

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до UlrichswebTM Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), НБУ ім. Вернадського, "Джерело" та до бази даних Всеросійського інституту наукової і технічної інформації Російської академії наук

ТОМ 21, № 1 (81)

2017

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,
О.І. Іващук (заступник редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,
І.Ф. Мецишен, В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,
В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар)

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Волошин, проф. А.Г. Іфтодій, проф. І.Й. Сидорчук

Чернівці: БДМУ, 2017

Бібліотека
БДМУ

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. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),

Герхард Дамман (Швейцарія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

(протокол № 8 від 23 лютого 2017 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 06 листопада 2014 року № 1279
журнал

“Буковинський медичний вісник”
включено до
Переліку наукових фахових
видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78

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

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

УДК 577.112.34:547.495.9:615.272.6

Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук

**МЕТАБОЛІЗМ АРГІНІНУ: ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОГО
ВИКОРИСТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Резюме. Огляд літератури присвячений питанням метаболізму аргініну та можливостям його клінічного застосування. Зокрема, наведені відомості про клінічні ефекти як самого аргініну, так і його метаболітів.

Ключові слова: аргінін, метаболізм, оксид азоту, терапія.

Вступ. Стабільність гомеостазу та біологічної цілісності організму забезпечується злагодженим перебігом біохімічних процесів. Зокрема, надзвичайно важливим є отримання нових знань стосовно метаболізму амінокислот. Привертає увагу амінокислота аргінін, що використовується в лікуванні багатьох захворювань. Відомою широкому медичному загалу є здатність аргініну окиснюватись до оксиду азоту, проте метаболізм цієї амінокислоти проходить багатьма шляхами. Багатогранність обміну аргініну заслуговує детального огляду, оскільки тільки при знанні біохімічних процесів можливе розуміння клінічних ефектів амінокислоти, її раціонального застосування в комплексному лікуванні захворювань та уточнення показів до застосування.

Мета дослідження. Висвітлити основні шляхи метаболізму аргініну та його похідних із метою оптимізації клінічного використання.

Основна частина. Аргінін (α -аміно- δ -гуанідино-валеріанова кислота) – протеїногенна амінокислота, що має позитивно заряджену бічну групу (завдяки гуанідиновому угрупованню) при фізіологічних значеннях рН [26]. Логарифмічна константа дисоціації карбоксильної групи аргініну $pK_1=2,17$; константа дисоціації α -аміногрупи $pK_2=9,04$, а гуанідинового угруповання $pKR(R\text{ група})=12,48$. Аргінін полярна, позитивно заряджена амінокислота, ізоелектрична точка для неї становить 10,76 [1]. Індекс гідропатичності (заміна вільної енергії при перенесенні бічної групи із гідрофобного розчинника у воду) для аргініну становить $-4,5$ кДж/моль. Аргінін найбільш гідрофільний із 20 стандартних амінокислот [26].

Аргінін виділений у 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а структура його встановлена E. Schulze і E. Winterstein у 1897 р. [7]. У розчині або у складі білків аргінін можна якісно та кількісно визначити завдяки реакції Сакагучі, що полягає у взаємодії гіпохлориту натрію і 2-нафтолу з гуанідином у лужному середовищі з утворенням сполук червоного забарвлення [3].

Метаболізм аргініну є різноспрямованим. По-перше, амінокислота включається в **анаболічні реакції** синтезу поліпептидних ланцюгів та за умов їх швидкого перебігу стає незамінною [1]. Вказані особливості анаболізму спостерігаються переважно в дітей. Цікаво, що в людей

літнього віку аргінін відноситься до незамінних амінокислот, хоча синтетичні процеси в даній групі людей знижені. Здорова доросла людина повністю покриває потребу в аргініні, проте, при цій низці станів виникає дефіцит вказаної амінокислоти [2].

Основними джерелами аргініну в організмі людини є їжа та обмін білків. Причому в дорослих осіб тільки 5-15 % загальної кількості цієї амінокислоти в крові припадає на утворену *de novo*. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г [7]. Багатими на аргінін є насіння різних рослин, а саме: горіхи (волоські, ліщина, кокосові, фісташки, арахіс), насіння гарбуза, зародки пшениці, овес, бобові (квасоля, горох, соя); м'ясо (гуски, качки, барана, кита); риба та молочні продукти, желатин. Особливо багато аргініну в сім'яній рідині різних видів риб (до 80 % загальної маси) [3].

