

615.272.6:547.495.9

В.М. Коновчук,**Н.О. Максимчук,****О.А. Максимчук***

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці
*Отинійська районна лікарня

ВИКОРИСТАННЯ АРГІНІНУ: КЛІНІЧНІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ключові слова: аргінін, терапія,
судинний тонус, сепсис.

Резюме. Огляд літератури присвячений результатам клінічного та експериментального використання аргініну.

Вступ

Аргінін, володіючи плейотропною дією, знаходить все ширше використання в клінічній практиці. Встановлений широкий спектр терапевтичних можливостей потребує детального аналізу, як з позицій доказової медицини, так із метою пошуку інших ефективних можливостей його застосування.

Мета дослідження

Проаналізувати результати експериментальних даних та клінічного застосування аргініну в різних галузях медицини.

Основна частина

Аргінін, як структурна амінокислота, виконує в організмі численні функції та має цілий ряд метаболітів, проте в останнє десятиліття увага наукової спільноти прикута до монооксиду нітрогену (NO).

Посилення синтезу NO в організмі при екзогенному введенні аргініну, відоме як "аргініновий парадокс", здійснюється за наявності в клітинах певних концентрацій вільного асиметричного диметиларгініну (ADMA), який в умовах *in vivo* конкурує з аргініном на рівні транспортера Y⁺ і / або NOS синтази [16]. При високому рівні ADMA відбувається пригнічення eNOS, а введення L-аргініну відновлює її активність, нормалізує функцію ендотелію і судинний тонус [21].

Відкриття ролі оксиду азоту стало відправною точкою використання аргініну в терапії серцево-судинних захворювань. Патогенетичний базис знайшов своє підтвердження клінічними результатами. Встановлено, аргінін спричиняє NO залежну вазодилатацію як у здорових пацієнтів, так і при атеросклеротичному ураженні судин, що підтверджено у цілій низці досліджень [1-5,7].

Цікаво, що L-аргінін не знижує рівень холестерину в крові, але в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин.

Тому дію L - аргініну можна вважати доповнюючою до дії препаратів, що знижують холестерин, при яких процес утворення бляшок сповільнюється [6]. Присутність L-аргініну даний процес нівелює, а в поєднанні з "омолодженням" судин, робить L-аргінін провідним компонентом, що запобігає старінню судин, що зумовлює покази до його застосування при атеросклерозі судин серця і головного мозку, а саме при ішемічній хворобі серця, після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Це підтверджується клінічними методами визначення реактивності судин, тестуванням функцій ендотелію судин, УЗД-тестів з манжетою, медикаментозними тестами [3].

Доведено також і те, що L-аргінін не тільки запобігає старінню ендотелію судин, але і володіє абсолютно унікальною властивістю - сприяє зворотному розвитку патологічних процесів у вже уражених (в силу різних причин) судинах [5].

Цікаві дані отримали дослідники при терапії переміжної кульгавості. Курсовий прийом аргініну дозволяє значно продовжити безболівову дистанцію ходьби, а у випадку протезування запобігає гіперплазії неоінтими і рестенозу зони реконструкції. Проте, дослідження встановили, що тривалий прийом аргініну недоцільний, оскільки ефект дорівнює курсовому [1].

При цукровому діабеті зберігаються всі позитивні аспекти впливу на судини, і додається стимуляторний ефект на ліберацію гормону росту і вироблення інсуліну, що сприяє нормалізації рівня цукру в крові. Отримано переконливі дані про перспективність використання аргініну в комплексній терапії діабетичної ангіопатії [10].

Аргінін застосовують при міокардіопатіях. Крім позитивного впливу на кровообіг у міокарді, аргінін сприяє зниженню активності катепсину L і H та чинить стабілізуючий вплив на лізосомальні мембрани клітин серцевого м'яза [5,9].

Встановлено, що синтез NO знижений при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень, що зумовлює спазм гладкої мускулатури бронхів. Тому аргінін, як екзогенний донатор NO, застосовується при хронічних обструктивних захворюваннях легень [18].

