

Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы и пути ее решения

Е.Л. Товажнянская

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В обзорной статье описана роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании цереброваскулярной патологии (ЦВП). Отмечается, что ЦВП, с одной стороны, связана с нарушением адекватной регуляции сосудистого тонуса и процессов ауторегуляции мозгового кровообращения, а с другой – с развитием и прогрессированием основных факторов риска развития: атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета 2-го типа и др. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии, связанной с развитием эндотелиальной дисфункции. Терапия L-аргинином (Тивомакс-Дарница) безопасна, высокоэффективна в плане улучшения эндотелийзависимой вазодилатации, предотвращения атерогенеза, нормализации артериального давления, предотвращения развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и связанной с ней цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция, терапия, L-аргинин, Тивомакс-Дарница.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) по-прежнему остается одной из актуальных медико-биологических и социальных проблем во многих странах мира. Согласно данным ВОЗ, доля сосудистых заболеваний головного мозга составляет от 30 до 50% заболеваний сердечно-сосудистой системы, а смертность от сосудистых заболеваний головного мозга — 20-40% смертности от всех заболеваний кровообращения и около 12% общей смертности населения [1-3].

В последние годы накоплено много данных о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ЦВП [4, 5], что, с одной стороны, связано с нарушением адекватной регуляции сосудистого тонуса и процессов ауторегуляции мозгового кровообращения [6-9], а с другой — тесной связью ЭД с развитием и прогрессированием основных факторов риска развития ЦВП: атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета 2-го типа и др. [10-14].

© Е.Л. Товажнянская

Известно, что ауторегуляция церебрального кровотока является важным механизмом поддержания стабильно адекватной мозговой гемодинамики и стабильной мозговой гемоперфузии в случае развития гемодинамического дефицита, обусловленного различными причинами [15-17]. Адекватное функционирование ауторегуляции церебральной гемодинамики обеспечивается комплексом миогенных, метаболических и нейрогенных механизмов. Миогенный механизм (механорегуляция) связан с реакцией мышечного слоя сосудов на уровень внутрисосудистого давления — так называемый эффект Остроумова — Бейлиса. При этом церебральный кровоток поддерживается на постоянном уровне при условии колебания среднего АД в диапазоне 60-70 и 170-180 мм рт. ст. за счет способности сосудов реагировать на повышение системного артериального давления спазмом и на его снижение — дилатацией (эндотелийопосредованная регуляция сосудистого тонуса). При падении АД ниже 60 мм рт. ст. или подъеме выше 180 мм рт. ст. появляется зависимость

«АД — мозговой кровотока», за которой следует «срыв» реакции ауторегуляции церебрального кровообращения. Именно механорегуляция является ключевым механизмом, обеспечивающим стабильный церебральный кровоток. Метаболический механизм ауторегуляции (хеморегуляция) опосредован тесной связью кровоснабжения головного мозга с его метаболизмом и функцией и не зависит от изменений уровней среднего АД. Метаболическими факторами, обуславливающими интенсивность кровоснабжения мозга, являются уровень PaCO_2 , PaO_2 и продуктов метаболизма в артериальной крови и ткани мозга. При изменении парциального давления CO_2 с 20 до 80 мм рт. ст. мозговой кровоток увеличивается с 50 до 200% от нормальных значений. При повышении энергозатрат в тканях накапливаются метаболиты (CO_2 , H^+ , аденозин, молочная кислота и др.) и снижается содержание O_2 , что является мощным сосудорасширяющим фактором (метаболическая вазодилатация).

Ауторегуляция церебральной гемодинамики — легко уязвимый процесс, который может нарушаться при резком повышении или снижении АД, гипоксии, гиперкапнии, прямом токсическом действии экзо- и эндотоксинов, хронической гипергликемии, инсулинорезистентности, а также нарушении функции эндотелия и уменьшении высвобождения эндогенного вазодилатора NO [15-17]. В этом случае срыв ауторегуляции может рассматриваться как составная часть патологического процесса, на основе которого формируются и прогрессируют хронические нарушения церебральной гемодинамики.

Важнейшим среди эндотелиальных факторов является оксид азота (NO), который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, провоспалительных генов и агрегацию тромбоцитов, оказывает антиапоптотическое действие, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки [4, 10, 18, 19]. Основными факторами, стимулирующими синтез NO, являются изменение скорости кровотока и давления крови на стенку сосуда; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин); циркулирующие нейроромоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин) [10-12].

