

УДК 547.495.9:615.244

Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина\*,  
А. Ю. Филиппова

## АРГИНИН В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

(Представлено акад. АМН Украины Г. В. Дзяком)

Проанализированы данные литературы об использовании аминокислоты аргинина в разных областях медицины. Рассмотрены физиологическая роль оксида азота в различных системах организма и некоторые аспекты клинического использования препаратов, содержащих аргинин.

**Ключевые слова:** аминокислоты, аргинин, оксид азота.

В настоящее время большое внимание в медицинской практике уделяется аминокислотам, обладающим лечебным действием [27, 41, 43]. Одной из важнейших является аминокислота аргинин — предшественник орнитина, цитрулина, глутамата, глутамина, глутатиона, гамма-аминомасляной кислоты, спермидина и других соединений. Он является условно незаменимой аминокислотой, но ее недостаток ведет к быстрому развитию патологических процессов.

Аргинин ( $\alpha$ -амино- $\delta$ -гуанидино-валериановая кислота) — одна из самых поляризованных, положительно заряженных аминокислот. Метаболизм *L*-аргинина идет, как минимум, двумя альтернативными путями: 1) окисным (NO-синтазным) с образованием *L*-цитрулина и NO; 2) неокисным (аргиназным) с образованием *L*-орнитина и мочевины. Возможно одновременное протекание этих двух процессов [4]. При гидролизе бактериями из аргинина образуется агматин — сильно щелочной амин [5].

Полярность боковой цепи аргинина +20,0. Этим объясняется ее противомикробное действие. Известно, что внешние стенки бактерий заряжены отрицательно, мембраны теплокровных практически нейтральны. Поэтому

---

Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, 49074 Днепропетровск.

\*Днепропетровский национальный университет, 49000 Днепропетровск.

© Ю. М. Степанов — д.м.н., И. Н. Кононов — к.м.н., А. И. Журбина к.м.н., А. Ю. Филиппова — к.м.н., 2004.

аргинин, взаимодействуя с мембранами бактерий, является нетоксичным для эукариот. Антимикробные пептиды, содержащие аргинин, взаимодействуя с мембраной бактерий, изменяют ее структуру и проницаемость. Механизм действия антимикробных пептидов универсален, вследствие чего они губительны даже для тех микроорганизмов, которые выработали устойчивость к различным антибиотикам в процессе эволюции. Поэтому аргинин снижает рост патогенной микрофлоры, способствует заживлению гнойных ран. При циклизации производного аргинина — глутамата — образуется пролин, важный компонент соединительной ткани, из которого, в свою очередь, образуется гидроксипролин [5]. За счет увеличения гидроксипролина в тканевом содержимом применение аргинина улучшает течение раневого процесса, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде [11, 21].

В биосистемах аргинин играет важную роль в синтезе ряда анаболических гормонов, полиаминов и окиси азота. Практически вся цепочка превращений аргинина в производные (орнитин, путресцин, спермидин, альфа-кетоглутарат) осуществляется в трех органах — кишечнике, печени и почках [27].

Являясь условно незаменимой для взрослых и незаменимой для детей аминокислотой, аргинин стимулирует продукцию соматотропного гормона [3, 4]. Дефицит аргинина в питании замедляет рост организма. Кроме того, увеличивая до верхних границ уровень соматотропного гормона, он обладает позитивным психотропным эффектом, улучшая настроение, увеличивая бодрость, значительно редуцирует симптомы депрессии, улучшает активность и внимание, память [10, 12, 14, 15, 18, 20]. Учитывая общность нервной и иммунной систем, он укрепляет иммунную систему, увеличивая активность *T*-клеточного иммунитета, (усиливает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов и рецепторную активность), устраняя иммунодефицитные состояния [8]. Аргинин вызывает замедление развития опухолей [27, 34, 49]. Введение аргинина существенно снижает потери азота и массы тела в посттравматический и послеоперационный периоды [30]. Аргинин усиливает пролиферацию *T*-лимфоцитов, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов [4, 40]. Длительное применение аргинина вызывает стойкую вазодилатацию. Аргинин повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови, улучшает азотистый баланс у раковых больных [42, 49], активизирует процессы митогенеза лимфоцитов [31]. Дефицит аргинина повышает риск развития диабета второго типа (невосприимчивость тканей к инсулину).

