
Артралгії	19	95	4	20*	16	94	6	35
Міалгії	12	60	2	10*	9	53	8	47
Дисфагія, регургітація	13	65	10	50	8	47	6	35
Дискомфорт у передсердній ділянці	10	50	2	10*	8	47	4	23
Серцебиття, перебої серцевої діяльності	9	45	1	5*	6	35	4	23

Примітка: * — $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного лікування спостерігався позитивний клінічний ефект в обох групах хворих, але в пацієнтів 1-ї групи він був більш вираженим порівняно з пацієнтами 2-ї групи. Отримані дані наведені в табл. 2.

Так, поліпшення периферичного кровообігу (зникнення відчуття холоду в кінцівках, поколювання, оніміння кінчиків пальців, болю в нижніх кінцівках при ходьбі) було вірогідно частіше у хворих 1-ї групи, ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Покращення периферичного кровообігу підтверджено не тільки суб'єктивними симптомами, але й даними реовазографії кінцівок — реографічний індекс верхніх кінцівок після лікування у хворих 1-ї групи збільшився на $12,0 \pm 2,3 \%$, що свідчить про зростання пульсового кровонаповнення, дикротичний індекс зменшився на $11,0 \pm 1,4 \%$, що відображає зменшення периферичного опору судин. У хворих 2-ї групи такої динаміки не спостерігалось. Отримані дані свідчать про можливість покращення периферичного кровообігу через вплив на ендотелій судин призначенням L-аргініну [16, 32, 37]. Під впливом Тівортину зменшились біль у м'язах, прояви синдрому Рейно, набряк шкіри, що свідчить про покращення в мікроциркуляторному руслі, поліпшення обміну речовин. Також у хворих 1-ї групи порівняно з 2-ю групою спостерігався вірогідний ($p < 0,05$) позитивний вплив на стан серцево-судинної системи: зменшились відчуття дискомфорту в передсердній ділянці, у переважній більшості хворих зникли порушення серцевого ритму (синусова тахікардія, екстрасистолічна аритмія). Позитивний вплив L-аргініну при ішемії міокарда показано в багатьох дослідженнях [25, 31]. Ураження серця при ССД обумовлено фіброзом міокарда, його гіпертрофією, ішемією, збільшенням концентрації іонів Са в кардіоміоцитах, що призводить до зниження еластичності лівого шлуночка, порушення розслаблення серцевого м'яза, зміни нормального співвідношення раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка, збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, що,

у свою чергу, призводить до гемодинамічного перевантаження лівого передсердя, його дилатації, появи ектопічної активності у вигляді суправентрикулярних порушень ритму. За даними ЕхоКГ у 35 % обстежених хворих спостерігалось збільшення величини відношення розміру лівого передсердя до кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (непрямого показника порушення діастолічної функції лівого шлуночка) до $0,83-0,01$ (проти $0,77-0,01$ у здорових), що свідчить про порушення функції розслаблення лівого шлуночка. Під впливом препарату Тівортін у хворих 1-ї групи відмічена тенденція до нормалізації цього показника. Попередні дослідження свідчать про позитивний вплив L-аргініну в лікуванні серцевої недостатності з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [38].

При застосуванні препарату Тівортін у комплексному лікуванні хворих на ССД не спостерігалось побічних негативних впливів.

Таким чином, використання препарату Тівортін у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів у комплексному лікуванні хворих на ССД дозволяє посилити клінічний ефект і має добру переносимість.

Висновки

Препарат Тівортін фірми «Юрія-Фарм» має позитивний клінічний ефект в комплексному лікуванні хворих на ССД у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу, на курс лікування 10 днів.

Використання препарату Тівортін у хворих на ССД дозволяє покращити периферичний кровотік (зменшення болю в кінцівках, ознак синдрому Рейно), мікроциркуляцію (зменшення болю в м'язах, відчуття оніміння кінчиків пальців, набряку шкіри).

Під впливом препарату Тівортін спостерігалась тенденція до зменшення діастолічної дисфункції міокарда у хворих на ССД. На нашу думку, цей напрям застосування препарату Тівортін потребує подальшого дослідження.

