

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, "Джерело"

ТОМ 25, № 2 (98)

2021

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.Б. Беліков, О.І. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

Наукові рецензенти:

проф. І.І. Заморський, проф. Л.П. Сидорчук, проф. С.С. Ткачук

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паськів (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 9 від 27.05.2021 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал, що
рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік

Founded in February, 1997 Published four
times annually

Мова видання: українська, російська,
англійська

Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України від
17 березня 2020 року № 409 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до категорії "Б" (медичні
спеціальності - 222) переліку наукових
фахових видань України

Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2

Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії журналу в
Internet:

<http://e-bmv.bsmu.edu.ua>

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
ендотелій, оксид азоту (NO), L-аргінін, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця.

Буковинський медичний вісник. Т.25, № 2 (98). С. 128-132.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.21

E-mail: bilsem@bsmu.edu.ua

Резюме. Наводяться дані літератури про роль ендотелію та оксиду азоту в патогенезі серцево-судинних захворювань, застосування L-аргініну у складі комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Мета роботи - систематизувати сучасні дані літератури про роль ендотелію та оксиду азоту в патогенезі серцево-судинних захворювань, клінічний досвід використання L-аргініну у хворих на АГ та ІХС.

Висновок. На сьогоднішній день сформульована концепція ендотеліальної дисфункції з недостатнім виробленням оксиду азоту як центральної ланки патогенезу АГ і ІХС. Компенсація дефіциту оксиду азоту при захворюваннях серцево-судинної системи можлива за допомогою донаторів NO.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Білецький

Ключевые слова:
эндотелий, оксид азота (NO), L-аргинин, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

Буковинский медицинский вестник. Т.25, № 2 (98). С. 128-132.

Резюме. Приводятся литературные данные о применении L-аргинина в составе комплексной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель работы – систематизировать современные литературные данные о роли эндотелия и оксида азота в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, клинический опыт использования L-аргинина у больных АГ и ИБС.

Вывод. На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции с недостаточной выработкой оксида азота как центрального звена патогенеза АГ и ИБС. Компенсация дефицита оксида азота при заболеваниях сердечно-сосудистой системы возможна с помощью донаторов NO.

NITRIC OXIDE ROLE IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CARDIO-VASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

S.V. Biletskyi

Key words: endothelium, nitric oxide (NO), L-arginine, essential hypertension, ischemic heart disease.

Abstract. Literature data concerning the role of endothelium and nitric oxide in the pathogenesis of cardiovascular diseases, administration of L-arginine as a part of a comprehensive therapy of patients suffering from essential hypertension (EH) and ischemic heart disease (IHD) are cited.

Objective: to systematize current literature data concerning the role of endothelium and nitric oxide in the pathogenesis of cardiovascular diseases, clinical experience of L-arginine administration in patients with EH and IHD.

Conclusion. Nowadays endothelial dysfunction conception is defined with

Bukovinian Medical Herald. V.25, № 2 (98). P. 128-132.

insufficient production of nitric oxide as a central part of EH and IHD pathogenesis. Nitric oxide deficiency occurring with cardiovascular diseases can be compensated by means of NO donors.

На сьогоднішній день ендотелій визнаний найважливішим органом, що відіграє ключову роль у регуляції гомеостазу, судинного тонуусу і його структури [1, 2, 3]. Найважливішою з функцій ендотелію визнається регуляція судинного тонуусу [4]. Основними судинорозширювальними чинниками, що виробляються ендотелієм, є оксид азоту (NO), простагліцилін і ендотеліальний фактор гіперполяризації, причому перший з них є найбільш важливим [5]. За встановлення функціональної ролі NO в роботі серцево-судинної системи 1998 року трьом американським дослідникам: Феріду Мураду, Роберту Фьорчготту і Луї Ігнарро присуджено Нобелівську премію з фізіології і медицини [6].

В організмі людини оксид азоту синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) у результаті окиснення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну [6, 7, 8]. У серцево-судинній системі eNOS утворюється здебільшого в ендотеліоцитах, її продукція підтримується біохімічними стимулами, такими як ацетилхолін і брадикінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напруженою зсуву. Окрім того, eNOS виявлена і в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах [6, 7]. Активність eNOS безпосередньо корелює із концентрацією внутрішньоклітинного кальцію [9].