У тонкій кишці, нирках та печінці синтезується основна кількість аргініну [5]. Ланцюг реакції починається із синтезу глутамату в циклі Кребса, що утворюється із α -кетоглутарату за допомогою глутаматдегідрогенази.

У подальшому глутамат фосфорилується до γ -глутамілфосфату глутаматкіназою із використанням однієї молекули АТФ; γ -глутамілфосфат відновлюється γ -глутамілфосфатредуктазою до глутамат- γ -семіальдегіду. Глутамат- γ -семіальдегід спонтанно циклізується у Δ^1 -піролін-5-карбоксилат (П5К), який далі може бути перетворений у пролін, проте, під час біосинтезу аргініну глутамат- γ -семіальдегід повинен вступати в реакцію переамінування із глутаматом, внаслідок якої він перетворюється в l-орнітин. Рівновага реакції циклізації глутамат- γ -семіальдегіду в П5К сприяє утворенню останнього, проте, вона може протікати і в напрямку, необхідному для синтезу орнітину, за умов нестачі аргініну в організмі. Орнітин також може бути синтезований із проліну, що окиснюється до П5К проліноксидазою. Проте основна частина орнітину утворюється в циклі сечовини. Спершу під дією орнітинкарбамоїлтрансферази орнітин вступає в реакцію конденсації із карбамоїлфосфатом, продуктом якої є l-цитрулін. Карбамоїлфосфат синтезується в мітохондріях із гідрокарбонату та аміаку ферментом карбамоїлфосфатсинтазою I, яка потребує наявності N-ацетилглутамату як алостеричного акти-

ватора. У цитоплазмі клітини аргініносукцинат-синтаза каталізує взаємодію цитруліну з аспаратом, продуктом якої є аргініносукцинат, що відразу ж розщеплюється аргініносукцинатліазою до аргініну та фумарату [5, 11].

Вказаний шлях синтезу аргініну відбувається в ентероцитах і починається з глутамату чи проліну. Існує також нирковий шлях синтезу аргініну, проте він починається із цитруліну. Найвища ж швидкість синтезу аргініну спостерігається у циклі сечовини, який локалізований у гепатоцитах.

З іншого боку, **катаболізм амінокислоти** в організмі проходить різноманітними шляхами, з яких найбільш вивчені: 1) аргіназний; 2) окисний (NO-синтазний); [20]; 3) декарбоксілювальний (з утворенням агматину) [17], 4) реакції синтезу поліамінів (сперміну та спермідину), 5) синтез креатину, інших амінокислот (насамперед проліну) [5].

Найбільш загально процеси метаболізму аргініну можна показати схемою (рис. 1).

Для перебігу вказаних реакцій необхідна достатня концентрація аргініну в клітині, яка підтримується системою $\text{Y}^+ - \text{Na}^+$ – транспортером, що володіє високою спорідненістю до L-аргініну, L-орнітину та L-лізину. Зворотне захоплення L-аргініну може інгібуватись L-орнітином та інгібіторами NO- синтаз (N-іміноетил-L-орнітином та N-метил-L-аргініном) [26].

В організмі ключовим ферментом, що впливає на доступність та трансформацію аргініну клітинам за межами кишечника, є аргіназа. Фермент каталізує розщеплення аргініну до орнітину і сечовини. Існує дві ізоформи аргінази, що мають практично однакову ензиматичну активність

та потребу в марганці, проте відрізняються субклітинною локалізацією, поширенням у різних тканинах, регуляцією експресії та імунологічною реактивністю. Аргіназа I – цитоплазматичний фермент циклу сечовини, його експресія відбувається майже винятково в гепатоцитах. Аргіназа II – мітохондріальний фермент, що у невеликих кількостях представлений у нирках, мозку, тонкій кишці, молочних залозах, макрофагах, проте майже відсутня в печінці [14].

