А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик

ФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ЛЕГЕНЕВОГО КРОВООБІГУ ТА РОЛЬ L-АРГІНІНУ В КОРЕКЦІЇ ЙОГО СИНТЕЗУ

Національнний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського

Дослідження останніх років свідчать про широкий спектр біорегуляторної дії системи оксиду азоту (NO), що є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії [1, 2, 3], приймає участь у підтримці гомеостатичних параметрів організму, формуванні базального тонусу судин [4], поліпшенні реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації формених елементів, стабілізації проникності мембрани судинної стінки, володіє вільнорадикальними властивостями [5, 6, 7].

Оксид азоту є одним із найважливіших медіаторів дихальної системи [8, 9, 10, 11] і активно вивчається в останні роки при захворюваннях легень [12, 13].

У здорових людей в утворенні ендогенного оксиду азоту переважно беруть участь верхні дихальні шляхи, при цьому в порожнині носа утворюється близько 90 % оксиду азоту, а 50—70 % його аутоінгалюється і потрапляє в легені. Вироблюваний конституїтивно верхніми відділами дихальних шляхів NO необхідний для підтримки воздухопровідності кондукторного відділу легень [14].

У респіраторному тракті представлені всі три типи оксидазної синтази (NOS) [15, 16].

NO продукують конституїтивна оксидазотна синтаза (cNOS) эндотелію легеневих судин, нейронів неадренергічної нехолінергічної інгібуючої нервової системи, епітеліальних клітин, а також індуцибельної NOS (iNOS) епітелію дихальних шляхів, запальних і імуно-компетентних клітин (макрофагів, нейтрофілів, гладких клітин, эндотелію, міоцитів) [17]. NO, вироблений у фізіологічних кількостях cNOS, спрямовується на підтримку визначеної рівноваги в синтезі і перетворенні NO, у той час як NO, що є продуктом iNOS, підсилює запальні зміни в дихальних шляхах [18]. Таким чином, NO відіграє важливу роль у регуляції функцій легень і патофізіології захворювань системи дихання [19].

Величезний інтерес до NO пов'язаний також із можливістю цілеспрямованого індивідуального використання в комплексному лікуванні хворих інгаляцій даного газу, широкого призначення його донаторов (нітратів, неорганічних нітросполук, сиднонімінів), стимуляторів синтезу (високоселективного β_1-адреноблокатора небівололу, інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину, L-аргініну, інтерферонів, препаратів магнію, М-холіноблокаторів, динітрозильних комплексів заліза) і інгібіторів (глюкокортикостероїдних гормонів, імунодепресантів цитотоксичної дії), як терапевтичного агента [20].

Синтез оксиду азоту судинним ендотелієм — фактор, який є відповідальним за регулювання тиску крові [21, 22]. У центральній нервовій системі система оксиду азоту відіграє значну роль [23], зокрема, — медіатора, який приймає безпосередню участь у реалізації деяких функцій, наприклад, утворенні пам'яті [24, 25]. На периферії, там де широко поширена мережа нервів, механізм, завдяки оксиду азоту, який означено як неадренергічний та нехолінергічний, здійснює нейрогенну вазодилатацію [26] та регулює функціонування гастроінтестінального [27], сечостатевого трактів [28]. Оксид азоту також сприяє контролю за агрегаційною здатністю елементів крові [29, 30, 31] та регулюванню скоротливої спроможності міокарду [32, 33, 34] шляхом корекції синтезу простагландинів та тромбоксану.

Значний інтерес полягає і у визначенні ролі оксиду азоту при кардіологічних захворюваннях. Відомо, що лікування аргініном запобігає розвитку артеріальної гіпертензії у тварин, схильних до цього захворювання [35], а також викликає швидке зниження тиску під час систоли і діастоли у здорових осіб та хворих на гіпертонію [36]. До того ж, частина терапевтичного ефекту інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, можливо, обумовлена його здатністю посилювати тривалість дії брадикініну, який стимулює утворення оксиду азоту і тому збільшує його концентрацію в ендотелії судин [37].

Крім того, вміст NO суттєво змінюється в залежності від стану організму та під час імунологічних реакцій [38]. Останнім часом виявлена залежність між обміном оксиду азоту та септичними потрясіннями [39]. Оксид азоту може мати ознаки цитостатика і цитотоксичного засобу. Доведено, що активізовані щурячі макрофаги синтезують нітрити і нітрати [40], ці клітини є відповідальними за захист від пухлин і інвазії бактерій [41].

Після того, як походження оксиду азоту від L-аргініну було продемонстроване, з'ясувалася проміжна ланка в синтезі оксидів азоту — макрофаги [42].

Оксид азоту — продукт конверсії L-аргініну під впливом ензиму NO-синтаза. NO відіграє роль в різних фізіологічних ситуаціях і продукується у людини різними клітинами [43]. Фізіологічна та патофізіологічна роль його є дуже поширеною. Цю точку зору поділяють багато дослідників [44, 45].

Згідно сучасним уявленням, L-аргінін є прямим попередником синтезу оксиду азоту в організмі [46, 47, 48]. У літературі, в теперішній час, йде мова про "оксидний шлях" для L-аргініну, кінцевим продуктом якого є оксид азоту та ендотелін-1 [49].

Оксид азоту, який синтезується із L-аргініну і є біологічним медіатором, має багатий спектр дії [50].