NO, синтезований eNOS, є одним із найпотужніших вазодилаторів, він активує розчинну гуанілатциклазу, взаємодіючи з атомом заліза в активному центрі ферменту, що веде до підвищення рівня цГМФ, зниження концентрації кальцію, розслаблення судин [10, 11]; стимулює синтез ендотеліального чинника росту й ангіогенез [10], має антиоксидантні властивості, перешкоджає патогенним впливам ліпопротеїнів низької щільності [12], чинить потужну протизапальну та антитромбогенну дію. Показано, що інгібування NO-синтази (NOS) і, отже, зниження продукції NO викликає гіпертонію та гіпертрофію серця, призводить до розвитку атеросклерозу [13, 14].

Місцева доступність L-аргініну як субстрату для NOS може бути знижена внаслідок активності аргінази, що утилізує L-аргінін для виробництва сечовини й орнітину, і таким чином конкурує з NOS за доступність субстрату. Встановлена підвищена активність і експресія аргінази при АГ, атеросклерозі, ішемії міокарда, застійній серцевій недостатності, цукровому діабеті [15].

Дослідження останніх років переконливо показали важливу і самостійну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі АГ та ІХС [16, 17, 18, 19]. Провідним механізмом, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції (ЕД), є зниження утворення і біодоступності NO [20]. При цьому основними причинами дефіциту NO в ендотеліальних клітинах можуть бути: знижений вміст попередника NO – L-аргініну,

зниження експресії або активності eNOS, підвищення рівня ендогенних інгібіторів eNOS – асиметричного диметиларгініну, підвищене утворення реактивних форм кисню, а також ліпопротеїнів низької щільності (особливо їхніх окиснених форм) [21]. Зниження продукції NO характерне для пацієнтів літнього та старечого віку, що може бути однією з причин ендотеліальної дисфункції, розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології [22].

У ряді досліджень показано, що недостатність продукції NO ендотелієм асоціюється з усіма основними кардіоваскулярними факторами ризику, такими як гіперліпідемія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, паління і тяжкість атеросклерозу, а також є важливим предиктором прогресування атеросклеротичної хвороби [23].

Важливе значення в розвитку ЕД надається оксидантному стресу, тому що вільнорадикальне окиснення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами і його біодоступність [24]. В умовах гіперпродукції вільних радикалів і за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту синтез NO призводить до утворення пероксинітриду за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами. Пероксинітриди, на відміну від NO, мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію [25]. NO обмежує деструктивну дію стрес-реакцій шляхом прямого зменшення стресорної активації вільнорадикального окиснення за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів [26].

Встановлено позитивний вплив донатора оксиду азоту L-аргініну на клінічний перебіг АГ та ІХС. За даними [5, 27], лікування L-аргініном призводить до помірного зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) при АГ. У проспективному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні виявлено значне поліпшення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у 18 пацієнтів з есенційною АГ на тлі прийому 6 г на добу L-аргініну [28].

Жарнинова В.Ю. та співавт. [18] наводять результати обстеження 60 хворих на ГХ ІІ стадії, яким до стандартної антигіпертензивної терапії був доданий L-аргінін (Тівортін®, Юрія-Фарм) у дозі 1,5 г перорально у розчині для пиття. Тривалість спостереження склала 14 днів. За даними авторів, L-аргінін покращує функціональний стан ендотелію, підсилює його здатність продукувати NO і зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції. Крім того, відзначено підвищення рівня фактора росту ендотелію судин у сироватці крові, що свідчить про активацію фізіологічного компенсаторного ангіогенезу. На тлі додавання L-аргініну до лікування АГ кількість хворих з добовим профілем АТ non-dipper зменшилася від 18 до 3. Відповідно, кількість пацієнтів із добовим профілем АТ dipper збільшилася від 42 до 57.

У хворих на АГ 28-денний пероральний прийом

Наукові огляди

L-аргініну призводить до значного збільшення рівня аргініну плазми, стимуляції біосинтезу NO і зниження окисного стресу [29].

В іншому дослідженні [30] обстежено 13 пацієнтів з АГ і мікрovasкулярною стенокардією до- та після лікування L-аргініном (6 г на добу впродовж 4 тиж.). Під впливом L-аргініну значно поліпшилася якість життя, знизився функціональний клас стенокардії та АТ. Значно збільшилися після лікування ЕЗВД передпліччя, концентрація L-аргініну у плазмі, коефіцієнт L-аргінін/асиметричний диметиларгінін.

У 2009 році Y. Vai та співавтори [31] представили результати метааналізу 4 РКД, виконаних з метою вивчення ефекту перорального прийому L-аргініну на рівень ЕЗВД при стабільній стенокардії напруження. За результатами метааналізу встановлено, що рівень ЕЗВД був істотно вищим у пацієнтів, які лікувалися L-аргініном, порівняно з пацієнтами групи плацебо.