Список літератури

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции — ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердце*. — 2003. — № 1. — С. 22-26.
2. Алекперов Р.Т., Тимченко А., Насонов Е.Л. Молекулы адгезии при системной склеродермии // *Тер. архив*. — 2003. — № 5. — С. 91-95.
3. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // *Український медичний часопис*. — 2009. — № 6 (74). — С. 1-6.
4. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // *Фарматека*. — 2004. — 6 (84). — С. 62-72.
5. Болотная Л.А., Хаустова Н.Н. Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии // *Международный медицинский журнал*. — 2006. — № 1. — С. 79-82.
6. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. — Харьков, 2006. — 92 с.
7. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium Medicum Ukraina*. — 2008. — № 3. — С. 38-40.
8. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопroteкции // *Трудный пациент*. — 2006. — № 3. — С. 23-29.
9. Гусева Н.Г., Алекперов Р.Т., Невская Т.А., Раденска-Лоповок С.Г. Патология сосудов при системной склеродермии // *Вестн. Рос. АМН*. — 2003. — № 7. — С. 34-38.
10. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. Диффузные болезни соединительной ткани. — М.: Медицина, 2004. — С. 343-487.
11. Деничук В.І., Хребтій Г.І. Ендотеліальна дисфункція та інсулінорезистентність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією — «дві сторони однієї медалі» // *Consilium Medicum Ukraina*. — С. 3-5.
12. Ельський В.Н., Ватушин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункції ендотелія в генезі серцево-судинних захворювань // *Журн. АМН України*. — 2008. — № 14. — С. 51-62.
13. Ильин М.В., Мальцева П.А., Волкова А.С. и др. Исследование взаимосвязи между показателями эндотелийзависимой вазореактивности, кислородозависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов при системной красной волчанке и системной склеродермии // *Паллиативная медицина и реабилитация*. — 2011. — № 3. — С. 17-19.
14. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Номенклатура, классификация, критерии диагностики и программы лечения ревматических болезней. — Киев, 2004. — 156 с.
15. Колесник М.О., Лапчинська І.І., Тащук В.К. та ін. Ендотеліальна дисфункція та ремоделювання судинної стінки при хронічній хворобі нирок // *Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок*. — Київ, 2010. — С. 127-129.
16. Курята О.В., Фролова Є.О. Застосування інфузійної форми L-аргініну в комплексному лікуванні хворих з хронічним захворюванням нирок II і III ступеня у поєднанні з ішемічною хворобою серця // *Клін. та експер. дослідж.* — С. 235-238.
17. Лысенко Н.В. Эндотелий-1 и циклический гуанозинмонофосфат в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // *Український ревматологічний журнал*. — 2002. — № 1(7). — С. 57-60.
18. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков, 2000. — 432 с.
19. Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е., Обжерина С.В., Омеляненко М.Г. Эндотелиальная дисфункция и кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите // *Вестник Российского государственного университета*. — 2007. — № 4. — С. 14-18.
20. Нам И.Ф. Особенности изменений эндотелиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой на фоне разл. терапии // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т. 7, № 4. — С. 822-827.
21. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
22. Ребров А.П., Кароли Н.А., Орлова Е.Е. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией // *Клиническая медицина*. — 2006. — № 7. — С. 28-31.
23. Серикова С.Ю., Козловская Н.Л., Шилов Е.М. Дисфункция эндотелия у больных системной красной волчанкой // *Терапевтический архив*. — 2010. — № 2. — С. 70-74.
24. Синяченко О.В., Зяблицев С.В., Чернобрицев П.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2007. — № 2(14). — С. 36-38.
25. Слободський В.А. Досвід застосування Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // *Укр. мед. часопис*. — 2009. — № 5(73). — С. 40-43.
26. Стрижаков Л.А., Кривошеев О.Г., Семенова Е.Н., Коган Е.А. Кардиологические аспекты системных васкулитов // *Consilium Medicum*. — 2008. — Т. 10, № 11.
27. Топчий И.И., Кориенко А.Н., Щеняевская Е.Н. и др. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, ve-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина // *Сімейна медицина*. — 2010. — № 3. — С. 35-39.
28. Трещинская М.А. Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии цереброваскулярной патологии // *Український хіміотерапевтичний журнал*. — 2012. — № 3(26). — С. 234-240.
29. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом // *Казанский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 8, № 1. — С. 42-46.
30. Abraham D.J., Krieg T., Distler J., Distler O. Overview of pathogenesis of systemic fibrosis // *Rheumatology*. — 2009. — 48(Suppl.). — 1113-1117.
31. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // *Kardiolog. Pol.* — 2005 May. — 62(5). — 421-7.
32. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. L-arginin reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure // *Clin. Cardiol.* — 2000. — 23(3). — 205-210.
33. Varga J., Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder // *J. Clin. Invest.* — 2007. — 117. — 557-67.
34. Gornik H.L., Creager M.A. Arginin and endothelial and vascular health // *J. Nutr.* — 2004. — 134. — 2880S-2887S.
35. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation // *Vascul. Pharmacol.* — 2008. — 49(4-6). — 134-140.
36. Hunzelmann N., Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — 69(Suppl. 1). — 152-156.
37. Lekakis J.P., Papaioannou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — 86(2-3). — 317-323.
38. Orea-Tejeda A., Orozco-Gutierrez J., Castillo-Martinez L. et al. Влияние L-аргинина и цитрулина на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца // *Терапія*. — 2012. — № 5(69). — С. 44-48.
39. Sakka L.I., Chikanza I.C., Platsoucas C.D. Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* — 2006. — 2. — 679-85.

Отримано 06.03.13 □