*L*-аргинин потенцирует защитную роль физической нагрузки при острой гипоксии [26]. Кроме того, *L*-аргинин повышает адаптивные возможности организма при хроническом действии малых доз ионизирующего излучения [26].

Образующийся из аргинина глутамин является условно незаменимой аминокислотой и также играет важнейшую роль в метаболизме [27]. Он используется преимущественно энтероцитами тонкого кишечника (являясь

“топливом” для органов пищеварения), лимфоидными клетками, макрофагами, миоцитами [27, 43]. Глутамин предотвращает атрофические процессы в слизистой оболочке тонкой кишки, улучшает функциональное состояние энтероцитов, снижает выброс провоспалительных цитокинов [48, 50], улучшает обмен протеинов и предотвращает дефицит глутатиона в мышечной ткани. Кроме того, он улучшает азотистый баланс и снижает потери азота. Назначение глутамина из расчета 0,23 г/кг массы тела предотвращает развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости. Он оказывает защитное действие на фоне применения химиотерапевтических препаратов [37], повышает синтез ДНК в *T*-лимфоцитах (0,18 г/кг) и снижает выброс провоспалительного цитокина *IL-8* [32]. Глутамин (0,57 г/кг) снижает частоту развития инфекционных осложнений и микробной колонизации. Важными свойствами глутамина является положительное трофическое действие на ткани поджелудочной железы. Глутамин предотвращает развитие жировой дистрофии печени, снижает выраженность портальной эндотоксемии. Он повышает активность глутаминазы слизистой тонкой кишки, а также снижает длительность и выраженность диареи на фоне химиотерапии [39, 44]. Глутамин снижает уровень растворимых рецепторов ФНО- $\alpha$ , а также частоту развития пневмоний, бактериемии и сепсиса у больных с политравмой.

Аргинин увеличивает скорость заживления ран, переломов костей, травм сухожилий, положительно влияет на редукцию артритов и другой патологии соединительной ткани. Стимулируя выделение гормона роста, аргинин способствует увеличению мышечной массы (являясь донором азотных групп, необходимых для синтеза белка), уменьшению жировых отложений; предупреждает старение кожи и волос. Аргинин участвует в сперматогенезе, улучшает эректильную функцию [1, 26].

В клетках животных содержатся полиамины — спермин и спермидин. Предшественником этих полиаминов является образующийся из аргинина орнитин. Орнитин при участии орнитиндекарбоксилазы превращается в путресцин, на основе которого затем образуются спермидин и спермин, содержащиеся в клетках всех органов и локализованные главным образом в ядре. Они входят в состав хроматина и участвуют в репликации ДНК, их концентрация значительно увеличивается в период активного деления клеток и роста тканей [5].

Источники аргинина — это семена различных растений, орехи (грецкие, кокосовые, фундук, фисташки, арахис), пшеничные зародыши, бобовые (соя, горох, фасоль), овес, мясные (мясо кита, утки, гуся, барана), рыбные и молочные продукты, желатин. Кроме того, его много в семенной жидкости различных животных и рыб (до 80 % общей массы).

Многие эффекты аргинина объясняются тем, что он является предшественником NO (оксида азота), вырабатываемого эндотелиальными клетками сосудов, макрофагами и нейтрофилами [2, 3, 4, 19]. Молекула NO может существовать в разных электронных состояниях:

- 1) относительно стабильный ( $\text{NO}^\bullet$ ) нейтрально заряженный радикал;
- 2) при присоединении одного электрона он восстанавливается до ( $\text{NO}^-$ ) нитроксил-аниона; 3) при потере одного электрона он может трансформироваться в ион нитрозония ( $\text{NO}^+$ ) [29].

Каждая из описанных форм  $\text{NO}$  имеет свои клеточные мишени и, соответственно, играет различные роли в клеточных процессах [29]. Главная мишень окиси азота — растворимая гуанилатциклаза, содержащая 4 гема, которые являются рецепторами для  $\text{NO}$ .  $\text{NO}^-$  имеет лишний электрон, с чем связана его высокая (в три раза выше, чем у кислорода) химическая активность [3, 4]. Связывание  $\text{NO}$  с группой гема индуцирует растворимую гуанилатциклазу, что сопровождается усилением синтеза циклической ГМФ. В клетках гладкой мускулатуры это циклическое соединение снижает концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению клетки и вазодилатации. Кроме того, цГМФ в крови совместно с предсердным натрий-уретическим гормоном, вырабатываемым в эндокринных клетках предсердия, взаимодействует со специфическими рецепторами почечного эпителия, гладкой мускулатуры артерий, коры надпочечников и гипофиза, легких, печени, тонкого кишечника, вызывая разнообразные биологические эффекты [28].