У 2007–2008 роках в Україні у відділенні атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» були проведені дослідження препарату аргініну гідрохлориду (Тівортину, «Юрія-Фарм», Україна) у 39 хворих зі стабільною стенокардією напруження [32]. Застосування препарату Тівортин аспартат призвело до зменшення вираженості дисфункції ендотелію плечової артерії, поліпшення толерантності до фізичного навантаження, сприяло покращенні якості життя хворих: значно зменшувалася доза нітрогліцерину, у багатьох пацієнтів припинився біль у спокої.

Застосування аргініну у складі комплексної терапії хворих літнього та старечого віку з ішемічною хворобою серця впродовж трьох місяців сприяло відновленню функції ендотелію, підвищенню активності антиоксидантних систем і зниженню проявів оксидативного стресу на тлі зменшення ішемічних проявів [33].

Істотне поліпшення ендотеліальної функції у хворих на стенокардію в процесі лікування із використанням Тівортину як терапії супроводу зазначають й інші автори [34, 35].

Клінічне застосування препаратів, що містять аргінін, зачіпає широке коло проблем сучасної теоретичної та прикладної науки. Багато аспектів застосування аргініну ще до кінця не вивчені і часто суперечливі [36].

Механізм, за яким L-аргінін покращує ендотеліальну функцію, збільшує ендотелій-залежне розширення судин, на сьогодні вивчений не до кінця [26]. Головні механізми впливу L-аргініну на процеси розвитку й прогресування атеросклерозу, за даними М.І. Лутая та співавт. [37], пов'язані зі зниженням продукції та концентрації вільних радикалів у плазмі та тканинах (NO – потужний ендогенний антиоксидант); пригніченням синтезу ADMA – блокатора NO-синтази, конкурентного антагоніста аргініну; зменшенням активації та адгезії лейкоцитів до ендотелію; пригніченням синтезу ET-1, перешкоджанням надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу; зменшенням адгезії тромбоцитів і запобіганням розвитку тромбозів.

Список літератури

1. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32(2):S314-21.
2. Булаева НИ, Голухова ЕЗ. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14-22.
3. Возна XI, Москалюк ВД, Сорохан ВД. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з матеріалами власних досліджень). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;14(1):209-14.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
5. McRae MP. Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med*. 2016;15(3):184-9.
6. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci*. 2009;14:1-18.
7. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*. 2007;137(6):1650S-55S.
8. Morris SM Jr. Arginine metabolism revisited. *J Nutr*. 2016;146(12):2579S-86S.
9. Nishimoto M, Mizuno R, Fujita T, Isshiki M. Stromal interaction molecule 1 modulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells. *Hypertens Res*. 2018;41(7):506-14.
10. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(1):17-23.
11. Литвяков АМ, Сергиевич АВ. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза. *Вестні НАН Беларусі*. 2013;1:103-12.
12. Chen M, Yi B, Zhu N, Wei X, Zhang GX, Huang S, et al. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser-633. *Cardiovasc Res*. 2016;109(1):141-50.
13. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. L-аргінін у нормі та патології. *Ендокринологія*. 2019;24(4):373-85.
14. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, Zaric B, Zafirovic S, Panic A, et al. Benefits of L-arginine on cardiovascular system. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):94-103.
15. Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? *Cardiovasc Res*. 2013;98(3):334-43.
16. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D, et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. *Metabolism*. 2012;61(11):1528-37.
17. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary Prevention Strategy of Cardiovascular Disease Using Endothelial Function Testing. *Circ J*. 2015;79(4):685-94.
18. Жаринова ВЮ, Парасюк ЕИ, Самоць ІА, Бенковская НН. Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота. *Здоров'я України*. 2016;1:45-6.
19. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1021-33.
20. Dobutovic B, Smiljanic K, Soskic S, Düngen H-D, Isenovic ER. Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases. *The Open Nitric Oxide J*. 2011;3:65-71.
21. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H985-1002.
22. Катеренчук ПП. Шляхи медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку. *Практикуючий лікар*. 2016;5(3):38-44.
23. Torregrossa AC, Aranke M, Bryan NS. Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8(4):230-42.
24. Максів ХЯ, Марущак МІ. Патогенез артеріальної гіпертен-

зії: роль окиснювальних процесів. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;2:81-7.

25. Гетьман ОІ, Гирин ВВ. Динаміка показателів содержания оксида азота і продуктів перекисного окислення ліпидів у больних с артеріальною гіпертензією. Український терапевтичний журнал. 2011;3:89-92.

26. Garcia VP, Rocha HNM, Silva GM, Amaral TAG, Secher NH, Nóbrega ACL, et al. Exogenous L-arginine reduces matrix metalloproteinase-2 and-9 activities and oxidative stress in patients with hypertension. *Life Sci.* 2016;157:125-30.

