

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Терапевтический потенциал L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях

Обзор посвящен месту и роли экзогенного L-аргинина в лечении кардиоваскулярных заболеваний. Обсуждаются теоретические предпосылки применения экзогенного L-аргинина в качестве донатора оксида азота и модулятора эндотелиальной функции. Приведены данные доклинических и клинических исследований, характеризующих эффективность и безопасность L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, L-аргинин, эндотелий, вазодилатация.

Введение

L-аргинин — условно незаменимая аминокислота, являющаяся важным прекурсором в биосинтезе широкого спектра биологически активных соединений (оксид азота, агматин, креатин, мочевина, протеины и поламины) и вовлекающаяся в процессы клеточного роста, дифференциации, reparации, иммунного ответа, воспаления и регуляции сосудистого тонуса (Boger R.H., Bode-Boger S.M., 2001; Morris S.M.Jr., 2005). В физиологических условиях концентрация L-аргинина в плазме крови колеблется в пределах 40–100 мкмоль/л, а биодоступность тесно зависит от возраста, половой принадлежности, характера питания, массы тела и коморбидных состояний, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, мальабсорбция (Stuehr D.J., 1997; Tapiero H. et al., 2002; Suzuki T. et al., 2017). Биологическая роль L-аргинина в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы активно изучается в последние десятилетия, преимущественно благодаря доказательствам его непосредственного участия в биосинтезе эндогенных антиоксидантов и оксида азота (Wu G., Morris S.M.Jr., 1998; Suzuki Y.J., 2019). Последний является универсальным регулятором эндогенной фибринолитической системы и гемостаза, сосудистого тонуса, интегративной функции сосудистой стенки и интенсивности апоптоза в некоторых тканях (Березин А.Е., 2007). Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между дефицитом циркулирующего L-аргинина и кардиоваскулярным риском, а также риском развития вакулярных осложнений сахарного диабета (Acevedo M. et al., 2017). Все это предполагало расширение научных исследований в направлении возможности применения L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях.

В настоящем обзоре приведены данные доказательной медицины, касающиеся эффективности и безопасности L-аргинина у пациентов с различным кардиоваскулярным риском или верифицированным сердечно-сосудистым заболеванием.

Синтез и метаболизм L-аргинина

Вместе с лизином и гистидином L-аргинин принадлежит к группе основных аминокислот, обозначаемых как диаминомонокарбоновые кислоты с одной $-COOH$ и двумя $-NH_2$ группами. Известны как минимум пять ферментных систем, участвующих в деградации и метаболизме L-аргинина (рис. 1).

В организме человека, помимо аргинил-тРНК-синтетазы, еще четыре группы ферментов используют свободный L-аргинин в качестве субстрата для деградации, а именно: NO-синтаза (NOS) (три изоформы), аргиназа (две изоформы), аргинин-глицин-амидинотрансфераза и аргининдекарбоксилаза. Кроме того, существует и один путь синтеза эндогенного L-аргинина из цитрулина, который, в свою очередь, представляет собой результат конденсации глутамина и пролина.

Цитрулин синтезируется преимущественно в стенке кишечника, а основными местами биосинтеза эндогенного L-аргинина из цитрулина являются клетки, экспрессирующие аргининосукцинатсинтазу и аргининосукцинатлиазу, такие как почки, легкие, эндотелий, скелетные мышцы (Jungnickel K.E.J. et al., 2018). Ре-

зультатом этих циркадных изменений L-аргинина и цитрулина является биосинтез оксида азота (Stuehr D.J., 1997). Более того, эти процессы регулируются эпигенетически за счет метилирования гистонов генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза L-аргинина (Lillico R. et al., 2016; Wesche J. et al., 2017).