В оглядовій статті за підсумками досліджень 1998 року розглянута роль оксиду азоту при багатьох патологічних станах. Авторами зроблене припущення про можливість використання донаторів оксиду азоту з метою покращання аргінін-оксидазотного шляху перетворення [51].

В грунтовній роботі Tibballs J. [52] окреслені передумови для призначення оксиду азоту як універсального, одного із найсильніших, вазодилататора в загальній терапевтичній практиці.

Враховуючи властивості NO, нині широко досліджуються можливості його застосування при багатьох, у тому числі і алергічних, захворюваннях, зокрема при бронхіальній астмі [53, 54].

Важливим науковим і практичним аспектом дії оксиду азоту є вплив його на стан хворих із гіпоксією на тлі ХОЗЛ.

Дослідженню фармакокінетики та фармакодинаміки L-аргініну та його метаболітів у сечі присвячена робота Castillo L. та співавт. [55]. Вивчення вмісту і динаміки змін нітратів та нітритів під впливом введення L-гунідін-15N2,5,5(2)H2-аргінін при легеневій гіпертензії дозволило встановити, що вірогідно (на 66 %, $p < 0,05$) збільшилася загальна концентрація нітритів/нітратів у сечі, концентрація оксиду азоту, як похідного аргініну, у плазмі зросла із (10,3 ± 2,2) до (45,6 ± 1,3) ммоль/дл ($p < 0.05$). Отримані результати підтверджують залежність обміну NO від вмісту L-аргініну, а також вказують на можливість корекції цих порушень шляхом екзогенного введення цієї амінокислоти до організму.

Ефект впливу L-аргініну на показники реального кровоплину у здорових осіб і хворих на ХОЗЛ досліджено у роботі Howes T.Q. та співавт. [56]. Авторами доведено, що інфузія L-аргініну у дозі 20 г у 100 мл дистильованої води на протязі 30 хв. у здорових осіб сприяє посиленню швидкості току крові в середньому на 19,8 %, а у хворих на ХОЗЛ — на 36,8 %.

В експерименті встановлено, при порівнянні ефективності аргініну та вітаміну Е на показники центральної і легеневої гемодинаміки [57], що більший вплив на тиск в легеневій артерії і частоту серцевих скорочень виявляє саме аргінін.

© Ячник А. І., Гуменюк М. І., Чопчик А. Д., 2008

При використанні у якості попередника аргініну у до- та післяопераційних хворих дітей цитрулліну [58] встановлено, що постоперативна легенева гіпертензія розвилася у 6 із 20 пацієнтів контрольної групи (30 %) та у 3 із 20 основної (15 %), що на тлі значно більшої концентрації у плазмі крові аргініну у хворих цієї групи є свідченням протективної дії його на розвиток порушень легеневої гемодинаміки.

Yanfei W, Lin S, Junbao D, Chaoshu T. [59] в експерименті на кішках підтвердили позитивний вплив L-аргініну на показники легеневого тиску при експериментальній гіпертензії та дію його на процеси ремоделювання кровотоку у судинах малого кола.

В іншій роботі [60] доведений один із шляхів позитивної дії тривалого застосування аргініну, а саме — вплив на функціонування кальцієвих каналів.

Розкриваючи механізми дії аргініну, Tan X. і співавт. [61] встановили, що експресія протеїн-кінази Калфа, яка спричинена впливом саме аргініну, призводить до зменшення смертності внаслідок легеневого гіпертензивного синдрому.

Дія стабільних метаболітів простацикліну (пероральний берапрост та інгаляційний ілопрост), антагоніст ендотелін-рецепторів (бозентан) та інгібітори фосфодіестерази (силденафіл) реалізується шляхом зміни синтезу ендотеліну-1, який є похідним оксиду азоту. Вони є маркою прогресу терапії і надії у пацієнтів із легеневою гіпертензією [62].

В останні роки багато уваги приділяється ширшому використанню оральних форм L-аргініну у комплексній терапії патологічних станів, які супроводжуються легеневою гіпертензією [63].

Зокрема, підтвердженням ефективності призначення аргініну при серпово-клітковій анемії є робота Morris C.R. і співавт. [64], в якій зазначено, що при прийомі аргініну per os через 5 днів терапії у всіх із 10 пацієнтів спостерігалось зниження рівня систолічного тиску в легеневій артерії з (63,9 ± 13) до (54,2 ± ± 12) мм Hg, p = 0.002. Подібні результати наводять і інші автори [89, 90], що дає підстави рекомендувати хворим із гемоліз-асоційованою легеневою гіпертензією на тлі таласемії включення у базисну схему лікувальних заходів препаратів аргініну, як донатора оксиду азоту.

L-аргінін зменшує прояви легеневої гіпертензії, яка обумовлена гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу оксиду азоту із залученням підвищеної активності металопротеїназ MMP-2 та MMP-9 в легенях. Діючою є концентрація аргініну 0,5; 3 та 10 ммоль/л, при цьому зменшення ступеня ЛГ становило, як свідчать дані Souza-Costa D.C. та співавт. [65], від 25 до 42 %. Ці ж автори [66] в наступній серії експериментальних досліджень на наркотизованих собаках із штучною моделлю гострої емболії легеневої артерії і супутньою ЛГ довели, що призначення комбінації донатору оксиду азоту силденафілу у дозі 0,25 мг/кг та L-аргініну у дозах 200, 500, і 1000 мг/кг/год інтравенозно позитивно вплиає на гемодинаміку легеневого кровообігу.