При гіпертензії в малому колі кровообігу NO сприяє релаксації судин та зняттю спазму, що може мати застосування при легеневої артеріальній гіпертензії (ЛГ), ЛГ, асоційованій з ураженням лівих відділів серця, ЛГ, асоційованій із захворюваннями легень і / або гіпоксією, хронічний посттромбоемболічний ЛГ та при ЛГ з невідомими і / або багатофакторним механізмом розвитку. Клінічні дослідження встановили покращення деяких параметрів ендотеліальної функції, морфофункціонального стану правого шлуночка і тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів вказаних груп [8].

При введенні L-аргініну настає нормалізація кровообігу в нирках, що при нирковій гіпертензії приводить до підвищення діурезу та екскреції натрію. Позитивні ефекти L-аргініну було зареєстровано в декількох моделях хронічного захворювання нирок, включаючи ниркову абляцію, обструкції сечоводу, вторинній нефропатії при цукровому діабеті [11,20,26]. Таким чином аргінін володіє нефропротективними властивостями.

Рівень L-аргініну знижується у випадку преєклампсії і в недавніх експериментальних дослідженнях встановлено, що добавки L-аргініну можуть бути корисними в ослабленні симптомів преєклампсії [14].

Індукований у печінці синтез NO впливає на функції гепатоцитів, підвищуючи стійкість цих клітин до сепсису та ішемії-реперфузії. Захисна дія NO обумовлена в основному його здатністю запобігати агрегації і адгезії тромбоцитів, а також нейтралізувати токсичні радикали кисню, що демонстровано на ендотоксемічній моделі [15]. Блокування iNOS неселективними інгібіторами різко посилює пошкодження печінки. Захисний вплив NO проявляється і в його здатності інгібувати апоптоз гепатоцитів і таким чином послаблювати токсичні впливи на печінку, що викликаються різними факторами. Певною мірою ці ефекти обумовлені інгібуючим впливом NO на активність протеаз типу каспаз-3 [17]. Крім того безпосередньо виступаючи ланкою циклу сечовини, аргінін підвищує знешкодження аміаку, який безперервно утворюється в результаті катаболізму білку в печінці [6].

Морфологічними дослідженнями доведено, що амінокислота значно зменшує вираженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозу, запалення і

фіброзу в печінці. За допомогою імуногістохімічного аналізу підтверджено, що аргінін зменшує індуковані етанолом перичелюлярний фіброз і колагеноутворення в печінці [22]. Наявність донатора NO є патогенетичним обґрунтуванням для призначення препарату хворим з цирозом печінки при наявності портальної гіпертензії. У процесі лікування в хворих значно поліпшуються показники портальної і печінкової гемодинаміки та мікроциркуляції (зокрема збільшується об'ємна швидкість кровотоку в ворітній вені), зменшується ступінь гіпоксії гепатоцитів [25]. Таким чином, експериментальні дані та результати клінічних досліджень дозволяють рекомендувати аргінін для використання при гострих та хронічних гепатитах різної етіології, гепатозах та цирозах.

Встановлено, що саме NO опосередковує гастропротекторні ефекти гастрину, морфіну і нестероїдних протизапальних препаратів. Очевидно, що одним з важливих механізмів дії цих препаратів є поліпшення кровопостачання шлунка за допомогою релізингу NO [19]. Екзогенне введення аргініну прискорює загоєння ацетатних виразок, а при етанолових ураженнях шлунка навпаки опосередковує гіперемію, що полегшує ураження слизової оболонки [28].

Недостатньо вивченим, проте патогенетично обґрунтованим є застосування аргініну в комплексній інтенсивній терапії сепсису [12]. Незважаючи на гіпотензію перерозподільного характеру, капіляри на периферії знаходяться у стані дисфункції, що призводить до метаболічних порушень, лабораторним проявом якого є підвищення концентрації лактату [30]. Вченими розроблена теорія "відносного дефіциту" аргініну, а застосування аргініну при сепсисі потребує подальшого вивчення [13]. Справді, якщо запаси L-аргініну в організмі динамічні, iNOS експресія під впливом ліпополісахаридів (токсинів) і прозапальних цитокінів сприяє синтезу великої кількості NO. У разі, якщо витрачені всі резерви ендogenous L-аргініну, iNOS сприяє появі агресивних радикалів (синглетний кисень, перекис водню, пероксинірит і ін.), що призводить до активації перекисного окислення ліпідів. Цей процес завершується руйнуванням клітинних мембран, ядерного апарату клітин і їх органел, деструктивними процесами в тканинах і органах.