Кроме того, точкой приложения  $\text{NO}$  является матричная РНК. В этой связи представляет особый интерес способность  $\text{NO}$  и его производных экспрессировать ряд важнейших белков и ферментов, причем как на уровне транскрипции, так и трансляции (стресс-белков, ферритина, белков антиоксидантной защиты, белков-рецепторов трансферритина, ядерного белка p53, ответственного за блокаду злокачественных новообразований и других белков). В разных электронных состояниях молекула  $\text{NO}$  может активировать или подавлять активность многих ферментов и белков (гуанилатциклазы, РНК-редуктазы, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, ядерных факторов транскрипции, белков ионных каналов) [2, 3, 6, 7].

$\text{NO}$ , будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощный вазодилататором. Он обладает аутокринным и паракринным действием; способен оказывать влияние на биохимические и физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезирован, но и в соседних клетках.

В условиях организма  $\text{NO}$  может связываться в относительно стабильные соединения и депонироваться в клетках или транспортироваться на расстоянии, во много раз превышающие размеры клетки. В качестве депо  $\text{NO}$  выступают динитрозильные комплексы железа с серусодержащими лигандами и S-нитротиолы ( $\text{RS-NO}$ ) [2–4].

$\text{NO}$  в организме животных и человека синтезируется из L-аргинина с помощью цитохром P-450-подобных гемопротеинов —  $\text{NO}$ -синтаз. Молекулы синтаз содержат домены с оксигеназной и редуктазной активностью. По характеру индукции и действию они подразделяются на ряд типов:  $\text{Ca}^{2+}$ -независимая (индуцибельная, iNOS)  $\text{NO}$ -синтаза (2 тип) и менее мощные конститутивные  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые и кальмодулинзависимые  $\text{NO}$ -синтазы — ней-

рональная (1 тип, *n*NOS) и эндотелиальная (3 тип, *e*NOS) изоформы. Конститутивные синтазы находят в нейронах, эндотелиоцитах, тромбоцитах, нейтрофилах и других клетках. *n*NOS является цитозольным белком, а *e*NOS — мембраносвязанным белком [22, 23]. В условиях дефицита *L*-аргинина *n*NOS может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, которые способны оказывать нейротоксическое действие при ишемии. Вероятно, еще более важная роль в патофизиологических механизмах ишемии, а затем и формировании инсульта и других сосудистых катастроф (шок, синдром длительного раздавливания), принадлежит *i*NOS, которая при стимуляции цитокинами или полисахаридами (микробными токсинами) способна переходить в активное состояние, генерируя токсичное для клеток избыточное количество NO [2, 3].

Физиологическая активность оксида азота играет важную роль в функционировании различных систем организма (таблица).

NO обладает эффектом реактиватора холинэстеразы, сущность которого состоит в дефосфорилировании ингибированной различными ядами холинэстеразы и восстановлении активности фермента. В основе этого эффекта лежит стимуляция растворимой гуанилатциклазы и восстановление цГМФ, которая активирует соответствующие протеинкиназы. Таким образом, нормализуется передача нервного импульса, нарушенная действием фосфорорганических соединений, инсектицидов и других ядовитых веществ.

#### Роль оксида азота в функционировании различных систем организма

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца.
Дыхательная система, пищеварительный и урогенитальный тракты	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки.
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ.
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла.
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов.
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата.

NO стимулирует синтез цитопротекторных простагландинов групп *E* и *I*<sub>2</sub> за счет активации циклогеназ. Гиперпродукция NO в иммунокомпетентных клетках — макрофагах и нейтрофилах — может иметь положительное значение для организма. Именно в них NO действует как один из основных эффекторов системы клеточного иммунитета, уничтожающих патогенные микробы и злокачественные клетки. При стрессовых язвенных поражениях желудка уменьшение продукции NO является важной причиной аднергических, ишемических повреждений слизистой оболочки [46].