Існує теорія, що аргіназа регулює доступність L-орнітину для синтезу поліамінів. Активність ферменту часто спряжена з активністю орнітиндекарбоксілази, що забезпечує трансформацію орнітину в путресцин. Оскільки путресцин є лімітуючим для синтезу поліамінів, які необхідні для проліферації та диференціації клітин, то клітини з дефіцитом аргінази проліферувати не можуть. Так, у клітинах пухлин активність аргінази різко зростає і вони стають нечутливими до інгібітору орнітин-декарбоксілази: диформетилорнітину [4].

Аргіназа разом із орнітинамінотрансферазою та $\Delta 1$ -піролін-5-карбоксилат-дегідрогеназою забезпечують синтез проліну. Синтез глутамату відбувається за допомогою аргінази II, орнітинамінотрансферази та $\Delta 1$ -піролін-5-карбоксилат-дегідрогенази [6].

Аргінін є початковою ланкою ланцюга реакцій синтезу поліамінів, що можуть нековалентно взаємодіяти із різноманітними біомакромолекулами, такими, як нуклеїнові кислоти (ДНК, РНК), білки та фосфоліпіди і, таким чином, різнопланово впливати на функціонування клітини. Оскільки в молекулах поліамінів є як гідрофобні ділянки, так і вільні аміногрупи, вони здатні вести себе

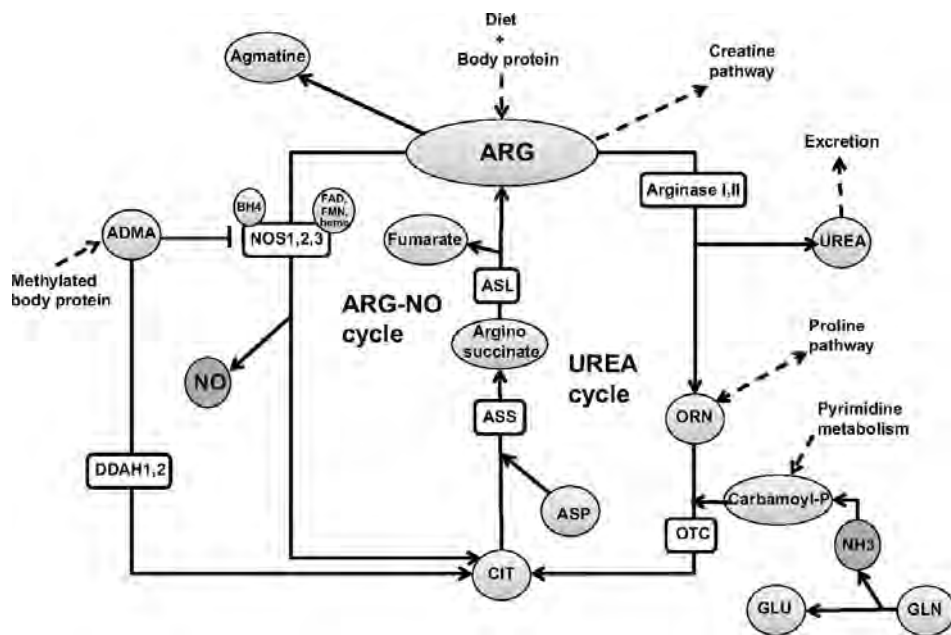


Рис. 1. Узагальнена схема основних шляхів метаболізму аргініну (за [11])

Примітка. ARG – аргінін; ORN – орнітин; GLU – глутамін; CIT – цитрулін; ASP – аспарат; GLN – глутамін; ADMA – асиметричний диметиларгінін; l-NMMA – NG-метил-l-аргінін; BH4 – тетрагідробіоптерин; FAD – флавнаденіндинуклеотид; FMN – флавінмоноклеотид; ASS – аргініносукцинатсинтаза; ASL – аргініносукцинатліаза; DDAH – диметиламіногідролаза