27. Asadi S, Mozaffari-Khosravi H, Naghizade MM, Nadjarzadeh A. The Effect of L-arginine Supplementation on Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes: a Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Nutrition and Food Security.* 2016;1(1):17-27.

28. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael C, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):317-23.

29. Jabecka A, Ast J, Bogdaski P, Drozdowski M, Pawlak-Lemaska K, Cielewicz AR, et al. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citrulline, L-arginine and antioxidant status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(12):1665-74.

30. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Links effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):933-5.

31. Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):77-84.

32. Слободський ВА. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Український медичний часопис. 2009;5:40-3.

33. Воробьева ОА. Терапевтические эффекты метаболитотропного кардиопротектора, содержащего L-аргинин и инозин, у больных пожилого и старческого возраста с ИБС. *Патология.* 2012;2:98-101.

34. Yin W-H, Chen J-W, Tsai Ch, Chiang M-C, Young MS, Lin JS. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin Nutr.* 2005;24(6):988-97.

35. Зозуляк НВ. Протекція ендотелію судин у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування донатора оксиду азоту L-аргініну (Тівортін) та метаболітотропного препарату Мексикор. Галицький лікарський вісник. 2012;19(4):34-6.

36. Степанов ЮМ, Кононов ІН, Журбина АІ, Филиппова АЮ. Аргинин в медичній практиці (обзор літератури). Журнал АМН України. 2004;10(1):340-52.

37. Лутай МІ, Бугаєнко ВВ, Моїсєнко ОІ, Муштенко ЛО, Слободський ВА. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Український кардіологічний журнал. 2011;4:96-107.

References

1. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(2):S314-21. DOI: 10.2337/dc09-S330.

2. Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endotelial'naya disfunktsiya i oksidativnyy stress: rol' v razvitiі kardiovaskulyarnoy patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology]. *Kreativnaya kardiologiya.* 2013;1:14-22. (in Russian).

3. Vozna KhI, Moskaliuk VD, Sorokhan VD. Endotelii: funktsional'ni vlastyivosti ta yoho dysfunktsiia (ohliad literatury z materialamy vlasnykh doslidzhen') [Endothelium: functional properties and its dysfunction (literature review with materials of own researches)]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia.* 2015;14(1):209-

14. (in Ukrainian).

4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.

5. McRae MP. Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2016;15(3):184-9. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.06.002.

6. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci.* 2009;14:1-18. DOI: 10.2741/3228.

7. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007;137(6):1650S-55S. DOI: 10.1093/jn/137.6.1650S.

8. Morris SM Jr. Arginine metabolism revisited. *J Nutr.* 2016;146(12):2579S-86S.

9. Nishimoto M, Mizuno R, Fujita T, Isshiki M. Stromal interaction molecule 1 modulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells. *Hypertens Res.* 2018;41(7):506-14. DOI: 10.1038/s41440-018-0045-1.

10. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(1):17-23. DOI: 10.1177/1074248409354599.

11. Litvyakov AM, Sergievich AV. Arginin-zavisimye mekhanizmy v patogeneze ateroskleroza [Arginine-dependent mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Vesti NAN Belarusi.* 2013;1:103-12. (in Russian).

12. Chen M, Yi B, Zhu N, Wei X, Zhang GX, Huang S, et al. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser-633. *Cardiovasc Res.* 2016;109(1):141-50. DOI: 10.1093/cvr/cvv250.

13. Sokolova LK, Pushkar'ov VM, Tron'ko MD. L-arginin u normi ta patolohii [L-arginine is normal and pathological]. *Endokrynolohiia.* 2019;24(4):373-85. (in Ukrainian).

14. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, Zaric B, Zafirovic S, Panic A, et al. Benefits of L-arginine on cardiovascular system. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):94-103. DOI: 10.2174/1389557515666151016125826.

15. Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? *Cardiovasc Res.* 2013;98(3):334-43. DOI: 10.1093/cvr/cvt036.

16. Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D, et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. *Metabolism.* 2012;61(11):1528-37.

17. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J.* 2015;79(4):685-94. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0068.

18. Zharinova VYu, Parasyuk EI, Samots' IA, Benkovskaya NN. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti antigipertenzivnoy terapii: rol' donatorov oksida azota [Possibilities of increasing the effectiveness of antihypertensive therapy: the role of nitric oxide donors]. *Zdorov'ia Ukrainy.* 2016;1:45-6. (in Russian).

19. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33.