За даними китайських вчених [67], у моделі легеневої емболії у курчат, призначення дієти із вмістом 1,0 % L-аргініну сприяє підвищенню продукції NO ендотеліальною NOS, що супроводжується вірогідним зменшенням смертності в досліджуваній групі, відзначний позитивний вплив L-аргініну на процеси ремоделяції легеневого кровообігу та зворотній розвиток гіпертрофії клітин гладкого м'яза стінки легеневих артеріол [68].

Цікавими для практики є експериментальні дослідження, які проведені групою авторів на кішках із штучно викликаною гіпоксією [69]. При цьому групами контролю були тварини в умовах нормоксії, хронічної гіпоксії та гіпоксії+L-аргінін. Авторами зроблений висновок, що застосування L-аргініну в умовах гіпоксії є патогенетично обгрунтованим.

L-аргінін сприяє редукції синтеза позаклітинного колагенового матриксу, підвищує його деградацію, що позитивно позначається на кровоплині при високій легеневій гіпертензії [70].

Оцінюючи сучасні можливості терапії хворих із різними формами високої легеневої гіпертензії, зазначено, що основу її повинні складати препарати вазодилатуючої дії. Це стосується, зокрема, простацикліну, антагоністів кальцію, оксиду азоту, аденозину, при окремих формах — антикоагулянтів. Принципово новим напрямком терапії є дослідження ролі і можливостей L-аргініну, ендотеліну-1 та бозентану, а також оксигенотерапії та дігоксину [71].

Захворюванням легень, які повязані із порушеннями легеневого кровообігу (ідіопатична легенева гіпертензія, гіпоксична легенева гіпертензія) присвячено багато досліджень, враховуючи обмежені можливості терапії цих станів. До останнього часу найбільш вживаними були антагоністи кальцію. Порівнянню ефективності препаратів антагоністів кальцію та донатору оксиду азоту L-аргініну присвячена експериментальна робота Li M.R. та співавт. [72], результати якої свідчать про майже однакову клініко-гемодинамічну ефективність як антагоністів кальцію (нітрендіпіну иа ніфедіпіну), так і L-аргініну при персистуючій гіпоксичній легеневій гіпертензії в умовах екперименту.

У роботі Rashid A. та співавт. [73], на результатах обстеження 9 хворих із персистуючою легеневою гіпертензію, відзначається залежність змін концентрації метаболітів оксиду азоту (нітратів та нітритів) відповідно до кількості застосованого аргініну та його концентрації у крові, тобто підтверджується дозозалежний механізм дії.

Перші широкомасштабні дослідження можливості корекції легеневої гіпертензії при первинній її формі представлені в роботі Surdacki A. та ін. [74], в якій відзначено, що під впливом L-аргініну на 9 % знижується середній тиск в легеневій артерії, а також загальний легеневий опір, середній тиск в аорті, системний судинний опір, нормалізуються серцевий викид та частота серцевих скорочень.

Клінічна ефективність амінокислоти L-аргініну доведена на прикладі лікування ідіопатичної легеневої гіпертензії [77]. Доза L-аргініну при внутрішньовенному введенні становила 50 мкмоль/хв на протязі 30 хв із контролем розпаду оксиду азоту за вмістом у сечі 15'N-нітритів та 15'N-нітратів. Висновок про ефективність аргініну при цій патології роблять і інші дослідники [76, 78], механізми розвитку гострої та хронічної форм гіпоксичної легеневої гіпертензії можуть бути відкореговані призначенням екзогенного L-аргініну, як відзначають Shaul P. W. та співавт. [75, 77].

У роботі англійських дослідників [76, 78] простежений вплив аргініну на показники центральної та легеневої гемодинаміки у здорових волонтерів та осіб із підвищеним легеневим тиском. Авторами виявлені клінічні та гемодинамічні особливості його дії при різному вихідному стані гемодинаміки, окреслені показання до призначення.

На великий інтерес заслуговують результати дослідження впливу терапевтичної дози каптоприлу та L-аргініну на перебіг гіпертензії та кардіопульмональні функції в умовах ожиріння. Автори підкреслюють, що застосування цієї терапії сприяє більш значному зниженню артеріального тиску, покращує легеневу вентиляцію за рахунок збільшення об'ємів [79].

Підтвердженням безпечності застосування препарату на основі аргініну є повідомлення Lacassie H. J. та співавт. [80] стосовно застосування при тяжкій легеневій гіпертензії у вагітних жінок із синдромом Ейзенменгера L-аргініну та силденафілу з метою стимуляції нітрит-оксидного шляху. Відзначений хороший клінічний стан як породділь, так і новонароджених.

Оцінюючи в експерименті ефективність різних лікарських засобів (нітропрусид натрію, оксид азоту, запринаст, мілрінон), які знаходять місце у терапії синдрому високої легеневої гіпертензії, група авторів [81] зазначила найвищу ефективність оксиду азоту.

Робота Fike C. D. та співавт. [82] — одна із перших робіт, в якій досліджується роль аргініну при експериментальній гіпоксії і його вплив на перебіг легеневої гіпертензії у дослідних тварин. Цьому ж питанню присвячена і робота Sander M. та співавт. [83], в якій застосування у анестезованих собак з метою оцінки системної та легеневої гемодинаміки інгібітора NO-синтази (L-NAME, 20 мг $кг^{-1}$) та L-аргініну (200—500 мг $кг^{-1}$) дозволяє зробити позитивні висновки щодо ролі останнього в регуляції тонусу легеневих судин, а ендогенний NO, як стверджують автори, є модулятором вазодилатації при зниженні тиску в легеневій артерії.