На рис. 2 представлена биологическая роль L-аргинина. С одной стороны, L-аргинин рассматривается как единственный субстрат для эндогенного синтеза оксида азота, обладающего широким кругом биологических эффектов, среди которых вазодилатация, вакулярная reparация, Т-клеточная активация, антипролиферативный, антиагрегантный и антикоагулантный эффекты. С другой стороны, существуют альтернативные пути биосинтеза эндогенно-го L-аргинина. Так, гепатоциты способны синтезировать достаточ-



Рис. 1. Метаболизм L-аргинина

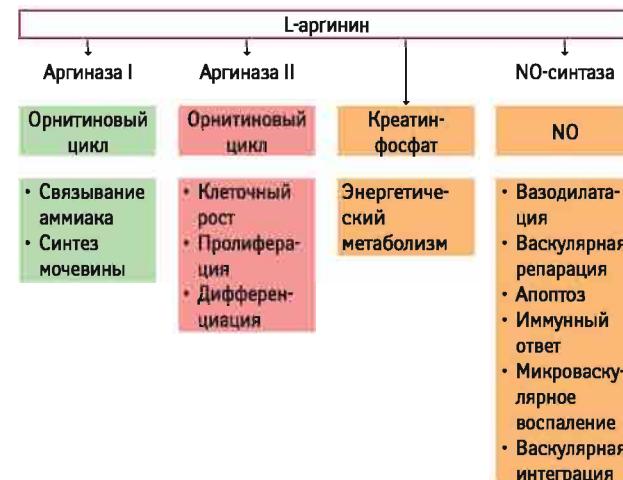


Рис. 2. Биологические эффекты L-аргинина

но большие количества L-аргинина в орнитиновом цикле, причем вновь синтезированный L-аргинин немедленно гидролизуется до орнитина и мочевины, что не обеспечивает естественной физиологической потребности в достаточном количестве L-аргинина.

Благодаря активности фермента аргиназы L-аргинин превращается в L-орнитин, который является предшественником полиаминов и мочевины (Tapiero H. et al., 2002). Кроме того, L-аргинин также является предшественником креатина, играющего важную роль в энергетическом метаболизме и обмене белков в скелетных мышцах, нервной ткани и яичках (Walker J.B., 1979; Wyss M., Kaddurah-Daouk R., 2000). Повышение активности аргиназы приводит к усилению катаболизма L-аргинина путем превращения его в орнитин (Wu G., 1997). Поскольку внутриклеточный пул L-аргинина является важным лимитирующим фактором для синтеза молекулы оксида азота, можно предположить, что активность аргиназы также играет важную роль в синтезе этой молекулы индуцибелльной NO-синтазой в различных тканях, включая эндотелий (Jia Y.X. et al., 2006; Zukala Z. et al., 2007; Soskic S.S. et al., 2011; Sukhovershin R.A., Gilinsky M.A., 2013).

Таким образом, биологическая роль L-аргинина не исчерпывается усилением синтеза оксида азота, а затрагивает такие важнейшие процессы, как клеточный рост, дифференцирование и пролиферация, васкулярная репарация и энергетический метаболизм.

Метаболизм L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях

При патофизиологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, диабетическая ангиопатия, атеросклероз, а также при остром инфаркте миокарда и ишемической реперфузии активность эндотелиальной аргиназы существенно повышается, что способствует снижению локальной концентрации L-аргинина и биодоступности оксида азота (Chicoine L.G. et al., 2004; Zhang C. et al., 2004; Berezin A., 2018). Эти процессы лежат в основе формирования эндотелиальной дисфункции, рассматриваемой не только как ранний этап в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, но и как важнейший независимый предиктор неблагоприятного прогноза в общей популяции и среди лиц с установленным кардиоваскулярным или метаболическим заболеванием (Berkowitz D.E. et al., 2003; Hein T.W. et al., 2003; Berezin A., 2017). L-аргинин является единственным предшественником синтеза оксида азота, а доступность субстрата L-аргинина обусловлена, в частности, повышением экспрессии и/или активности аргиназы, а также накоплением эндогенных метил-аргининов, в том числе асимметричного диметиларгинина (Yang Z., Ming X.F., 2013). В ряде исследований установлено, что зрелые эндотелиоциты и их прекурсоры обладают уникальной способностью метаболизировать L-цитруллин в L-аргинин и таким образом быстро повышать локальный пул оксида азота (Березин А.Е., 2010; Gogoi M. et al., 2016). На этом фоне повышенная активность аргиназы может привести к дефициту L-аргинина и снижению эндогенной продукции оксида азота даже без повышения его энзиматической деградации супероксиддисмутазой или продуктами оксидативного стресса (Forstermann U., Munzel T., 2006; Miller M.W. et al., 2013; Paulson N.B. et al., 2014). Хотя точный механизм эндотелиальной дисфункции при различных патофизиологических состояниях, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность, полностью не установлен, дефицит L-аргинина может быть одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования этого феномена (Rafikov R. et al., 2011; Березин А.Е., 2017). Существуют доказательства того, что восполнение дефицита L-аргинина приводило к повышению активности эндотелиальной NO-синтазы и биодоступности оксида азота, что открывает возможности для нового подхода к лечению пациентов с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (Tousoulis D. et al., 2002).