Рост продукции NO путем активации NO-синтазы (ключевого фермента, приводящего к гиперпродукции NO) наблюдается при увеличении концентрации свободных жирных кислот и внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, а также появлении свободных радикалов [35, 36]. При этом активируются конститутивная и индуцибельная NO-синтазы, что может привести к гипотензии, недостаточности кровообращения и кардиогенному шоку.

NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает хемотаксис моноцитов, подавляет адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [24]. Он обладает цитопротективным эффектом. Его недостаточный синтез приводит к свободнорадикальному повреждению мембран клеток и развитию атеросклероза. В то же время, избыточный синтез NO обуславливает апоптотическую гибель клеток. Лишь концентрация NO порядка нескольких наномолей оказывается оптимальной для процесса жизнедеятельности клеток.

С возрастом активность NOS снижается. У лиц старше 75 лет уровень NO в крови в 3–4 раза ниже, чем у лиц 25–30-летнего возраста. Предполагают, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения организма [19].

Снижение синтеза NO приводит к таким явлениям: 1) вазоконстрикции (риск развития артериальной гипертензии); 2) свободнорадикальному повреждению мембран клеток (в том числе развитию атеросклероза); 3) снижению противоопухолевой и противоинфекционной активности иммунной системы; 4) угнетению сексуальной функции.

NO ограничивает деструктивное действие стресс-реакций путем прямого уменьшения стрессорной активации свободно-радикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов [45]. Кроме того, NO обладает самостоятельными антиоксидантными свойствами [2]. Он активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока семейства *HSP-70*, или стресс-белков которые, как известно, являются важной системой защиты клеток от стрессовых повреждений [16, 17]. Наряду с простагландинами группы *E* и простагландином NO играет ключевую роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования.

При хроническом неязвенном колите выявлены нарушения функции эндотелия, которые проявляются снижением уровня NO, повышением интенсивности процессов перекисного окисления липидов (повышение содержа-

ния малонового диальдегида), снижением активности каталазы, супероксид-дисмутазы, что свидетельствует об инактивации NO вследствие повышенного формирования активных форм кислорода [9].

Высокие концентрации NO не реализуют свой эффект через цГМФ. Напротив, они оказывают прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, связываясь супероксидным радикалом, и образуют пероксинитрит, который индуцирует повреждения ДНК и мутации, ингибирует функцию ферментов. Таким образом, в высоких концентрациях NO является фактором эндогенной интоксикации, играющим важную роль в течении и исходе критических состояний [2, 3].

При терминальных состояниях (септический шок, синдром длительного раздавливания, уремическое кровотечение) наблюдается резкое повышение уровня в крови NO. При этом активированные в гепатоцитах и макрофагах NOS увеличивают продукцию NO более чем в 1000 раз.

В настоящее время большинство исследователей полагают, что цитотоксическое/цитостатическое действие NO обусловлено его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит. Этот анион сравнительно стабилен при физиологических значениях pH, но при патологических состояниях в течение секунд распадается, оказывая окислительное действие на различные внутриклеточные мишени. Оно и определяет цитотоксическое действие, вызывающее гибель клеток и тканей по механизмам апоптоза и некроза [4, 19].

Одним из важных для медицины свойств NO является его способность инициировать в клетках и тканях синтез белков теплового шока, усиливающих восстановление тканей и структур, поврежденных в результате апоптоза [19, 29]. Синтез белков теплового шока может инициироваться как эндогенным NO, так и введением в организм животных различных доноров NO. Подобный результат достигается при разных типах адаптации к факторам среды, как правило, приводящей к усилению продукции NO: например, токсический шок, синдром длительного раздавливания, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, эпилепсия, болезни Паркинсона, Альцгеймера и др. [4, 29].

В последние годы продемонстрирована ведущая роль высоких концентраций NO в патогенезе нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, связанных с нейротоксическим действием глутамата, в который может превращаться аргинин [5, 25]. Глутамат является главным возбуждающим нейротрансмиттером в головном (в пределах коры) и спинном мозге. В то же время, глутамат является самым мощным стимулятором синаптогенеза, регуляции роста и развития аксона нервной клетки.