Оцінюючи різні шляхи впливу на шлях перетворення NO в організмі та можливості терапії, Michelakis E. D. [84] вказує на значення L-аргініну, інгаляції NO, інгібітору фосфодіестерази силденафілу та здобутків генної інженерії при терапії захворювань.

При ушкодженні легені, обумовленому ішемією та реперфузією, як довели Kao S.J. та співавт. [85], включення аргініну у терапію дозволяє зменшити ступінь ушкодження за рахунок стимуляції синтезу ендогенного оксиду азоту.

За думкою Galie N., Manes A., Branzi A. [86] та із врахуванням результатів трьох багатоцентрових досліджень стосовно лікування хворих із тяжкою легеневою гіпертензією, сучасний стан дослідження ролі і значення аргініну, як модифікатора стану легеневого кровообігу, дозволяє рекомендувати його призначення в складі терапії легеневої гіпертензії нарівні із аналогами простацикліну трептостинілом, берапростом, ілопростом; антагоністами ендотеліальних рецепторів — бозентаном, сітаксентаном, амбісентаном та силденафілом.

Терапевтична ефективність L-аргініну обумовлена змінами проліферації та апоптозу клітин гладких м'язів легеневої артерії, які є точкою впливу L-аргініну в регуляції легеневої гіпертензії [87]. L-аргінин здатен регулювати, в умовах експериментальної гіпоксії, гіпоксичну легеневу гіпертензію, а також сприяє структурній ремодуляції васкулярних змін шляхом промоції продукції NO і, як наслідок, інгібіції ендотеліну-1 [88].

Персистуюча легенева гіпертензія супроводжується змінами вмісту у плазмі концентрації аргініну та метаболітів оксиду азоту [89, 90].

Оцінка гемодинамічних змін, на основі аналізу 10 показників, під впливом інгаляцій оксиду азоту та тривалого перорального (по 10 г) застосування L-аргініну на тлі гіпоксичної пульмональної гіпертензії дозволяє стверджувати, що, як зазначають Xu Y. та Chen S. [91], одночасне їх застосування здійснює синергічний вплив на величину тиску в легеневій артерії і є підтвердженням ефективності цього напрямку терапії.

Призначення прекурсору оксиду азоту (оральний L-аргінін 0,5 г/10 кг маси тіла) у 19 пацієнтів із ідіопатичною прекапілярною легеневою гіпертензією дозволило зробити висновок, що він сприяє зниженню середнього тиску в легеневій артерії на 9 % (із (53 ± 4) до (48 ± 4) мм Hg, $p < 0.05$) та на 16 % — легеневого судинного опору (із (14,8 ± 1,5) до (12,4 ± 1,4), $p < 0.05$) із одночасним зниженням середнього системного артеріального тиску (із (92 ± 4) до (87 ± 3) мм Hg , $p < 0,05$) [92]. Як свідчать результати застосування L-аргініну у дозі 150 мг/кг, він призводить до вірогідного зниження артеріального тиску в легеневій артерії (від 22 до 27 %), що обумовлено його впливом на синтез ендотелій-релаксуючого фактору (ендотеліну-1) [93].

За даними Yang J.P. та співавт. [94], структурне ремоделювання легеневих артерій та ендотелію при гіпоксії полягає у зниженні величини середнього тиску, а також нормалізації рівня ендотеліну-1, який корелює із рівнем оксиду азоту, та активність cNOS.

Значення екзогенного введення L-аргініну полягає у можливості модуляції продукції оксиду азоту, з однієї сторони, та досягненні приблизної фізіологічної норми його в організмі, з іншої [95]. Цими авторами вперше досліджена залежність між рівнем концентрації аргініну у плазмі крові, концетрацією інгаляцій оксиду азоту та рівнем оксигенації крові у хворих на ідіопатичну легеневу гіпертензію.

У дітей із ознаками серцевої недостатності на тлі легеневої гіпертензії, обумовленої дисфункцією ендотелію, досліджена ефективність різних шляхів корекції патологічного стану, які полягали у корекції L-аргінін-оксидазотного шляху, зокрема, введення L-аргініну, стимуляції синтезу власного ендогенного NO та введенні ззовні NO шляхом інгаляцій. L-аргінін призначали у дозі (15 мг. $кг^{-1}$. $хв^{-1}$, субстанцію (1 пкмол. $кг^{-1}$. $хв.^{-1}$) та інгаляції NO під тиском (20 ppm). Дослідження, що були проведені у пре- та післяопераційному періоді, дозволили зробити висновок про можливе застосування як аргініну, так і субстанції його попереднього синтезу [96].

В ендотелії, за даними Arnal J. F. [97] відбуваються процеси, під час яких амінокислота L-аргінін конвертується в L-цитрулін та оксид азоту під впливот трьох NO-синтаз. При цьому порушення цих процесів є основою для патофізіологічних змін, а саме — розвитку атеросклерозу, гіпертензії та інших проявів дисфункції ендотелію [98].

Визнаючи роль оксиду азоту у розвитку і прогресуванні багатьох захворюваннь, проведене вивчення можливих шляхів впливу на ці процеси. Зокрема, як зазначають Wideman R. F. Jr. та співавт. [99], досягти покращання показників легеневого кровотоку та тиску в артерії можна за рахунок підвищеного вмісту аргініну в продуктах харчування, теоретично існує можливість корекції обміну оксиду азоту шляхом додаткового призначення або його самого, або його донаторів [100, 101, 102].