Перспективы реверсии дисфункции эндотелия с помощью L-аргинина

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о существенном улучшении функции эндотелия артерий при парентеральном введении L-аргинина в анимационной модели гиперхолестеринемии и атеросклероза (Chaturvedi R. et al., 2007). Отметим, что нарушение биодоступности оксида азота, которое часто зависит

от активности оксидативного стресса и ингибирующего воздействия эндогенных метил-аргининов (асимметричного диметиларгинина), может быть преодолено путем создания избыточной внеклеточной концентрации L-аргинина, что, в свою очередь, позволяет увеличить продукцию как локального, так и системного оксида азота путем стимуляции индуцибелльной NO-синтазы (Nagase S. et al., 1997; Maxwell A.J., Cooke J.P., 1998). Этот феномен, известный как L-аргининовый парадокс, является ключевым для понимания механизма благоприятного влияния экзогенного L-аргинина на состояние интегративной функции эндотелия артерий (Xie L., Gross S.S., 1997).

В дальнейшем было установлено, что экзогенный L-аргинин способствовал не только улучшению вазорелаксации и снижению системного артериального давления, но и оказывал антипролиферативный, антиатерогенный, антивоспалительный и антиагрегантный эффекты в различных экспериментальных моделях (Boger R.H. et al., 1998). При этом многие исследователи отмечали благоприятное влияние L-аргинина на нейрогуморальный профиль плазмы крови в виде снижения концентрации эндотелина-1, ренина, ангиотензина II, вазопрессина и повышения активности брадикинина (Ohta K. et al., 1991; Lee C.W. et al., 2009). Вместе с тем причинно-следственная связь установлена для снижения уровня эндотелина-1 и артериального давления при экзогенном введении L-аргинина (Susic D. et al., 1999). Это позволило предполагать, что гемодинамические эффекты препарата L-аргинина (Тивортин®) могут быть обусловлены именно супрессией биосинтеза эндотелина-1 (Dumont Y. et al., 2001; Susic D. et al., 2001).