К вазодилаторам также относятся простагландин и брадикинин. Простагландин взаи-

модействует с NO и ингибирует агрегацию тромбоцитов, однако он не играет значительной роли в поддержании уровня артериального давления и оказывает гораздо меньшее, по сравнению с NO, эндотелийзависимое релаксирующее влияние на сосуды. Брадикинин стимулирует высвобождение NO, простагландин и эндотелиального фактора гиперполяризации, что усиливает сосудорасширяющий эффект и способствует подавлению агрегации тромбоцитов. Брадикинин также принимает участие в фибринолизе, стимулируя выработку тканевого активатора плазминогена [7].

Вазодилатирующая функция эндотелия (поток-зависимая дилатация) в значительной мере определяется величиной напряжения сдвига (shear-stress) на поверхности эндотелия, которая регулируется реологическими свойствами крови, скоростью кровотока и диаметром сосуда [19, 20].

Основной эндогенный вазодилатор NO синтезируется в организме из аминокислоты L-аргинина под влиянием трех основных изоформ NO-синтазы (без использования энергии АТФ) [6, 21, 22].

Установлено, что в основе механизма действия NO лежит его способность в клетках-мишенях активировать гуанилатциклазу, что стимулирует внутриклеточное образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Увеличивая количество цГМФ, оксид азота уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Снижение концентрации ионов кальция в гладкомышечной стенке сосуда позволяет реализовать основные конечные эффекты NO — вазодилаторный, антиагрегантный, противосвертывающий. Другим важным механизмом действия оксида азота являются вазопротекция и нейромедиация. Вазопротекторные функции заключаются в активации высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления ЛПНП, подавлении миграции активных лейкоцитов в сосудистую стенку, адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, снижении экспрессии воспалительных генов сосудистой стенки [4, 6, 8, 21]. Кроме того, NO блокирует агрегацию тромбоцитов и оказывает фибринолитический эффект [5].

Воздействие негативных факторов кардинально меняет направление эндокринной активности эндотелиальных клеток, что приводит к преобладанию синтеза и выделению

вазоконстрикторов и проагрегантов. Так, при длительном воздействии раздражителей происходит постепенное истощение и извращение синтезирующей функции эндотелия и развивается эндотелиальная дисфункция [4, 8, 11, 14, 19].

В настоящее время под ЭД понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Нарушение продукции, действия и разрушение эндотелиальных вазоактивных факторов сопровождается аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов. В конечном итоге ЭД потенцирует вазоспазм, тромбоз, пенетрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что приводит к развитию атеросклероза и сосудистой патологии, такой как артериальная гипертензия, кардио- и цереброваскулярная патология, инсульты, инфаркты и др. [23-26].

С другой стороны, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, избыточный вес, возраст, курение и другие факторы риска, способствующие развитию атеросклероза, АГ, метаболического синдрома, а также кардио- и цереброваскулярной патологии, являются основными факторами повреждения эндотелия, нарушения синтеза эндотелиальных факторов релаксации и развития ЭД [27-30].

Установлено, что терапевтический положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксидантные витамины, а также L-аргинин [9, 12, 21].

L-аргинин (α -амино- δ -гуанидиновалериановая кислота) — условно незаменимая аминокислота, которая является активным и разносторонним клеточным регулятором многих жизненно важных функций организма. Так, L-аргинин является субстратом для NO-синтазы — фермента, который катализирует синтез NO в эндотелиоцитах.

В многочисленных исследованиях прошлого десятилетия (Creager M.A. et al., 1992; Hirooka Y. et al., 1994; Kugiyama K. et al., 1996) установлено, что пероральная и инфузионная терапия L-аргином улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) венечных артерий у пациентов с ИБС. А у пациентов с артериальной гипертензией L-аргинин умеренно снижает АД и общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс [31-33].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с гиперхолестеринемией и нарушением дилатации артерий A.J. Maxwell и соавт. (2000) установили позитивные изменения ЭЗВД при пероральном приеме L-аргинина. В исследовании H. Kawano и соавт. (2002) у мужчин с гиперхолестеринемией инфузионная терапия L-аргином приводила к увеличению дилатации артерий, обусловленной кровотоком, и снижению концентрации маркеров липидной перекисидации. S.G. West и соавт. (2005) в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов среднего возраста с гиперхолестеринемией показали, что пероральный прием L-аргинина в течение 3 недель 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 [34-36].