20. Dobutovic B, Smiljanic K, Soskic S, Dungen H-D, Isenovic ER. Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases. *The Open Nitric Oxide J.* 2011;3:65-71.

21. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):H985-1002. DOI: 10.1152/ajpheart.00292.2006.

22. Katerenchuk IP. Shliakhy medykamentoznoi korektsii NO-zaleznoi kardiovaskulyarnoi patolohii v patsientiv litn'oho u pokhyloho viku [Ways of drug correction of NO-dependent cardiovascular pathology in elderly and elderly patients]. *Praktykuiuchy likar.* 2016;5(3):38-44. (in Ukrainian).

23. Torregrossa AC, Aranke M, Bryan NS. Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly. *J*

Наукові огляди

Geriatr Cardiol. 2011;8(4):230-42.

24. Maksiv KhIa, Maruschak MI. Patohenez arterial'noi hipertenzii: rol' oksyniuvai'nykh protsesiv [Pathogenesis of arterial hypertension: the role of oxidative processes]. Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen'. 2020;2:81-7. (in Ukrainian).

25. Get'man OI, Girin VV. Dinamika pokazateley soderzhaniya oksida azota i produktov perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh s arterial'noy gipertenziey [Dynamics of indicators of the content of nitric oxide and lipid peroxidation products in patients with arterial hypertension]. Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal. 2011;3:89-92. (in Russian).

26. Garcia VP, Rocha HNM, Silva GM, Amaral TAG, Secher NH, Nóbrega ACL, et al. Exogenous L-arginine reduces matrix metalloproteinase-2 and -9 activities and oxidative stress in patients with hypertension. Life Sci. 2016;157:125-30. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.06.006.

27. Asadi S, Mozaffari-Khosravi H, Naghizade MM, Nadjarzadeh A. The effect of L-arginine supplementation on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized clinical trial. Journal of Nutrition and Food Security. 2016;1(1):17-27.

28. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos M, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. 2002;86(2-3):317-23.

29. Jabecka A, Ast J, Bogdaski P, Drozdowski M, Pawlak-Lemaska K, Cielewicz AR, et al. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citrulline, L-arginine and antioxidant status. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(12):1665-74.

30. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Links effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am J Cardiol. 2004;93(7):933-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.040.

31. Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is

effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2009;89(1):77-84. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26544.

32. Slobods'kyi VA. Dosvid zastosuvannya preparatu Tivortin aspartat pry likuvanni patsientiv zi stabil'noiu stenokardiieiu napruzheniia [Experience in the use of the drug Tivortin aspartate in the treatment of patients with stable angina pectoris]. Ukrains'kyi medychnyi chasopys. 2009;5:40-3. (in Ukrainian).

33. Vorob'eva OA. Terapevticheskie efekty metabolitotropnogo kardioprotektora, soderzhashchego L-arginin i inozin, u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s IBS [Therapeutic Effects of a Metabolitotropic Cardioprotector Containing L-Arginine and Inosine in Elderly and Senile Patients with IHD]. Patolohiia. 2012;2:98-101. (in Russian).

34. Yin W-H, Chen Y-W, Tsai Ch, Chiang M-C, Young MS, Lin SJ. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. Clin Nutr. 2005;24(6):988-97.

35. Zozuliak NV. Protektsiia endoteliu sudyn u khvorykh na stabil'nu stenokardiiu III FK iz suputn'oiu arterial'noiu hipertenzieiu shliakhom zastosuvannya donatora oksydu azotu L-argininu (Tivortin) ta metabolitotropnogo preparatu Meksykor [Protection of vascular endothelium in patients with stable angina III FC with concomitant hypertension through the use of nitric oxide donor L-arginine (Tivortin) and metabolite drug Mexicor]. Halyts'kyi likars'kyi visnyk. 2012;19(4):34-6. (in Ukrainian).

36. Stepanov YuM, Kononov IN, Zhurbina AI, Filippova AYU. Arginin v meditsynskoy praktike (obzor literatury) [Arginine in medical practice (literature review)]. Zhurnal AMN Ukrainy. 2004;10(1):340-52. (in Russian).

37. Lutai MI, Buhaienko VV, Moiseienko OI, Mushtenko LO, Slobods'kyi VA. Znachennia L-argininu v likuvanni khvorykh iz sertsevo-sudynnoi patolohiieiu [The value of L-arginine in the treatment of patients with cardiovascular pathology]. Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal. 2011;4:96-107. (in Ukrainian).

Відомості про автора

Білецький С. В. – д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Билецкий С. В. – д-р мед. наук, профессор кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Biletskyi S. V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Family Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 4.03.2021

Рецензент – проф. Плевш І.А.

© С.В. Білецький, 2021