В клинических условиях получены данные о благоприятном влиянии экзогенного L-аргинина на клинический статус и кардиогемодинамику у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (Koifman B. et al., 1995; Bocchi E.A. et al., 2000). Кроме того, отмечено существенное снижение периферического и легочного сосудистого сопротивления, повышение суточного диуреза при отличной переносимости лечения (Koifman B. et al., 1995; Bocchi E.A. et al., 2000). Дотация L-аргинина пациентам с мультифокальным атеросклерозом и стабильной стенокардией напряжения оказалась эффективной в отношении уменьшения суточного количества ангинозных эпизодов и снижения функционального класса стенокардии (Adams M.R. et al., 1997; Blum A. et al., 2000). Однако при тяжелом атеросклеротическом поражении периферических артерий позитивный эффект экзогенного L-аргинина отсутствовал (Wilson A.M. et al., 2007). В рандомизированном клиническом исследовании VINTAGE MI (Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction) L-аргинин оказался эффективным в отношении восстановления эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с острым инфарктом миокарда (Schulman S.P. et al., 2006). Кроме того, L-аргинин в дозе 6–10 г/сут уменьшал выраженную реперфузионную повреждение после выполнения процедуры реинфарктации и эффективно предотвращал появление феномена «no-reflow» (Takeuchi K. et al., 1995). Аналогичные данные получены для пациентов с дислипидемией (Clarkson P. et al., 1996) и артериальной гипертензией (Bode-Boger S.M. et al., 2003). Кроме того, установлено, что L-аргинин в диапазоне доз 6–12 г/сут потенцирует эффекты антигипертензивных лекарственных средств в отношении как восстановления суточного профиля артериального давления, так и улучшения функции органов-мишеней (Lerman A. et al., 1998; Ast J. et al., 2010; Bogdanski P. et al., 2013). Более того, в условиях плацебо-контролируемого исследования установлено, что оптимальная суточная доза L-аргинина, оказывающая наиболее выраженный антигипертензивный эффект, составляет 9–12 г (Ast J. et al., 2010). Несмотря на то что повышение суточной дозы препарата способствовало дополнительному улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, это не отразилось в дополнительном снижении уровня системного артериального давления (Clarkson P. et al., 1996; Bode-Boger S.M. et al., 2003). Кроме того, L-аргинин в средних дозах (6–12 г/сут) способен оказывать благоприятное влияние в отношении перфузии фетоплacentарного фактора, снижая риск прэклампсии/эклампсии (Magee L.A. et al., 2014). Необходимо отметить, что превышение суточной дозы L-аргинина >12 г может повышать риск асептического панкреатита, что определенным образом ограничивает применение этого препарата оптимальным рангом доз 6–12 г/сут (Loscalzo J., 2003).

Дополнительно стало известно, что L-аргинин способен оказывать благоприятные эффекты, такие как повышение утилизации

глюкозы, снижение резистентности к инсулину, у пациентов с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (Piatti P.M. et al., 2001; Boger R.H., 2008).

Таким образом, экзогенный L-аргинин обладает рядом преимуществ, позволяющих ему повысить эффективность комплексной терапии некоторых кардиоваскулярных заболеваний за счет улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что экзогенная дотация L-аргинина является привлекательным методом коррекции дисфункции эндотелия и NO-опосредованных метаболических эффектов у широкого спектра пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Существующие данные о клиническом применении экзогенного L-аргинина свидетельствуют о достаточно благоприятном профиле его эффективности и безопасности. Вероятно, следует продолжить работу в данном направлении в рамках крупных контролируемых исследований.