В исследовании T. Laueg и соавт. (2008) было продемонстрировано увеличение минимального диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте ($p < 0,05$) без воздействия на другие сегменты у пациентов с ИБС при применении инфузии L-аргинина [37].

A. Jablęcka и соавт. (2004) при обследовании пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий II и III стадии по Fontaine установили существенное повышение уровня NO и общего антиоксидантного статуса при приеме L-аргинина в течение 28 дней в дозе 2 или 4 г 3 раза в сутки. Результаты рандомизированного исследования R.K. Oka и соавт. (2005) с участием пациентов с поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой, принимавших L-аргинин, показали тенденцию к увеличению скорости ходьбы [38, 39].

Оценка влияния L-аргинина на реактивность церебральных сосудов в исследовании C. Zimmermann и R.L. Haberl (2003) продемонстрировала существенное повышение вазомоторной реактивности ($p = 0,005$) после инфузии 30 г L-аргинина у 22 пациентов с факторами риска сердечно-сосудистой патологии и нарушением вазомоторной реактивности (<50%) при отсутствии экстра- или интракраниальных стенозов [40]. Позже в исследовании в 2004 г. C. Zimmermann и соавт. установили увеличение средней скорости кровотока после инфузии 30 г L-аргинина у пациентов с факторами риска ССЗ (в группе пациентов —

на $28 \pm 10\%$, в группе контроля — на $22 \pm 10\%$). При этом у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе был выявлен более сильный ответ на L-аргинин по сравнению с пациентами без предшествующих острых цереброваскулярных событий [41]. В другом исследовании М. Okamoto и соавт. (2001), обследовав 20 пациентов в возрасте $70,2 \pm 2,8$ года, установили снижение среднего АД и увеличение скорости мозгового кровотока после внутривенной инфузии 500 мг/кг L-аргинина монохлорида в течение 30 минут [42].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при разнообразной патологии, связанной с развитием эндотелиальной дисфункции. Имеющиеся данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при ЦВП, стенокардии, сердечно-сосудистой недостаточности, гиперхолестеринемии. Позитивные терапевтические эффекты L-аргинина опосредованы не только возможностью увеличения продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, но и непрямыми антиоксидантными эффектами, вызванными введением аргинина в дополнительном количестве, в сочетании с понижением концентрации супероксид-аниона, высвобождаемого из эндотелия [9, 21].

Необходимо отметить и другие не прямые эффекты L-аргинина, способствующие повышению синтеза биоактивного оксида азота. Так, L-аргинин увеличивает секрецию инсулина, который сам промотирует вазодилатацию. Кроме того, L-аргинин стимулирует высвобождение гистамина, который вызывает сосудорасширяющий ответ. К тому же введение L-аргинина снижает эффекты эндогенных вазодилататоров, включая оксид азота, путем активирования норадренергической системы. Более того, L-аргинин способен угнетать функциональную активность тромбоцитов, клеточную пролиферацию, процессы воспаления и др., которые приводят к развитию кардио- и цереброваскулярной патологии. Также L-аргинин активирует механизмы, предотвращающие атерогенез, и способен эффективно снижать выраженность уже сформированных атеросклеротических поражений сосудистой стенки, тормозить адгезию моноцитов к эндотелию и т.д. [9].

Сегодня на фармацевтическом рынке Украины появился современный отечественный препарат **Тивомакс-Дарница** — **улучшенный препарат L-аргинина гидрохлорида с использованием высококачественной субстанции (Япония) — для лечения широкого спектра заболеваний, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция.** Неоспоримым преимуществом препарата является современная форма выпуска — флакон из медицинского полипропилена, который производится по инновационной технологии BFS и обладает надежностью (стерильность, материал полипропилен инертный в отличие от стекла), удобством (легкий, не требует применения «воздушки», не протекает) и безопасностью (не бьется, отсутствие соприкосновения с внешней средой и возможности контаминации).

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что **терапия L-аргинином (Тивомакс-Дарница) безопасна, высокоэффективна в плане улучшения эндотелийзависимой вазодилатации, предотвращения атерогенеза, нормализации артериального давления, предотвращения развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и связанной с ней цереброваскулярной патологии.**

Список использованной литературы

1. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? // Международный неврологический журнал. — 2013. — № 2 (56). — С. 134-138.
2. Шмырев В.И., Васильев А.С., Рудас М.С. Дисциркуляторная энцефалопатия — вопросы патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения на современном этапе // Ліки України. — 2010. — № 9 (145). — С. 62-69.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2010. — 121. — С. 46-215.
4. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журн. АМН України. — 2008. — № 14 (1). — С. 51-62.
5. Chrissobolis S., Miller A.A., Drummond G.R. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease // Front. Biosci. — 2011. — 16, № 1. — P. 1733-1745.
6. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматол. журн. — 2003. — № 4. — С. 3-11.
7. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
8. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.