Важливим аспектом застосування аргініну є його здатність сприяти відновленню організму при астенії [27] та депресії [24], сприяти загоєнню ран [29], нормалізувати функції вилочкової залози, що може мати відповідне клінічне застосування.

З іншого боку вчені встановили провідну роль високих концентрацій NO в патогенезі нейродеге-

неративних захворювань центральної нервової системи, пов'язаних з нейротоксичним впливом глутамату, що є одним із метаболітів аргініну [23]. Глутамат є головним збуджуючим нейротрансмітером в головному (в межах кори) і спинному мозку, найпотужнішим стимулятором синапсогенезу, регуляції росту і розвитку аксонів. Проте в певних рецепторах глутамат і його структурні аналоги можуть зв'язуватися з глутаматними рецепторами і проявляти нейротоксичну дію, відому як "глутаматний каскад". Вказане явище лежить в основі ряду патологічних станів центральної нервової системи - хвороб Паркінсона, Альцгеймера, епілепсії, ішемічному інсульті та ін. Це слід враховувати при призначенні аргініну, глутамату, орнітину, цитруліну [5].

Фармакологічні аспекти. На сьогодні аргінін представлений як монопрепарат так і в комбінації із іншими діючими речовинами, також можливий вибір зручної для застосування лікарської форми. Для практики інтенсивної терапії актуальними є форми, що можуть бути застосовані парентерально (Тівортін, Тівомакс-Дарниця).

Висновок

Аналіз досліджень свідчить про можливість ефективного використання аргініну при широкому спектрі захворювань. Проте, залишаються недостатньо вивченими окремі питання його застосування, зокрема в інтенсивній терапії сепсису, з метою нефропротекції, тощо, що відкриває перспективи подальших досліджень.

Література. 1.Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України. - 2001. - Т. 1, № 5. - С. 23-26. 2.Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН Украины. - 2004. - Т. 10, № 1. - С. 340-352. 3.Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2009. - Т. 6, № 74. - С. 43-48. 4.Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2010. - Т. 1, № 75. - С. 24-30. 5.Воздействие донора оксида азота (II) L-аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота / В.И. Звягина, Д.В. Медведев, Э.С. Бельских, Д.В. Фрольцов // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 8. - С. 1087-1091. 6.Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты / В.Г. Граник // М.: Вузовская книга, 2015. - С. 314-378. 7.Динамика эндотелиальной дисфункции под воздействием нитратной загрузки / И.В. Савицкий, Т.В. Горбач, И.В. Мясковская [и др.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2016. - Т. 2, №6. - С. 337-348. 8.Коноплева Л.Ф. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза / Л.Ф. Коноплева, Л.В. Кушнир // Український медичний часопис. - 2013. - № 1. - С. 115-119. 9.Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине /Л.И. Нефёдов // Материалы II междунар. науч. конф., 10-12 окт. 2001 г, Гродно. - С. 112-113. 10.Тененбаум А. L-аргинин [Електронний Ресурс] / А. Тененбаум // Cardioline. - 2016. - Режим доступу: <http://cardiolines.com/l-arginin/> 11.Aldámiz-Echevarría L. Asymmetric dimethylarginine, endothelial