Список использованной литературы

- Березин А.Е.** (2010) Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. МОРИОН, Киев, 384 с.
- Березин А.Е.** (2007) Оценка глобального кардиоваскулярного риска. Преимущества и ограничения мульти-факториального подхода. Укр. мед. часопис, 3(59): 37–44.
- Березин А.Е.** (2017) Программы первичной и вторичной превенции кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин. Укр. мед. часопис, 4(120): 105–110.
- Acevedo M., Valentino G., Kramer V. et al.** (2017) Evaluation the American College of Cardiology and American Heart Association Predictive score for cardiovascular diseases. Rev. Med. Chil., 145(3): 292–298.
- Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al.** (1997) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. Atherosclerosis, 129(2): 261–269.
- Ast J., Jablecka A., Bogdanski P. et al.** (2010) Evaluation of the antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring. Med. Sci. Monit., 16(5): CR266–CR271.
- Berezin A.** (2018) Neutrophil extracellular traps: the core player in vascular complications of diabetes mellitus. Diabetes Metab. Syndr. [Epub ahead of print].
- Berezin A.E.** (2017) Are inflammatory cytokines and angiogenic factors a predictive biomarker of diabetes retinopathy? Diabetes Metab. Syndr., 11(Suppl. 2): S735–S736.
- Berkowitz D.E., White R., Li D. et al.** (2003) Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. Circulation, 108(16): 2000–2006.
- Blum A., Hathaway L., Mincemoyer R. et al.** (2000) Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. Circulation, 101(18): 2160–2164.
- Bocchi F.A., Villega 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.
- Bode-Boger 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.
- Bogdanski P., Szulinska M., Suliburska J. et al.** (2013) Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concentration in obese patients. A randomized, double blind trial. J. Endocrinol. Invest., 36(4): 221–226.
- Boger R.H.** (2008) L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care, 11(1): 55–61.
- Boger R.H., Bode-Boger S.M.** (2001) The clinical pharmacology of L-arginine. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41: 79–99.
- Boger R.H., Bode-Boger S.M., Kienke S. et al.** (1998) Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterolized rabbits. Atherosclerosis, 136(1): 67–77.
- Chaturvedi R., Asim M., Lewis N.D. et al.** (2007) L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against *Helicobacter pylori*. Infect. Immun., 75(9): 4305–4315.
- Chicoine L.G., Paffett M.L., Young T.L. et al.** (2004) Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 287(1): L60–L68.
- Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al.** (1996) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. J. Clin. Invest., 97(8): 1989–1994.
- Dumont Y., D'Amours M., Lebel M., Lariviere R.** (2001) Supplementation with a low dose of L-arginine reduces blood pressure and endothelin-1 production in hypertensive uremic rats. Nephrol. Dial. Transplant., 16(4): 746–754.
- Forstermann U., Munzel T.** (2006) Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation, 113(13): 1708–1714.
- Gogoi M., Datey A., Wilson K.T., Chakravortty D.** (2016) Dual role of arginine metabolism in establishing pathogenesis. Curr. Opin. Microbiol., 29: 43–48.
- Hein T.W., Zhang C., Wang W. et al.** (2003) Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. FASEB J., 17(15): 2328–2330.
- Jia Y.X., Pan C.S., Yang J.H. et al.** (2006) Altered L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in the vascular adventitia of rats with sepsis. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 33(12): 1202–1208.
- Jungnickel K.E.J., Parker J.L., Newstead S.** (2018) Structural basis for amino acid transport by the CAT family of SLC7 transporters. Nat. Commun., 9(1): 550.
- Koifman B., Wollman Y., Bogomolny N. et al.** (1995) Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 26(5): 1251–1256.
- Lee C.W., Li D., Channon K.M., Paterson D.J.** (2009) L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. J. Mol. Cell Cardiol., 47(1): 149–155.
- Lerman A., Burnett J.C. Jr., Higano S.T. et al.** (1998) Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. Circulation, 97(21): 2123–2128.
- Lillico R., Sobral M.G., Stesco N., Lakowski T.M.** (2016) HDAC inhibitors induce global changes in histone lysine and arginine methylation and alter expression of lysine demethylases. J. Proteomics., 133: 125–133.
- Loscalzo J.** (2003) Adverse effects of supplemental L-arginine in atherosclerosis: consequences of methylation stress in a complex catabolism? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23(1): 3–5.
- Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group** (2014) Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J. Obstet. Gynaecol. Can., 36(5): 416–441.
- Maxwell A.J., Cooke J.P.** (1998) Cardiovascular effects of L-arginine. Curr. Opin Nephrol. Hypertens., 7(1): 63–70.
- Miller M.W., Knaub L.A., Olivera-Fragoso L.F. et al.** (2013) Nitric oxide regulates vascular adaptive mitochondrial dynamics. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 304(12): H1624–H1633.
- Morris S.M.Jr.** (2005) Arginine metabolism in vascular biology and disease. Vasc. Med., 10(Suppl. 1): S83–S87.
- Nagase S., Takemura K., Ueda A. et al.** (1997) A novel non-enzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine. Biochem. Biophys. Res. Commun., 233(1): 150–153.
- Ohta K., Hirata Y., Shichiri M. et al.** (1991) Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. Kidney Int., 39(2): 307–311.
- Paulson N.B., Gilbertsen A.J., Dalluge J.J. et al.** (2014) The arginine decarboxylase pathways of host and pathogen interact to impact inflammatory pathways in the lung. PLoS One, 9: e111441.
- Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G. et al.** (2001) Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 24(5): 875–880.
- Rafikov R., Fonseca F.V., Kumar S. et al.** (2011) eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. J. Endocrinol., 210(3): 271–284.
- Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A. et al.** (2006) L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. JAMA, 295(1): 58–64.
- Soskic S.S., Dobutovic B.D., Sudar E.M. et al.** (2011) Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. Open Cardiovasc Med. J., 5: 153–163.
- Stuehr D.J.** (1997) Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 37: 339–359.