Stewart D. J. [103] зазначає, що досягти позитивного ефекту при порушенні функції ендотелію легеневих судин можливо за рахунок інфузій предиктора оксиду азоту L-аргініну.

Таким чином, результати наукових досліджень, що були проведені в останні роки, аргументовано свідчать про формування у наукових колах принципово нових підходів до терапії багатьох станів, які супроводжуються патологічними змінами судинного тонусу, а також змінами стану нервової системи, порушеннями обміну холестерину в організмі людини. В основі цих станів лежать зміни, що обумовлені порушеннями синтезу та обміну одного із провідних вазодилатуючих, із нині відомих, факторів, а саме — оксиду азоту. Накоплені результати багаточисельних досліджень переконливо свідчать про можливість цілеспрямованого впливу на шлях перетворення L-аргініну у ендотелії судин організму людини до оксиду азоту. Цього можливо досягти шляхом застосування різних форм L-аргініну, зокрема у вигляді добавок до їжі, пероральних, а також розчинних інтравенозних форм. Нині препарати на основі цієї амінокислоти знайшли найбільше розповсюдження при лікування ідіопатичної форми легеневої гіпертензії, хронічної гіпоксичної форми легеневої гіпертензії, яка розвинулась на тлі хронічного обструктивного захворювання легень, при талассемії, хронічних посттромбоемболічних формах легеневої гіпертензії, при різних гострих і хронічних формах ішемії, септичних станах. Рівні продукції азотного, для L-аргініну, оксидного шляху, як наприклад нітрити та нітрати, і можливо L-цитрулін, в біологічних рідинах, можливо, стануть клінічними маркерами для контролю певних патологічних умов і прогресу в їх лікування.

Відкриття азотного для L-аргініну оксидного шляху не тільки є важливим доповненням до нашого розуміння фізіології, але і, ймовірно, є основою для розвитку нових підходів до управління і лікування хвороб шляхом синтезу нових груп лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Anngard E.* Nitric oxide: mediator, murderer, fnd medicime // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1199–1206
   a. *Lowenstein C. J., Dinerman J. L., Snyder S. H.* Nitric oxide in physiologic messengers // Ann. Int. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 227–237
2. *Merimee T. J, Rabinowitz D, Riggs L, Burgess J. A, Rimoin D. L, McKusick V. A.* Plasma growth hormone after arginine infusion // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 276. — P. 434–439.
3. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function // Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — P. 658–667.
4. *Ванин А.Ф.* Оксидь азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. Росс. АМН. — 2000. — № 4. — С. 3–5
5. *Майданник В.Г., Молкоч А.В.* Фізіологічна роль оксиду азоту в дитячому організмі // Педіатр. акуш. гінекол. — 1998. — №6. — С. 51–57
6. *Kubes P.* Nitric oxide A modulator of cell-cell interactions in the microcirculation // Molecul. Biol. Inteligen. Unit-University of Calgary. — 1996. — 173 p.
7. *Динамика* биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме / Невзорова В.А., Просекова Е.В., Гельцер Б.И. и др. // Тер. Архив. — 2001. — № 3. — С. 24–27.
8. *Малышев И. Ю., Монастырская Е. А., Смирин Б. В., Манухина Е. Б.* Гипоксия и оксид азота // Вестн. Росс. АМН. — 2000. — №4. — С. 44–48.
9. *Невзорова В. А., Гельцер Б. И.* Оксидь азота и геморегуляция легких // Пульмонология. — 1997. — № 2. — С. 80–85.
10. *Lundberg J. O., Weitzberg E., Lundberg J. M., Alving K.* Nitric oxide in exhaled air // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 1. — P. 2671–2680.
11. *Ремихова М. И.* Роль оксиди азота в регуляции легочных функций // Вест. Службы крови России. — 2000. — № 2. — С.53–57.
12. *Lazarus S. C.* Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease // Astma Immunol.: 56th Ann. Meeting. — 2000. — N 1058.
13. *Невзорова В. А., Зуга М. В., Гельцер Б. И.* Роль оксиди азота в регуляции легочных функций // Тер. Арх. — 1997. — № 3. — С. 68–73.
14. *Lamas S, Marsden P. A, Li G. K, Tempst P, Michel T.* Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 6348–6352.