9. Pretnar-Oblak J. Церебральная эндотелиальная дисфункция по данным оценки реакции сосудов головного мозга на применение L-аргинина // *Therapia*. — 2016. — № 4 (108). — С. 18-24.
10. Кравчук Н.Г., Крапивко С.А., Лесовая М.А. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и ее коррекция магния ортоатом // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2009. — № 3-4. — С. 48-52.
11. Кузьминова Н.В., Серкова В.К. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Український терапевтичний журнал*. — 2008. — № 2. — С. 21-27.
12. Федорова О.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии и коррекция эндотелиальной дисфункции // *Therapia*. — 2016. — № 4 (108). — С. 12-17.
13. Hadi H.A.R., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — 3, № 6. — P. 853-876.
14. Khare A., Shetty S., Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 18. — P. 375-380.
15. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenosis and occlusions / L. Orosz, V. Fulesdi, F. Hoksbergen et al. // *Surg. Neurol.* — 2002. — Vol. 57. — P. 333-339.
16. Верещагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н. К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 1999. — № 2. — С. 57-64.
17. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial doppler sonography and mr imaging / S.J. Schreiber, S. Gottschalk, M. Weih et al. // *AJNR*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1207-1211.
18. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ J.* — 2009. — Vol. 73 (3). — P. 411-8.
19. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary atherosclerosis // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73 (4). — P. 595-601.
20. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // *Укр. кардіол. журн.* — 2006. — № 1. — С. 101-106.
21. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium Medicum Ukraine*. — 2008. — № 11. — С. 38-40.
22. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста // *Клиническая геронтология*. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 23-28.
23. Поливода С.Н., Черепок А.А. Дисфункция сосудистого эндотелия при гипертонической болезни — от клинических проявлений к внутриклеточным механизмам формирования // *Кровообіг та гомеостаз*. — 2003. — № 2. — С. 60-64.
24. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Ю. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // *Укр. терапевт. журн.* — 2004. — № 1. — С. 14-21.
25. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers Arch.* — 2010. — 459, № 6. — P. 923-939.
26. Раваева М.Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції // М.Ю. Раваева, О.М. Чуян, Н.А. Древетняк // *Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія»*. — 2013. — Т. 26 (65), № 4. — С. 147-157.
27. Гогин Е.Е. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия / Е.Е. Гогин, А.К. Груздев, И.А. Лазарев и др. // *Тер. архив*. — 2009. — № 4. — С. 21-28.
28. Касаткина С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // *Fundamental research*. — 2011. — № 7. — С. 248-252.
29. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke // *Annals Clin. Exp. Neurol.* — 2008. — 2, № 1. — P. 4-11.
30. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction // *Clin. Science*. — 2005. — Vol. 12. — P. 121-128.
31. Creager M.A., Gallagher S.J., Giererd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90 (4). — P. 1248-1253.
32. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24 (4). — P. 948-955.
33. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94 (3). — P. 266-271.
34. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14 (3). — P. 309-316.
35. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 161 (2). — P. 375-380.
36. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135 (2). — P. 212-217.
37. Lauer T., Kleinbongard P., Rath J. et al. L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow // *J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 264 (3). — P. 237-244.
38. Jablęcka A., Chęciński P., Krauss H. et al. 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.* — 2004. — Vol. 10 (1). — P. CR29-32.
39. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease // *Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 10 (4). — P. 265-274.
40. Zimmermann C., Haberl R.L. L-arginine improves diminished cerebral CO₂ reactivity in patients // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34 (3). — P. 643-647.
41. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. L-arginine — mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 17 (2-3). — P. 128-133.
42. Okamoto M., Etani H., Yagita Y. et al. Diminished reserve for cerebral vasomotor response to L-arginine in the elderly: evaluation by transcranial Doppler sonography // *Gerontology*. — 2001. — Vol. 47 (3). — P. 131-135.

Надійшла до редакції 10.08.2016 р.