Материал подготовлен при поддержке фармацевтической компании «Юрия-Фарм» (Украина) – производителя препарата L-аргинина гидрохлорида в инъекционной форме Тивортин®.

Тивортин® не только является донатором субстрата для синтеза оксида азота, но и проявляет доказанную антигипоксическую, мембраностабилизирующую, цитопротекторную, антиоксидантную и дезинтоксикационную активность, способен повышать содержание циркулирующего инсулина, полигамина, агматина, модулирует фибронгенолиз, сперматогенез, оказывает мембранодеполяризующее действие. Основные показания к его применению – мультифакториальный атеросклероз, диабетическая анигиопатия, артериальная гипертензия, стабильная сердечная недостаточность, легочная гипертензия. Тивортин® назначают в форме внутривенных медленных капельных инфузий с обязательной коррекцией у пациентов с хронической болезнью почек и риском развития гиперкалиемии. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, что дает возможность применять его в составе комплексной терапии при кардиоваскулярных заболеваниях.

Статьи по клиническому влиянию эндотелиальной дисфункции – <http://tivortin.com/ru/specialistam/?spec=1>

- Sukhovershin R.A., Gilinsky M.A.** (2013) The influence of acute renal injury on arginine and methylarginines metabolism. *Ren. Fail.*, 35(10): 1404–1411.
- Susic D., Francischetti A., Frohlich E.D.** (1999) Prolonged L-arginine on cardiovascular mass and myocardial hemodynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats and normal rats. *Hypertension*, 33(1 Pt. 2): 451–455.
- Susic D., Varagic J., Frohlich E.D.** (2001) Isolated systolic hypertension in elderly WKY is reversed with L-arginine and ACE inhibition. *Hypertension*, 38(6): 1422–1426.
- Suzuki T., Morita M., Hayashi T., Kamimura A.** (2017) The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 81(2): 372–375.
- Suzuki Y.J.** (2019) Oxidant-Mediated Protein Amino Acid Conversion. *Antioxidants (Basel)*, 8(2): 50.
- Takeuchi K., McGowan F.X., Danh H.C. et al.** (1995) Direct detrimental effects of Larginine upon ischemia – reperfusion injury to myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 27(7): 1405–1414.
- Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D.I.** (2002) Arginine. *Biomed. Pharmacother.*, 56(9): 439–445.
- Tousoulis D., Antoniades C., Tentolouris C. et al.** (2002) L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc. Med.*, 7(3): 203–211.
- Walker J.B.** (1979) Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 50: 177–242.
- Wesche J., Kühn S., Kessler B.M. et al.** (2017) Protein arginine methylation: a prominent modification and its demethylation. *Cell Mol. Life Sci.*, 74(18): 3305–3315.
- Wilson A.M., Harada R., Nair N. et al.** (2007) L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation*, 116(2): 188–195.
- Wu G.** (1997) Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. *Am. J. Physiol.*, 272(6 Pt. 1): G1382–G1390.
- Wu G., Morris S.M.Jr.** (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336 (Pt. 1): 1–17.
- Wyss M., Kaddurah-Daouk R.** (2000) Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.*, 80(3): 1107–1213.
- Xie L., Gross S.S.** (1997) Argininosuccinate synthetase overexpression in vascular smooth muscle cells potentiates immunostimulant-induced NO production. *J. Biol. Chem.*, 272(26): 16624–16630.
- Yang Z., Ming X.F.** (2013) Arginase: the emerging therapeutic target for vascular oxidative stress and inflammation. *Front. Immunol.*, 4: 149.
- Zakula Z., Koricanac G., Putnikovic B. et al.** (2007) Regulation of the inducible nitric oxide synthase and sodium pump in type 1 diabetes. *Med. Hypotheses*, 69(2): 302–306.
- Zhang C., Hein T.W., Wang W. et al.** (2004) Uregulation of vascular arginase in hypertension decreases nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *Hypertension*, 44(6): 935–943.

Терапевтичний потенціал L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях

О.Е. Березін

Резюме. Огляд присвячений місцю та ролі екзогенного L-аргініну в лікуванні кардіоваскулярних захворювань. Обговорюються теоретичні передумови застосування екзогенного L-аргініну як донатора оксиду азоту і модулятора ендотеліальної функції. Наведено дані доклінічних та клінічних досліджень, які характеризують ефективність і безпеку L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях.