15. *Xie Q.W, Cho H. J, Calaycay J.* Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages // Science. — 1992. — Vol. 256. — P. 225—228.
16. *Adnot S., Roffestin B., Eddahibi S.* NO in the lung // Respir. Physiol. — 1995. — Vol.101. — N 2. — P. 109—120.
17. *Barnes P.J.* NO or no NO in asthma? // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 218—220.
18. *Higgs E. A, eds.* Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system: proceedings of the Symposium on Biological Importance of Nitric Oxide, London, September 14—15. — 1989. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. — P. 189—223.
19. *Giles T. D.* Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2006. — Dec; 8 (12 Suppl 4). — P. 2—16.
20. *Ремизова М. И.* Роль оксиди азота в норме и при патологии // Вестн. службы крови России. — 2000. — № 2. — С. 53—57.
    a. *Vanhoutte P. M.* Endothelium and control of vascular function // Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — P. 658—667.
21. *Garthwaite J.* Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system // Trends Neurosci. — 1991. — Vol.14. — P. 60—67.
22. *Mollace V., Bagetta G., Nistico G.* Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide // Neuroreport. — 1991. — Vol. 2. — P. 269—272.
23. *Duarte I.D.G., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H.* Acetylcholine induces peripheral analgesia by the release of nitric oxide. In: Moncada S, Higgs E.A., eds. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system: proceedings of the Symposium on Biological Importance of Nitric Oxide, London, September 14—15, 1989. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. — P. 165—170.
24. *Rand M. J.* Nitrergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1992. — Vol.19. — P. 147—169.
25. *Mearin F, Mourelle M, Guarner F.* Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal function // Eur. J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 23. — P. 724—728.
26. *Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson K.E.* Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro // Br. J. Pharmacol. — 1992. — Vol.107. — P. 178—184.
27. *Forman, S., Ernst, K. V., Kelemen, M. D., Townsend, S. N., Capriotti, A., Hare, J. M., Gerstenblith, G.* L-Arginine Therapy in Acute Myocardial Infarction: The Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) Randomized Clinical Trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 58—64.
    a. *Kerkeni, M., Addad, F., Chauffert, M., Myara, A., Ben Farhat, M., Miled, A., Maaroufi, K., Trivin, F.* Hyperhomocysteinemia, Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphism, and Risk of Coronary Artery Disease // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52. — P. 53—58.
28. *Sinzinger H., Rauscha F., O'Grady J., Fitscha P.* Prostaglandin I2 and the nitric oxide donor molsidomine have synergistic effects on thromboresistance in man // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol.33. — P. 289—292.
29. *Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K, Just H.* Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet. — 1991. — Vol.338. — P. 1546—1550.
30. *Buckberg G.D., Matheis G., Sherman M.P., Haybron D.M., Ignarro L.J.* Myocardial reoxygenation injury after ischaemia is mediated by the L-arginine: nitric oxide pathway. In: Moncada S, Marletta MA, Hibbs JB Jr, Higgs EA, eds. The biology of nitric oxide. Vol. 1. London: Portland Press, 1992. — P. 52—54.
31. *Sesamin. J.* Common variants of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary heart disease among u.s. Diabetic men // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 2140—2147.
32. *Chen P. Y., Sanders P. W.* L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats // Clin. Invest. — 1991. — Vol.88. — P. 1559—1567.
33. *Petros A. J., Hewlett A. M., Bogle R. G., Pearson J. D.* L-arginine-induced hypotension // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P. 1044—1045.
34. *Cachofeiro V., Sakakibara T., Nasjletti A.* Kinins, nitric oxide, and the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension // Hypertension. — 1992. — Vol.19. — P. 138—145.
35. *Farrell A. J., Blake D R., Palmer R. M. J., Moncada S.* Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic iseases // Ann. Rheum. Dis. — 1992. — Vol.51. — P. 1219—1222.
36. *Luiking, Y. C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N. E. P.* (2005). The Role of Arginine in Infection and Sepsis // J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2005. — Vol. 29. — P. S70—S74.
37. *Stuehr D. J., Marletta M. A.* Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to Escherichia coli lipopolysaccharide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol.82. — P. 7738—7742.
38. *Hibbs J.B. Jr., Taintor R. R, Vavrin Z.* Synthesis of nitric oxide from a terminal guanidino nitrogen atom of L-arginine: a m.olecular mechanism regulating cellular proliferation that targets intracellular iron. In: Moncada S, Higgs EA, eds. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system: proceedings of the Symposium on Biological Importance of Nitric Oxide, London, September 14—15, 1989. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. — P. 189—223.
39. *Marletta M. A., Yoon P. S., Iyengar R., Leaf C. D., Wishnok J. S.* Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate // Biochemistry. — 1988. Vol.27. — P. 8706—8711.
40. *Marletta M. A.* Nitric oxide: biosynthesis and biological significance // Trends Biochem. Sci. — 1989. — Vol.14. — P. 488—492.
41. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine:a pathway for the regulation of cell function and communication // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vo.38. — P. 1709—1715.
42. *Roberts J. D. Jr., Zapol W. M.* Inhaled nitric oxide // Semin. Perinatol. — 2000. — Vol. 24(1). — P. 55—58.
43. *Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S.* Nitroxide release accounts for the biologocal activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature. — 1996. — Vol. 327. — P. 524—526.