подібно до фенотіазину (наприклад, хлорпромазину) і деяких місцевих анестезуючих засобів, котрим властиво витіснити Ca^{2+} і активувати синтез фосфатидилінозитулу *de novo*. Поліаміни регулюють процес полімеризації тубуліну, з якого утворюється веретено поділу, тому синтез поліамів стимулюється при рості і розмноженні клітин, а фактори, що стимулюють ріст, стимулюють і синтез поліамінів. До поліамінів відноситься спермін та спермідин. Путресцин до поліамінів не відноситься, оскільки володіє дещо іншими регуляторними ефектами. Фактично останній є їх попередником та продуктом їх деградації. Путресцин утворюється із L-орнітину шляхом декарбоксілювання (реакцію каталізує орнітиндекарбоксілаза). L-орнітин утворюється аргіназою при розщепленні аргініну, як було вище згадано. Спермін і спермідин утворюється із путресцину за допомогою ферментів спермінсинтази та спермідинсинтази. Обидва ферменти використовують декарбоксілюваний S-аденозил – L-метіонін. Що стосується зворотного перетворення сперміну і спермідину у путресцин, то воно відбувається під дією поліаміноксидази та спермін/спермідин N¹-ацетилтрансферази [14].

У числі дуже важливих ферментів, що беруть участь у метаболізмі аргініну, є аргініндекарбоксілаза. Продуктами декарбоксілювання є вуглекислий газ та агматин. Агматин вперше виділений у 1910 р. німецьким науковцем Albrecht Kossel із молочка оселедця [17]. Функції агматину плейотропні та достатньо широко досліджувалися фармакологами. Встановлено, що агматин може взаємодіяти із $\alpha 2$ -адренорецепторами та 11-імідазоліновими рецепторами, максимальна концентрація яких виявлена в головному мозку (бокові ретикулярні ядра рострального відділу довгастого мозку) і в нирках (проксимальні каналі) [9,13]. Активація імідазолінових рецепторів викликає модуляцію симпатичних імпульсів і зниження артеріального тиску (АТ), а в нирках – зниження активності H^+/Na^+ -помпи та сповільнення реабсорбції натрію та води [21]. Уведення агматину тваринам викликає вазодилатацію та підвищення швидкості клубочкової фільтрації [5]. Агматин стимулює секрецію гонадотропіну й гонадоліберину та блокує NMDA-рецептори, що має велике значення для нейропротекції [23]. Також агматин змінює активність ферментів синтезу NO: стимулює активність eNOS та інгібує iNOS та nNOS. Агматин інгібує активність орнітиндекарбоксілази шляхом індукції синтезу білка ангізіму. Ангізім зменшує активність переносника путресцину і, таким чином, пригнічує синтез сперміну і спермідину [6].

Інший важливий шлях перетворень аргініну – синтез креатину, що відбувається в мітохондріях за участю аргінін-гліцин амінотрансферази. Аргінін-гліцин амінотрансфераза переносить гуанідиновий фрагмент від аргініну до гліцину з утворенням гуанідинацетату. Основне місце його утворення – нирки. Гуанідинацетат за допомо-

гою ферменту гуанідиноацетат-N-метилтрансферази в печінці метилюється, у результаті чого утворюється креатинін. Останній потрапляє в кровотік та захоплюється м'язовими волокнами та нейронами, в яких фосфорилується з утворенням енергодепонуючого креатинінфосфату. Крім того, креатин неферментативно дегідується, перетворюючись на кінцевий екскреторний продукт – креатинін, і виводиться нирками [14].

Проте найбільш відомим для широкого кола спеціалістів є окисний шлях метаболізму аргініну під дією NO-синтаз, із утворенням монооксиду нітрогену (NO). Хоча, за даними дослідників, у неактивованих ендотеліальних клітинах переважає аргіназний шлях катаболізму ендогенного аргініну, NO-синтазний шлях забезпечує підтримання судинного гомеостазу та постійно функціонує «у фоновому режимі» [20]. З іншого боку, численні дослідження доводять, що основна роль екзогенного аргініну – бути функціональним попередником NO в організмі [26]. Проте продукція NO є відносно невеликою порівняно з концентрацією аргініну. Висловлюється припущення, що це пов'язано із регуляцією активності NO-синтаз [20]. Справді, NO-синтаза – це єдиний відомий на сьогодні фермент, що містить п'ять кофакторів (флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, тетрагідробіоптерин, гем, кальцій/кальмодулін) і відноситься до найбільш регульованих у природі ферментів [5]. Аргінін є не тільки субстратом для NO-синтаз, а також сприяє димеризації ізоформ ферменту, що має вирішальне значення для їх каталітичної активності [14].