dysfunction and renal disease / L. Aldámiz-Echevarría, F. Andrade // International journal of molecular sciences. - 2012. - Vol. 13, № 9. - P. 11288-11311. 12.Arginine and citrulline and the immune response in sepsis / K.A. Wijnands, T.M. Castermans, M.P. Hommen [et al.] // Nutrients. - 2015. - Vol. 7, № 3. - P. 1426-1463. 13.Betue C.T.I. Changes in arginine metabolism during sepsis and critical illness in children / C.T.I. Betue, N.E.P. Deutz // The Importance of Immunonutrition. - Karger Publishers, 2013. - Vol. 77. - P. 17-28. 14.Cherla G. Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease / G. Cherla, E. Jaimes // The Journal of nutrition. - 2004. - Vol. 134, № 10. - P. 2801S-2806S. 15.Chronic l-arginine treatment improves metabolic, cardiovascular and liver complications in diet-induced obesity in rats / M. Alam, K. Kauter, K. Withers [et al.] // Food & function. - 2013. - Vol. 4, № 1. - P. 83-91. 16. High Levels of Methylarginines Were Associated with Increased Mortality in Patients with Severe Sepsis / K.M. Mortensen, T.S. Itenov, N. Haase [et al.] // Shock (Augusta, Ga.). - 2016. - № 46. - P. 365-372. 17.L-arginine and asymmetric dimethylarginine are early predictors for survival in septic patients with acute liver failure / T. Brenner, T. Fleming, C. Rosenhagen [et al.] // Mediators of inflammation. - 2012. - Vol. 2012. - P. 210454-210454. 18. L-arginine and glucagon-like peptide 1, a novel pathway to asthma control / A.L. Lindnerholm, L. Franzi, N.J. Kenyon, D.V. Nguyen // American Thoracic Society. - 2016. - P. A6477-A6477. 19.L-arginine L-glutamate enhances gastric motor function in rats and dogs and improves delayed gastric emptying in dogs / I. Ishibashi-Shiraishi, S. Shiraishi, S.Fujita [et al.] // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. - 2016. - Vol. 359, № 2. - P. 238-246. 20.L-arginine or tempol supplementation improves renal and cardiovascular function in rats with reduced renal mass and chronic high salt intake / M. Carlström, R.D. Brown, T. Yang [et al.] // Acta Physiologica. - 2013. - Vol. 207, № 4. - P. 732-741. 21.Leiper J. Plasma asymmetric dimethylarginine (adma) association with risk of death in septic shock-subgroup analysis of patients from the vanish trial / J. Leiper, A. Gordon, S. Lambden // Pain Medicine. - 2016. - Vol. 1, № 2. - P. 3-8. 22.M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease / J. Wan, M. Benkdane, F. Teixeira-Clerc [et al.] // Hepatology. - 2014. - Vol. 59, № 1. - P. 130-142. 23.Morris S.M. Arginine Metabolism Revisited / S.M. Morris // The Journal of Nutrition. - 2016. - P. 226-232. 24.Nitric oxide dysregulation in patients with heart failure: the association of depressive symptoms with L-arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and isoprostan / P.M. Mommersteeg, R.G. Schoemaker, U.L. Eisel [et al.] // Psychosomatic medicine. - 2015. - Vol. 77, № 3. - P. 292-302. 25.Pernow J. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? / J. Pernow, C. Jung // Cardiovascular research. - 2013. - Vol. 98, № 3. - P. 334. 26.Rajapakse N.W. Role of cellular L-arginine uptake and nitric oxide production on renal blood flow and arterial pressure regulation / N.W. Rajapakse, D.L. Mattson // Current opinion in nephrology and hypertension. - 2013. - Vol. 22, № 1. - P. 45-50. 27. Raw A. Arginine and ADMA in pregnant women with major depression / A. Raw, M. Gallaher, R. Powers // Psychosomatic medicine. - 2014. - Vol. 76, № 6. - P. 430. 28.Takeuchi K. Mucosal Protection by l-Arginine in the Upper Gastrointestinal Tract / K.Takeuchi // L-Arginine in Clinical Nutrition. - Springer International Publishing. - 2017. - P. 369-380. 29.The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients / S. Sipahi, O. Gungor, M. Gunduz [et al.] // BMC nephrology. - 2013. - Vol. 14, № 1. - P. 13-15. 30.Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock / V. Edul, C. Enrico, B. Laviolle [et al.] // Critical care medicine. - 2012. - Vol. 40, № 5. - P. 1443-1448.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АРГИНИНА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В.М. Коновчук, Н.А. Максимчук, О.А. Максимчук

Резюме. Обзор литературы посвящен результатам клинического и экспериментального использования аргинина.

Ключевые слова: аргинин, терапия, сосудистый тонус,

сепсис.

USING ARGININE: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESULTS

V.M. Konovchuk, N.O. Maksymchuk, O.A. Maksymchuk

Abstract. Review of the literature devoted to the results of clinical and experimental use of arginine.

Keywords: arginine, therapy, vascular tone, sepsis.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol. 15, №4 (58). - P. 143-146.

Надійшла до редакції 10.12.2016

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

© *V.M. Konovchuk, N.O. Maksymchuk, O.A. Maksymchuk, 2016*