44. *Moncada S, Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38. — P. 1709—1715.
45. *Furchgott R. F.* Studies on endothelium-dependent vasodilation and the endothelium-derived relaxing factor // Acta Physiol. Scand. — 1990. — Vol. 139. — P. 257—270.
46. *Correction* of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 1546—1550.
47. *Nava E., Noll G., Luscher T. F.* Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin // J. Hypertens. Suppl. — 1995. — Vol. 13(2). — P. S39—48.
48. *Pronai L, Szaleczky E, Feher J.* Nitric oxide. Basic research and possible clinical use // Orv Hetil. — 1997. — Vol.138. — N 13. — P. 825—826.
49. *Tibballs J.* The role of nitric oxide (formerly endothelium-derived relaxing factor-EDRF) in vasodilatation and vasodilator therapy // Anaesth Intensive Care. — 1993. — Vol. 21, N6. — P. 759—773.
50. *Ratnawati R., Thomas P. S.* Exhaled nitric oxide in paediatric asthma // Chronic Respiratory Disease. — 2005. — N 2. — P. 163—174
51. *Morris, S. M. Jr.* Decreased Arginine Bioavailability and Increased Serum Arginase ctivity in Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 148—153.
52. *Castillo L., DeRojas-Walker T., Yu Y. M.* Whole body arginine metabolism and nitric oxide synthesis in newborns with persistent pulmonary hypertension // Pediatr Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 17—24.
53. *Howes T. Q., Keilty S. E., Maskrey V. L.* Effect of L-arginine on renal blood flow in normal subjects and patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 1996. — Vol 51. — N 5. — P. 516—519.
54. *Lorenzoni A. G., Ruiz-Feria C.A.* Related Articles, Links Effects of vitamin E and L-arginine on cardiopulmonary function and ascites parameters in broiler chickens reared under subnormal temperatures // Poult. Sci. — 2006. — Vol. 85, N 12. — P. 2241—2250.
    a. *Smith H. A., Canter J. A., Christian K.G.* Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline // J. Thorac. Cardio vasc. Surg. — 2006. — Vol.132, N6. — P. 1501—1502.
55. *Yanfei W., Lin S., Junbao D., Chaoshu T.* Impact of L-arginine on hydrogen sulfide/cystathionine-gamma-lyase pathway in rats with high blood flow-induced pulmonary hypertension // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — Vol. 345, N 2. — P. 851—857.
56. *Zhang Y. C., Ni W., Zhen G. H., Zhang Z. X., Xu Y. J.* The effects of long-term application of L-arginine on Ca channel in pulmonary artery smooth muscle cells from rats exposed to chronic hypoxia // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2003. — N 2. — P. 93— 96.
57. *Tan X., Sun W. D., Li J. C., Pan J. Q., Wang X. L.* Changes in pulmonary arteriole protein kinase calpha expression associated with supplemental L-arginine in broilers during cool temperature exposure // Br. Poult. Sci. — 2006. — Vol. 47, N3. — P. 378.
58. *Dandel M., Lehmkuhl H. B., Hetzer R.* Advances in the medical treatment of pulmonary hypertension // Kidney Blood Press. Res. — 2005. — Vol. 28, N 5—6. — P. 311—324.
    a. *Morris C. R.* New Strategies for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease : The Rationale for Arginine Therapy // Treat. Respir. Med. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 31—45.
59. *Morris C. R., Kato G. J., Poljakovic M. et al.* Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease // JAMA. — 2005. — Vol. 294, N 19. — P. 2432—2433.
60. *Souza-Costa D. C., Zerbini T., Palei A. C., Gerlach R. F., Tanus-Santos J. E.* L-arginine attenuates acute pulmonary embolism-induced increases in lung matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 // Chest. — 2005. — Vol. 128, N 5. — P. 3705—3710.
61. *Souza-Silva A. R., Dias-Junior C. A., Uzuelli J. A., Moreno H. Jr., Evora P. R., Tanus-Santos J. E.* Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension // Eur. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 7, N 524. — P. 126—131.
62. *Tan X., Sun W. D., Li J. C., Pan J. Q., Liu Y. J., Wang J. Y., Wang X. L.* L-arginine prevents reduced expression of endothelial nitric oxide synthase (NOS) in pulmonary arterioles of broilers exposed to cool temperatures // Vet. J. — 2007. — Vol.173, N1. — P. 151—157.
63. *Tan X., Pan J. Q., Li J. C., Liu Y. J., Sun W. D., Wang X. L.* L-Arginine inhibiting pulmonary vascular remodelling is associated with promotion of apoptosis in pulmonary arterioles smooth muscle cells in broilers // Res. Vet. Sci. — 2005. — Vol.79, N3. — P. 203—209.
64. *Ao Q., Huang L., Zhu P., Xiong M, Wang D.* Inhibition of expression of hypoxia-inducible factor-1alpha mRNA by nitric oxide in hypoxic pulmonary hypertension rats // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. — 2004. — Vol. 24 ,N 1. — P. 5—8.
65. *Wei B., Du J., Li J., Qi J., Tang C.* The modulating effect of L-arginine on collagen metabolism of pulmonary artery in pulmonary hypertension induced by a left-to-right shunt // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2002. — Vol. 82. — P. 1273—1275.
66. *Rashid A., Lehrman S., Romano P., Frishman W., Dobkin J., Reichel J.* Primary pulmonary hypertension // Heart Dis. — 2000. — Vol. 2, N 6. — P. 422—430.
67. *Li M. R., Chen S. C., Ma G.* Comparative effects of calcium channel blockers and L-arginine on chronic intermittent hypoxic pulmonary hypertension in rats // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 1994. — Vol. 17, N 6. — P. 372—374.
68. *Castillo L., DeRojas-Walker T., Yu Y. M. et al.* Whole body arginine metabolism and nitric oxide synthesis in newborns with persistent pulmonary hypertension // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38, N 1. — P. 17—24.
69. *Surdacki A., Zmudka K., Bieron K., Kostka-Trabka E., Dubiel J. S., Gryglewski R. J.* Lack of beneficial effects of L-arginine infusion in primary pulmonary hypertension // Wien. Klin. Wochenschr. — 1994. — Vol. 106, N 16. — P. 521—526.
70. *Shaul P. W, Wells L. B, Horning K. M.* Acute and prolonged hypoxia attenuate endothelial nitric oxide production in rat pulmonary arteries by different mechanisms // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1993. — Vol. 22, N 6. — P. 819—827.