Клетки мозговой нейроглии и пресинаптические нейроны поглощают глутамат при помощи трех транспортеров [5]. Существуют два типа глутаматных рецепторов: метаболотропные и ионотропные. Первые — это связанные с G-белками серпантинные рецепторы, которые обуславливают изменение количества цАМФ. Они принимают участие в обеспечении синаптической

пластичности в гиппокампе и мозжечке. Расстройство этих рецепторов приводит к нарушению пространственного обучения и координации движений [5].

Ионотропные рецепторы — это лигандзависимые ионные каналы, аналогичные никотиноподобным холинорецепторам, гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и глициновым рецепторам. Существуют три главных типа ионотропных рецепторов: каинатные, *AMPA*-рецепторы и *NMDA*-рецепторы.

Каинатные и *AMPA*-рецепторы — это ионные каналы, которые обеспечивают вход ионов Na и высвобождение ионов K из клетки. *NMDA*-рецепторы — это тоже катионные каналы, которые обеспечивают прохождение сравнительно больших количеств  $Ca^{2+}$  в клетку. Они имеют свои особенности: 1) их функцию усиливает глицин, который связывается с этими рецепторами и необходим для их нормальной реакции на глутамат; 2) ионы Mg блокируют эти каналы в случае нормального мембранного потенциала [5].

Каинатные и *AMPA*-рецепторы локализованы в нейроглии, а *NMDA*-рецепторы — только в нейронах. Они играют важную роль в процессах внимания, памяти и обучения.

В определенных рецепторах глутамат и его структурные аналоги способны связываться с глутаматными рецепторами и проявлять нейротоксическое действие путем гиперреактивации рецепторно-канальных комплексов, что приводит к повреждению, дегенерации и гибели нейронов. Это явление известно как “глутаматный каскад”, или глутаматная нейротоксичность, которая в итоге приводит к повреждению нейронов с развитием устойчивых расстройств мозговой деятельности: длительное открытие ионных кальциевых каналов приводит к перегрузке клеточного матрикса кальцием. Это явление лежит в основе ряда патологических состояний центральной нервной системы (ЦНС) — болезней Паркинсона, Альцгеймера, эпилепсии, ишемическом инсульте и др. Это следует учитывать при назначении аргинина, глутамата, орнитина, цитрулина [3, 4, 33].

При декарбоксилировании глутамата образуется ГАМК — аминокислота, которая является главным тормозным нейротрансммитером головного мозга (20 % синапсов ЦНС). Кроме того, ГАМК содержится в сетчатке глаза [5].

Оксид азота подавляет действие вазоконстрикторов (тромбоксана  $A_2$  и серотонина), выделяемых из тромбоцитов. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилататором и играет важную роль в предупреждении избыточной вазоконстрикции, недостаточный синтез этого соединения может явиться индуцирующим фактором в патогенезе гипертензии и атеросклероза [1, 28, 38].

Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводят к развитию тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением функции эндотелия, патологическим повышением сосудистого тонуса и артериального давления. К их числу относятся артериальная гипертензия, стенокардия, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и др. [13, 15].

При стабильной форме стенокардии, которая сопровождается повышенной вазоконстрикцией, отмечается массивное высвобождение катехолами-



нов, а при нестабильной форме стенокардии эта реакция опосредована действием серотонина и тромбина [13]. Лечение этих состояний требует компенсации недостаточной продукции эндотелиального NO. В клинике чаще всего это осуществляется с помощью нитровазодилаторов типа нитроглицерина или нитропрусида натрия, которые применяют при стабильной и нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, застойной сердечной недостаточности [13, 15].

При диабете, когда накапливающиеся продукты гликозирования усиленно разрушают NO, дефект вазодилатации можно (по крайней мере частично) скорригировать ингибированием гликозилирования аминокетонамином. При эссенциальной и вторичной гипертензии, гиперхолестеринемии и посттрансплантационном состоянии достаточно успешно применяют *L*-аргинин, который вводят внутривенно или перорально.

При легких формах ишемической болезни сердца *L*-аргинин вводят внутрикoronарно. При легочной гипертензии и обструктивных заболеваниях легких применяют ингаляцию NO [13].

Вместе с тем, фармакологические средства коррекции дефицита NO имеют свои отрицательные стороны. Так, эффект нитровазодилаторов оказывается непродолжительным, а их хроническое применение может способствовать ускоренному атерогенезу и развитию гипертензии. К нитроглицерину достаточно быстро развивается толерантность, обусловленная нарушением метаболизма органических нитратов и десенситизацией гуанилатциклазы [13, 15].