Загальноприйнятим є поділ NO-синтаз на конститутивну та індукцибельну. Активність першої практично не залежить від метаболічного стану організму, а залежно від локалізації розрізняють її ендотеліальну (eNOS) та нейрональну форми (nNOS). Індукцибельна NO-синтаза (iNOS) експресується у макрофагах, а її концентрація здатна змінюватися на три порядки. Найпершою була виділена nNOS з нейронів, що знайшло відображення в назві ферменту. Вона також наявна у скелетних м'язах, нейтрофілах, острівцях підшлункової залози, ендотелії, епітелії дихальних шляхів і травного тракту. Друга – iNOS – була виділена з макрофагів, проте може експресуватися в багатьох типах клітин. Окрім ендотеліоцитів, eNOS була виявлена в нейронах [20].

Ізоферменти NO-синтази мають від 50 до 60 % ідентичності амінокислотних послідовностей. Всі вони є гомодимерними білками із субодинамиціями від 125 до 160 кДа. Кожна субодинамиця має два домени:

1. N-кінцевий домен, який також називають оксигеназним або гемовим, складається із приблизно 500 амінокислотних залишків і має близьку структуру у трьох ізоферментів NO-синтази. Він каталізує обидві стадії реакції дезамінування аргініну, а також містить поверхню для взаємодії субодинамиць між собою. Тут відбувається зв'язування субстратів: L-

аргініну та кисню, а також двох простетичних груп: Fe(III)-гему і 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (H4B) [15].

- С-кінцевий або редуказний домен складається приблизно з 600 амінокислотних залишків і забезпечує реакцію синтезу NO електронами. Він приєднує НАДФН, а також дві простетичні групи: ФАД та ФМН, завдяки трьом нуклеотид-зв'язуючим модулям. Цей домен гомологічний до цитохром Р450 редукази [20].

Синтез оксиду азоту відбувається у дві стадії, проміжним продуктом є N ω -гідрокси-L-аргінін (НОНА). На першому етапі НАДФН, приєднаний до редуказного домену, передає два електрони через ФАД та ФМН до гемоксигеназного домену іншої субодиниці, після чого відбувається реакція з киснем, продуктами якої є НОНА і вода. У другій стадії використовується тільки один електрон НАДФН (тобто, для синтезу однієї молекули NO необхідно 3/2 НАДФН) і ще одна молекула кисню. Кінцевими продуктами є NO, L-цитрулін та вода. Для проходження обидвох етапів реакції необхідна наявність H4B, що функціонує як внутрішній редоксагент. Як під час утворення НОНА, так і під час утворення NO, він спочатку окиснюється до радикальної форми (H4B \cdot), а потім знову відновлюється [26].

Серед наукової спільноти переважає теорія, що фармакологічні ефекти аргініну зумовлені саме NO. У фізіологічних умовах NO залучений в адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб та фізичних навантажень. При різних захворюваннях надлишок NO відповідає за розвиток периферичної вазодилатації, а нестача NO сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та атеросклерозу. Залежно від місця утворення NO виконує різні функції (табл. 1) [2].

NO володіє найбільш вираженою судинорозширювальною здатністю серед відомих фізіологічних вазодилаторів. NO як ендотеліальний фактор розслаблення був відкритий у 1980 році – R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki, які встановили, що

дія більшості речовин, що впливають на тонус судин, опосередковується виділенням NO з ендотелію, за що в подальшому отримали Нобелівську премію. NO наявний у всіх ендотеліальних клітинах незалежно від розміру та функції судин. У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин у стані функціонально залежної дилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію до формених елементів. При впливі різних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних і т.п.) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори зменшується, тоді як продукція судинорозширювальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, який носить назву ендотеліальна дисфункція (ЕД) [12,15]. Саме тому при численних патологічних станах, пов'язаних із вазоспазмом, застосування аргініну є обґрунтованим у комплексі терапевтичних заходів [18,19].

Важливо, що не тільки продукти метаболізму аргініну, але й сама амінокислота володіє відчутною біологічною активністю в організмі.