71. *Baudouin S. V., Bath P., Martin J. F., Du Bois R., Evans T. W.* L-arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 36, N 1. — P. 45—49.
72. *Demoncheaux E. A., Higenbottam T. W., Kiely D. G. et al.* Decreased whole body endogenous nitric oxide production in patients with primary pulmonary hypertension // J. Vasc. Res. — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 133—136.
73. *Sasaki S., Asano M., Ukai T., Nomura N., Maruyama K., Manabe T., Mishima A.* Nitric oxide formation and plasma L-arginine levels in pulmonary hypertensive rats // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98, N 3. — P. 205—212.
74. *Schlenker E. H., Kost C. K. Jr., Likness M. M.* Effects of long-term captopril and L-arginine treatment on ventilation and blood pressure in obese male SHHF rats // J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 97, N 3. — P. 1032—1039.
75. *Lacassie H. J., Germain A. M., Valdes G., Fernandez M. S., Allamand F., Lopez H.* Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 103, N 5 Pt 2. — P. 1118—1120.
76. *Tasatargil A., Sadan G., Ozdem S. S.* The effects of selective phosphodiesterase III and V inhibitors on adrenergic and non-adrenergic, non-cholinergic relaxation responses of guinea-pig pulmonary arteries // Auton. Autacoid. Pharmacol. — 2003. — Vol. 23, N 2. — P. 117—124.
77. *Fike C. D., Kaplowitz M. R., Rehorst-Paea L. A., Nelin L. D.* L-Arginine increases nitric oxide production in isolated lungs of chronically hypoxic newborn pigs // J. Appl. Physiol. — 2000. — Vol. 88, N 5. — P. 1797—1803.
78. *Sander M., Welling K. L., Ravn J. B., Boberg B.* Endogenous NO does not regulate baseline pulmonary pressure, but reduces acute pulmonary hypertension in dogs // Acta Physiol. Scand. — 2003. — Vol. 178, N 3. — P. 269—277.
79. *Michelakis E. D.* The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension // Heart Fail. Rev. — 2003. — Vol. 8, N 1. — P. 5—21.
80. *Kao S. J., Peng T. C., Lee R. P. et al.* Nitric oxide mediates lung injury induced by ischemia-reperfusion in rats // J. Biomed. Sci. — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 58—64.
81. *Galie N., Manes A., Branzi A.* Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2002. — Vol. 45, N 3. — P. 213 — 224.
82. *Bing W., Junbao D., Jianguang Q., Jian L., Chaoshu T.* L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt // J. Surg. Res. — 2002. — Vol. 108, N 1. — P. 20—31.
83. *Qi J., Du J., Wang L., Zhao B., Tang C.* Alleviation of hypoxic pulmonary vascular structural remodeling by L-arginine // Chin. Med. J. (Engl). — 2001. — Vol. 114, N 9. — P. 933—936.
84. *Pearson D. L., Dawling S., Walsh W.F. et al.* Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 11. — P. 864.
85. *Leaf C. D., Wishnok J. S., Tannenbaum S. R.* Nitric oxide: the dark side. In: Moncada S, Higgs EA, eds. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system: proceedings of the Symposium on Biological Importance of Nitric Oxide, London, September 14—15, 1989. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. — P. 291—299.
86. *Xu Y., Chen S., Zhong Y.* L-arginine prolonged the efficacy of inhaled nitric oxide on the inhibition of pulmonary hypertension // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 1998. — Vol. 21, N4. — P. 200—203.
87. *Nagaya N., Uematsu M., Oya H. et al.* Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163, N 4. — P. 887—891.
88. *Fineman J. R., Chang R., Soifer S. J.* L-Arginine, a precursor of EDRF in vitro, produces pulmonary vasodilation in lambs // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261, N 5 Pt 2. — P. 1563—1569.
89. *Yang J. P., Li H. Z., Qi H. W.* A study of the effects of L-arginine in pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. — 2000. — Vol. 16, N4. — P. 350—353.
90. *Kavvadia V., Greenough A., Lilley J., Laubscher B., Dimitriou G., Boa F., Poyser K.* Plasma arginine levels and the response to inhaled nitric oxide in neonates // Biol. Neonate. — 1999. — Vol.76, N6. — P. 340—347.
91. *Schulze-Neick I., Penny D. J., Rigby M. L. et al.* L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery // Circulation. — 1999. — Vol.100, N7. — P. 749—755.
92. *Arnal J. F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M., Darblade B., Rami J.* Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 55, N 8—9. — P. 1078—1087.
93. *Nonami Y.* The role of nitric oxide in cardiac surgery // Surg. Today. — 1997. — Vol. 2, N 7. — P. 583—592.
94. *Wideman R. F. Jr., Kirby Y. K., Tackett C. D., Marson N. E., McNew R. W.* Cardiopulmonary function during acute unilateral occlusion of the pulmonary artery in broilers fed diets containing normal or high levels of arginine-HCl // Poult. Sci. — 1996. — Vol. 75, N 12. — P. 1587—1602.
95. *Adnot S., Eddahibi S., Mauran P., Andrivet P., Carville C., Raffestin B.* Nitric oxide, from vascular physiology to therapeutics // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1994. — Vol. 87, Spec. N 4. — P. 41—51.
96. *Peng Y. K., Yu J. Z., Jin X. R.* Effects of L-arginine on pulmonary circulation and cerebral blood flow in acute and chronic hypoxic rats // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 1994. — Vol. 17, N 2. — P. 99—102.
97. *Fineman J. R., Chang R., Soifer S. J.* L-Arginine, a precursor of EDRF in vitro, produces pulmonary vasodilation in lambs // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261, N 5 Pt 2. — P. 1563—1569.
98. *Stewart D. J.* Endothelial dysfunction in pulmonary vascular disorders // Arzneimittelforschung. — 1994. — Vol. 44, N 3A. — P. 451—454.