Длительное применение доноров NO может привести к ингибированию его эндогенного синтеза в эндотелии по механизму отрицательной обратной связи. Эта же проблема возникает и при длительной ингаляции NO [13]. При курении угнетается его синтез. Активность NO-синтаз снижается даже после одной сигареты. Уменьшение интенсивности синтеза NO может быть одним из механизмов развития бронхоконстрикции у хронических курильщиков. По всей видимости, снижение активности NOS сопряжено с активацией никотином холинергической нервной системы. Наступает эффект, который наблюдается у курильщиков, вдыхающих большое количество NO с табачным дымом. Количество эндогенного NO, который обнаруживается в выдыхаемом воздухе, у них заметно снижено [13].

Синтез NO снижен при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите. Недостаток NO обуславливает спазм гладкой мускулатуры бронхов, опосредует развитие бронхоспазма [19].

При ряде воздействий на печень, включая септический и геморрагический шок, в гепатоцитах экспрессируется ген *i*NOS [13, 15]. Синтез и экспрессия самой *i*NOS обеспечивается сложной многоуровневой регуляторной системой.

Экспрессия *i*NOS тормозится стероидами, белком p53, тепловым шоком и самим оксидом азота, очевидно за счет их воздействия на рецепторно-канальные структуры, связанные с обменом количества  $Ca^{2+}$  в клетке. Стрессовые воздействия по-разному влияют на индукцию синтеза *i*NOS, однако

иногда эта экспрессия не обнаруживается. Таким образом, повреждение печени инициирует синтез *i*NOS по разным механизмам.

Индоламин-5-гидроксигеназа — продукт обмена серотонина — активирует трансляцию *i*NOS, что приводит к значительному увеличению синтеза NO иммунными клетками. В свою очередь, NO является одним из главных факторов свободнорадикального повреждения мембран бактериальных клеток, т. е. неспецифическим фактором иммунной защиты [30].

Индукированный в печени синтез  $\text{NO}^-$  определенным образом влияет на функции гепатоцитов, повышая устойчивость этих клеток к сепсису и процедуре ишемии-реперфузии. Наилучшим образом цитопротекторное действие NO обусловлено его способностью предотвращать агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также нейтрализовать токсичные радикалы кислорода, которые продемонстрированы на эндотоксемической модели. Блокирование *i*NOS неселективными ингибиторами резко усиливает повреждение печени. Защитное влияние NO проявляется и в его способности предотвращать апоптоз и ослаблять токсикоз печени, вызываемые различными факторами. В определенной мере эти эффекты обусловлены ингибирующим влиянием NO на активность протеаз типа каспаз-3, осуществляемым по тиолозависимому механизму [29].

Таким образом, экспрессию *i*NOS в печени можно рассматривать как адаптивный ответ ткани, обеспечивающий снижение степени ее повреждения при воспалительной реакции. Для  $\text{NO}^-$  характерна как антиканцерогенная активность, так и мутагенное и антимикробное действие. Кроме того, этот агент имеет отношение к развитию системной вазодилатации при циррозе. Высокорекреационноспособный радикал  $\text{NO}^-$  связывается, например, с гемом или железосерными кластерами, что приводит к активации или (чаще всего) ингибированию железосодержащих белков. Известно, что  $\text{NO}^-$  также связывается с высоким сродством с гемом цитохрома *P*-450. Однако только недавно было установлено, что связывание  $\text{NO}^-$  с цитохромом *P*-450 ингибирует его ферментативную активность. Это происходит как в случае экзогенного введения  $\text{NO}^-$ , так и при его эндогенном синтезе [29].

Клиническое применение препаратов, содержащих аргинин, затрагивает широкий круг проблем современной теоретической и прикладной науки. Многие аспекты применения аргинина еще до конца не изучены и зачастую противоречивы. Тем не менее, эта тема заслуживает пристального внимания и дальнейшей разработки.