Ключові слова: кардіоваскулярні захворювання, L-аргінін, ендотелій, вазодилатація.

Therapeutic potency of L-arginine in cardiovascular diseases

A.E. Berezin

Summary. The review focuses on the place and role of exogenous L-arginine in treatment of cardiovascular diseases. The theoretical background of using exogenous L-arginine as a donor of nitric oxide and a modulator of endothelial function is served. The data of pre-clinical and clinical studies characterizing the efficacy and safety of L-arginine in cardiovascular diseases are given.

Keywords: cardiovascular diseases, L-arginine, endothelium, vasodilation.

Получено 05.03.2019

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2
E-mail: aebererezin@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Витамин D и иммунореактивность

Дендритные клетки (ДК) считаются связующим звеном в механизмах врожденного и приобретенного иммунного ответа, а также играют решающую роль в формировании адаптивной иммунореактивности. В то же время витамин D (вD) — эпидемиологический фактор риска возникновения ряда аутоиммунных заболеваний (А3) — определяет особенности развития ДК. Метаболиты вD нередко применяют в протоколах модулирующего воздействия на ДК при А3. Однако механизмы, посредством которых вD изменяет функциональную активность ДК, недостаточно изучены.

Ученые из Эдинбургского университета (University of Edinburgh), Великобритания, изучили влияние вD на функциональную активность CD11c+ путем геномного анализа экспрессии генов в CD11c+, полученных из костного мозга и генерируемых на фоне или в отсутствие VitD-CD11c+ — активного метаболита вD, 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)2D₃). Представлено новое понимание того, как вD может изменять функциональную реактивность иммунной системы, оказывая косвенное влияние на восприимчивость к развитию таких заболеваний, как рассеянный склероз.

Известно, что ДК являются центральными антигенпрезентирующими клетками, играющими решающую роль в формировании адаптивного иммунного ответа. Они обладают способностью к репрессии либо активации Т-клеток в зависимости от их статуса активации и сопутствующей экспрессии костимулирующих или ингибирующих молекул. Так, в присутствии костимулирующих молекул презентация антигена ДК способствует активации Т-клеток. В настоящее время одной из наиболее изученных молекул, влияющих на развитие ДК, является 1,25(OH)2D₃. Интерес к исследованию влияния вD на функциональность ДК отчасти

объясняется большим объемом данных, согласно которым субоптимальный уровень вD в организме может ассоциироваться с развитием и прогрессированием множества А3. Так, продемонстрировано, что ДК, генерируемые в присутствии 1,25(OH)2D₃ либо из клеток костного мозга, либо из моноцитов, обладают сниженной способностью праймировать Т-клетки *in vitro*. Эти результаты стали основой для проведения ряда клинических испытаний по изучению потенциала толерантных 1,25(OH)2D₃-индуцированных ДК у пациентов с А3.

В ходе работы сосредоточили внимание на механизмах включения вD в иммунореактивность организма, в частности способности ДК активировать Т-лимфоциты. Изучая линии клеток, полученных из костного мозга лабораторных грызунов и людей, установили, что вD активирует ДК к экспрессии CD31, что препятствует активации Т-клеток. Также получены данные о механизмах блокирования CD31 к установлению стабильного контакта между двумя типами клеток, что служит важной частью процесса активации, однако результатом такого взаимодействия является угасание иммунореактивности.

В целом получены убедительные доказательства того, что ДК, генерируемые в присутствии 1,25(OH)2D₃, усиливают экспрессию CD31, что приводит к снижению способности праймировать CD4+ Т-клетки за счет нарушения стабильного межклеточного контакта. Результаты исследования четко демонстрируют, каким образом метаболиты вD могут оказывать непосредственное влияние на функционирование иммунной системы организма.

Saul L., Mair I., Ivens A. et al. (2019) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4 T Cell Priming Ability of CD11c Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. *Front. Immunol.*, Mar. 28.

Наталья Савельева-Кулик