Хоча внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну є значно вищою порівняно з плазмою крові або позаклітинною рідиною, доведено, що позаклітинний L-аргінін може швидко захоплюватися ендотеліальними клітинами для синтезу NO. При низьких концентраціях у плазмі крові L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію; при середньому рівні концентрації може спричиняти пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції NO, високі рівні L-аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію. Аргінін також володіє антиоксидантними властивостями та здатний підвищувати активність цитохрому Р-450. Антиоксидантні властивості аргініну реалізуються опосередковано через його здатність зменшувати вивільнення супероксид-аніон-радикала. Вказаний комплекс ефектів став базисом для застосування аргініну для регуляції судинного тонуусу при атеросклерозі різної локалізації [11].

Таблиця 1

Основні фізіологічні функції оксиду азоту

Функціональні системи організму	Фізіологічні реакції
Серцево-судинна система	Релаксація гладеньких м'язів кровоносних судин мозку, сітківки ока, серця, легенів, нирок, кишечника, кавернозної тканини
Дихальна, травна і сечостатева системи	Релаксація гладеньком'язових клітин трахеї, шлунка, кишечника, сечового міхура, матки
Центральна і периферична нервова система	Нейромодуюча активність, яка визначає довгострокове потенціювання, формування пам'яті, сприйняття болю, зоровий аналіз
Ендокринна система	Регуляція синтезу і секреції гормонів: інсуліну, пролактину, тиреоїдного гормону, паратиреоїдного гормону, гормонів надниркових залоз, гормонів репродуктивного циклу
Система гемостазу	Регуляція взаємодії лейкоцитів зі стінками судин, регуляція активності тромбоцитів
Імунна система	Антипатогенні реакції, неспецифічна цитотоксичність, протипухлинний захист, патогенез токсемій, відторгнення трансплантата

Введення аргініну супроводжується вивільненням анаболічних гормонів, насамперед інсуліну та соматотропіну. Аргінін, як позитивно заряджена амінокислота, входить до складу гістонів та відповідає за електростатичну фіксацію ДНК у нуклеосомах. Встановлено, що дефіцит аргініну уповільнює ріст організму. Тому аргінін рекомендовано використовувати при затримці внутрішньоутробного росту плода, а його аліментарна компенсація має важливе значення при затримці росту в дітей. З іншого боку, вказані властивості обґрунтовують призначення аргініну в комплексній терапії цукрового діабету з метою профілактики та лікування судинних ушкоджень [2]. Також через значне підвищення рівня соматотропного гормону аргінін позитивно впливає на психоемоційний стан: підвищує настрої, бадьорість, значно редукує симптоми депресії, покращує пам'ять, та рекомендований при астеничних станах.

Інфузія аргініну викликає вазодилатацію та підвищення плазматокру через нирки, і відповідно зростання швидкості фільтрації через гломерули [11], створюючи передумови для використання амінокислоти з нефропротективною метою.

Аргінін володіє також протимікробним ефектом, який зумовлений полярним позитивно зарядженим бічним радикалом. Вибірковість дії на бактерії зумовлена негативним зарядом їх клітин, клітини ж людини практично електронейтральні [2]. Цим пояснюється сприятлива дія даної амінокислоти на гоїня гнійних ран. Також шляхом циклізації похідного аргініну – глутамату утворюється пролін, а з нього – оксипролін. Останній є важливим компонентом сполучної тканини та вносить свій вклад у загоювання ран [4]. Встановлена позитивна дія аргініну при розвитку катаболічних процесів, зокрема, аргінін суттєво знижує втрату азоту, маси тіла в посттравматичний, післяопераційний періоди і в онкозахвораних, підвищуючи концентрацію інсуліну та інсуліноподібного фактору росту в плазмі крові. Амінокислота покращує функцію та метаболічні процеси в ентероцитах [3].

Висновок

Враховуючи багатогранність ефектів аргініну та його метаболітів, амінокислота має широкий спектр терапевтичних властивостей, що потребують подальшого клінічного вивчення для розширення застосування при патологічних станах, зокрема при гнійно-септичних захворюваннях.