## Литература

1. Белоус А. М., Малахов В. А. Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 1998. – 4, № 4. – С. 581–596.
2. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 924–930.
3. Ванин А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 867–869.
4. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
5. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини. Підручник. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
6. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г., Котюжинский А. И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13–17.
7. Гоженко А. И., Бабий В. П., Котюжинская С. Г., Николаевская И. В. Роль оксида азота в механизмах воспаления // Эксперим. и клин. мед. – 2001. – № 3. – С. 13–17.
8. Гоженко А. И., Николаевская И. В., Котюжинская С. Т., Бабий В. П. Оксид азота и иммунная система организма // Мед. хімія. – 2001. – № 3. – С. 5–9.
9. Гріднева С. В. Роль оксиду азоту і процесів ліпопероксидації у розвитку хронічного невиразкового коліту // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 43–46.
10. Данилова Е. И., Графова В. Н., Кукушкин М. Л., Зинкевич В. А. Эффекты L-аргинина при церебрально-спинальном болевом синдроме // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – № 2. – С. 160–163.
11. Джозеф Ней. Глутамин плода и у находящихся в критическом состоянии новорожденных с очень низким весом при рождении: метаболизм и механизм действия // Вестн. интенсивн. терапии. – 2003. – № 2. – С. 81–86.
12. Дубынин В. А., Федюшина С. С., Стрюков С. Н. и др. Эффекты L-аргинина и его функционального антагониста N-нитро-L-аргинина на поведение // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 11. – С. 465–468.
13. Журавлева И. А., Мелентьев И. А., Виноградов Н. А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клин. мед. – 1997. – № 4. – С. 18–21.
14. Зефиров А. Л., Халиуллина Р. Р., Анучин А. А. Эффекты экзогенного оксида азота на секрецию медиатора и ионные токи двигательного нервного окончания // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – № 8. – С. 144–147.
15. Зефиров А. Л., Халиуллина Р. Р., Анучин А. А., Яковлев А. В. Влияние эндогенного оксида азота на функцию нервно-мышечного синапса // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2001. – № 4. – С. 499–506.
16. Зинчук В. В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в формировании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма при перегревании и пирогеналовой лихорадке // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 1990. – 43 с.
17. Зинчук В. В., Борисюк Л. В. Эндотелийзависимые механизмы формирования кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе // Дисфункция эндотелия. – Витебск: Витеб. гос. мед. ун-т, 2000. – С. 69–72.
18. Зуга М. В., Мотавкин П. А. Нитрооксидсинтетаза нейронов блуждающего нерва животных и человека // Морфология. – 1998. – № 3. – С. 51.
19. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
20. Каменский А. А., Савельева К. В. Оксид азота и поведение. – М.: Изд-во НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 156 с.

21. *Кащенко В. А.* Новый взгляд на антогенез и эффект деартериализации печени в хирургии портальной гипертензии и онкопатологии // *Вестн. хирургии.* – 2003. – № 2. – С. 114–116.
22. *Коржевский Д. Е.* Определение активности НАДФН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности // *Морфология.* – 1996. – № 3. – С. 76–77.
23. *Коржевский Д. Е.* Синтаза окиси азота в формирующейся коре большого мозга человека // *Морфология.* – 1996. – № 5. – С. 20–22.
24. *Котюжинская С. Г., Котюжинский А. И.* Влияние оксида азота на фибринолитическую систему // *Фізіол. журн.* – 2000. – № 2. – С. 8–9.
25. *Кудряшова И. В.* Синтетическая пластичность на разных стадиях обучения: зависимость от величины и локализации кальцевого сигнала // *Нейрохимия.* – 2002. – № 2. – С. 85–92.
26. *Кургалюк Н. М., Ткаченко Г. М., Иккерт О. В.* Функціонування мітохондрій за умов іонізуючого опромінювання: ефект інтервальної гіпоксії та L-аргініну // *Мед. хімія.* – 2003. – № 1. – С. 18–21.
27. *Лейдерман Н. Н.* Иммуное питание (immunonutrition) // *Вестн. интенсивной терапии.* – 2002. – № 1. – С. 57–61.
28. *Малая Л. Т., Корж А. Н., Балкова Л. Б.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
29. *Мальшев И. Ю., Манухина Е. Б.* Стресс, адаптация и оксид азота // *Биохимия.* – 1998. – № 7. – С. 992–1006.
30. *Barbul A.* Arginine and immune function // *Nutrition.* – 1990. – **6**, № 1. – P. 53–62.
31. *Barbul A., Lazarou S. A., Efron D. T. et al.* Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans // *Surgery.* – 1994. – **108**. – P. 331–337.
32. *Beaux de A. C., O’Riordain M. G., Ross J. A. et al.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis // *Nutrition.* – 1998. – **14**, № 3. – P. 261–265.
33. *Bozzetti F., Biganzoli L., Gavazzi C. et al.* Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study // *Nutrition.* – 1997. – **13**, № 7–8. – P. 748–751.
34. *Brittenden, J., Park, K. C., Heys, S. D. et al.* L-arginine stimulates host defenses in patients with breast cancer // *Surgery.* – 1994. – **115**, № 2. – P. 205–212.
35. *Busse R., Fleming I.* Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation // *Ann. Med.* – 1995. – **27**. – P. 331–340.
36. *Busse R., Mulsch A., Fleming I., Hecker M.* Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium // *Circulation.* – 1993. – **87**, Suppl. – P. 18–25.
37. *Caso G., Matar S., McNurlan M. A. et al.* Metabolic effect of arginine on malignant tissues // *Clin Nutr.* – 1996. – **15**. – P. 89–90.
38. *Clarkson P., Adams M. R., Powe A. J. et al.* Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // *J. Clin. Invest.* – 1996. – **97**, № 8. – P. 1989–1994.
39. *Conversano L., Muscaritoli M., Petti M. C.* Effects of the oral glutamine on high-dose chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in acute leukememia patients: a pilot study // *Clin Nutrition.* – **14**, Suppl 2. – P. 6–7.
40. *Cynober L.* Can arginine and ornithine support gut functions? // *Gut.* – 1994. – **35**, Suppl. – P. S42–S45.
41. *Daly J. M., Lieberman M. D., Goldfine J. et al.* Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome // *Surgery.* – 1992. – **112**. – P. 56–67.
42. *Daly J. M., Reynolds J., Thorn A. et al.* Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient // *Ann. Surgery.* – 1988. – **206**, № 4. – P. 512–523.

43. *Darmaun D., Matthews D. E., Bier D. M.* Glutamine and glutamate kinetics in humans // *Am. J. Physiol.* – **151**. – P. 117–126.
44. *Datrick P. S., Souba W. W.* The role of glutamine in nutrition // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 1991. – **7**. – P. 229–305.
45. *Dobashi K., Pahal L., Sing I.* Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 clyalcells // *J. Neurochem.* – 1997. – **68**. – P. 1806–1903.
46. *Drapeau P., Nuchshed D. A.* Effects of lowering extracellnlar and cytosolic pH on calcium fluxes, cytosolic calcium levels and transmitter release in presynaptic nerve terminals isolated from rat brain // *J. Gen. Physional.* – 1998. – **91**. – P. 305–315.
47. *Dzolic S. R., Guy R.* Atomic scale structure anol functional models of voltage-gated neuronal depression: role for benzodiazepine receptors // *Br. J. Anaesth.* – 1996. – **77**. – P. 322–325.
48. *Evans M. A., Shronts E. P.* Intestinal fuels: glutamine, short-chain acids, and dietary fibre // *J. Am. Diet. Ass.* – 1992. – **92**. – P. 1239–1246.
49. *Fahr M. J., Kurnbluth J., Blossom S. et al.* Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth // *J. Parenter. Enteral Nutr.* – 1994. – **18**. – P. 471–476.
50. *Fox A. D., Kripke S. A., De Paula J.* Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis // *J. Parenter. Enteral Nutr.* – 1988. – **12**. – P. 325–331.

Получено 1.03.2004

## АРГІНІН У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Ю. М. Степанов, І. М. Кононов, А. І. Журбина\*, О. Ю. Філішова**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,  
49074 Дніпропетровськ

\* Дніпропетровський національний університет,  
49000 Дніпропетровськ

Проаналізовані дані літератури щодо використання амінокислоти аргініну в різних сферах медицини. Розглянуто фізіологічну активність оксиду азоту в різних системах організму та деякі аспекти клінічного застосування препаратів, що містять аргінін.

## ARGININE IN MEDICAL PRACTICE

**Stepanov Y.M., Kononov I.N., Zhurbina A.I., Filippova A.Y.**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,  
49074 Дніпропетровськ

\* Дніпропетровський національний університет, 49000 Дніпропетровськ

The article presents literature review concerning aminoacid arginine and its usage in different parts of medicine. There was regarded the physiological activity of nitric oxide in functions of different systems of organism and some aspects of clinical usage of drugs which content arginine.