Література

- Агаджанян Н.А. Нормальная физиология: учебник / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов – М.: МИА, 2012. – Vol. 576. – P. 478-496.
- Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина [и др.] // Ж. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340-352.
- Бардов В.Г. Гігієна та екологія / В.Г. Бардов. – Вінниця: Нова книга, 2006. – С. 650-657.
- Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2015. – С. 314-378.
- Граник В.Г. Метаболизм L-аргинина (обзор) / В.Г. Граник // Химико-фармацевт. ж. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 3-20.
- Граник В.Г. Метаболизм эндогенных соединений / В.Г. Граник. – М.: Вуз. кн., 2006. – С. 25-41.
- Физиология и биохимия пищеварения животных и человека / В.К. Рыбальченко, Т.В. Береговая, М.Ю. Клевец [и др.]. – К.: Фитосоцицентр, 2002. – 363 с.
- Agmatine: clinical applications after 100 years in translation / J.E. Piletz, F. Aricioglu, J.T. Cheng [et al.] // Drug discovery today. – 2013. – Vol. 18, № 17. – P. 880-893.
- Agmatine protects retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis in transformed rat retinal ganglion cell line / S. Hong, J.E. Lee, C.Y. Kim [et al.] // BMC neuroscience. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 1.
- Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis / C.C. Kao, V. Bandi, K.K. Guntupalli [et al.] // Clinical Science. – 2009. – Vol. 117, № 1. – P. 23-30.
- Böger R.H. The clinical pharmacology of L-arginine / R.H. Böger, S.M. Bode-Böger // Annual review of pharmacology and toxicology. – 2001. – Vol. 41, № 1. – P. 79-99.
- Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial / E.C. Boerma, M.Koopmans, A. Konijn [et al.] // Critical care medicine. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 93-100.
- Expression of arginine decarboxylase in brain regions and neuronal cells / A.H. Iyo, M.Y. Zhu, G.A. Ordway, S. Regunathan // Journal of neurochemistry. – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 1042-1050.
- Ferrier D.R. Biochemistry / D.R. Ferrier // Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 560 p.
- Harrois A. Targeting the microcirculation in resuscitation of acutely unwell patients / A. Harrois, L. Dupic, J. Duranteau // Current opinion in critical care. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 303-307.
- 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.
- Kossel A. Über das Agmatin / A. Kossel // Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1910. – Vol. 66, № 3. – P. 257-261.
- Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study / A. Morelli, A. Donati, C. Ertmer [et al.] // Critical care. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 26-48.
- Massey M.J. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis / M.J. Massey, N.I. Shapiro // Critical Care. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 1-5.
- Nathan C. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls / C. Nathan, Q. Xie // Cell. – 1994. – Vol. 78, № 6. – P. 915-918.
- Nebieridze A.V. Imidazoline receptor agonists: do we know everything about their capabilities? / A.V. Nebieridze, A.V. Kamyshova // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 233-236.
- Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production / Y.C. Luiking, M. Poeze, G. Ramsay, N.E. Deutz // The American journal of clinical nutrition. – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 142-152.
- Reversible inhibition of intracellular calcium influx through NMDA receptors by imidazoline I2 receptor antagonists / S.X. Jiang, R.Y. Zheng, J.Q. Zeng [et al.] // European journal of pharmacology. – 2010. – Vol. 629, № 1. – P. 12-19.

24. Sepsis: an arginine deficiency state? / Y.C. Luiking, M. Poeze, C.H. Dejong [et al.] // Critical care medicine. – 2004. – Vol. 32, № 10. – P. 2135-2145.
25. Testing a conceptual model on early opening of the micro-circulation in severe sepsis and septic shock: A randomised controlled pilot study / P.H. Voort, M. Zanten, R.J. Bosman [et al.] // European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 189-198.
26. Voet D. Biochemistry (2nd edn) / D. Voet, J.G. Voet, P.N. Campbell // Trends in Biochemical Sciences. – 2011. – Vol. 20, № 8. – P. 330.

МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Максимчук, В.М. Коновчук

Резюме. Обзор литературы посвящен вопросам метаболизма аргинина и возможностям его клинического применения. В частности приведены сведения о клинических эффектах как самого аргинина, так и его метаболитов.

Ключевые слова: аргинин, метаболизм, оксид азота, терапия.

ARGININE METABOLISM: PROSPECTS FOR CLINICAL USE (REVIEW OF LITERATURE)

N.O. Maksymchuk, V.M. Konovchuk

Abstract. Review of the literature deals with metabolism of arginine and its possible clinical application. In particular the article provides information about clinical effects of both the arginine and its metabolites.

Key words: arginine, metabolism, nitric oxide, therapy.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 205-210

Надійшла до редакції 28.12.2016 року