

УДК 577.352.3

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ

Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И.

Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания, Владикавказ, e-mail: etakoeva@mail.ru

В обзоре приведены данные литературы, свидетельствующие о механизмах развития эндотелиальной дисфункции при сосудистых осложнениях сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, атеросклерозе. Установлено, что ключевую роль играет нарушение метаболизма оксида азота, понижение содержания суммарных метаболитов оксида азота вследствие снижения уровня экспрессии eNOS, а также нарушения биодоступности оксида азота. В механизме сниженной эффективности оксида азота играет роль гиперхолестеринемия, гипер- β -липопротеинемия и атерогенные изменения в сосудистой стенке. С другой стороны, вносит свой вклад аргиназа – фермент цикла синтеза мочевины. Анализ литературных данных и собственных исследований открывает возможность коррекции нарушений метаболизма оксида азота путем ингибирования фермента аргиназы и введением донора оксида азота – L-аргинина и их комбинации.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, eNOS, оксид азота, аргиназа, L-аргинин

MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PROSPECTS OF CORRECTION

Dzugkoev S.G., Mozhayeva I.V., Takoeva E.A., Dzugkoeva F.S., Marghieva O.I.

Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of RAS and the Government of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, e-mail: etakoeva@mail.ru

In this review the literature data shows the mechanisms of the development of endothelial dysfunction in cardiovascular complications of diabetes mellitus, arterial hypertension and ischemic heart disease, atherosclerosis. A key role in the development of endothelial dysfunction play metabolism of nitric oxide, the reduction of total nitrogen oxide metabolites, reduction of the levels of expression of eNOS, as well as violation of the bioavailability of nitric oxide. Great importance in the mechanisms of these violations has hypercholesterolemia, hyper-beta-lipoproteinemia and atherogenic changes in the vascular wall. On the other hand contributes to arginase – enzyme synthesis of urea cycle. The analysis of literary data and own research opens the possibility of correction of infringements of a metabolism of nitric oxide. For this it is necessary to inhibit enzyme arginase and enter the donor of nitric oxide – L-arginine.

Keywords: endothelial dysfunction, eNOS, nitric oxide, arginase, L-arginine

Известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы ежегодно уносят жизни миллионов человек по всему миру. В настоящее время накоплено достаточно большое количество исследований, демонстрирующих связь между нарушением функции эндотелия и сердечно-сосудистой патологией [1, 7, 22, 35]. В патогенезе и клинике сосудистых осложнений сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклерозе играет роль нарушение структурно-функциональной организации сосудистого эндотелия [10, 14, 11, 9, 35, 49]. Многочисленными исследованиями установлено, что эндотелий регулирует сосудистую проницаемость, выделяя вазоактивные вещества [13, 36], т.е. эндотелиоциты выполняют важнейшую метаболическую функцию, участвуют в регуляции сосудистого тонуса, адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, роста сосудов, иммунобиологических свойств. Среди медиаторов, синтезируемых эндотелием, выделяют вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II) и вазодилататоры (эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин и оксид азота (NO)) [37, 19, 36].

Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами с преобладанием последних приводит к так называемой эндотелиальной дисфункции [47]. Основное внимание исследователей в последние годы привлекает молекула оксида азота, являющаяся вазодилатирующим фактором. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются [12, 37]. Он образуется из условно незаменимой аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтаз (NOS). Существуют три изоформы фермента NOS, две из которых постоянно функционирующие или конститутивные ферменты: нейрональная (NOS 1 или nNOS) и эндотелиальная (NOS 3 или eNOS) NO-синтазы [26]. Эти изоформы постоянно экспрессируются в нейронах и эндотелиальных клетках (ЭК), для их активации необходимы ионы Ca^{2+} и кальмодулин [7]. Индуцибельная NOS (NOS 2 или iNOS) – это фермент, который экспрессируется и функционирует в ответ на действие эндотоксинов и провоспалительных цитокинов, бактериальных липополисахаридов, для ее активации практически не требуются ионы Ca^{2+} [7]. NO-синтазы осуществляют

присоединение молекулярного кислорода к атому азота из терминальной гуанидиновой группы L-аргинина. В этой ферментной реакции участвует ряд вспомогательных факторов, включая никотиновые и флавиновые коферменты, тетрагидробиоптерин, ионы кальция, кальмодулин. NO образуется в организме при восстановлении неорганических нитратов и нитритов. Проникая из эндотелиальных клеток в гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки, он активирует гем-содержащий фермент – растворимую гуанилатциклазу, в результате в ГМК повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижается концентрация Ca^{2+} и происходит расслабление сосудов [5]. Период полураспада для оксида азота исчисляется несколькими секундами в условиях *in vitro* и сотыми долями секунды *in vivo*.

Ключевым звеном формирования эндотелиальной дисфункции (ЭД) считают снижение уровня биологически активного NO, продуцируемого сосудистым эндотелием, или снижение его биодоступности. Важнейшим звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита NO и ЭД при многих патологиях, в том числе и при сахарном диабете (СД), является дефицит концентрации L-аргинина, которая колеблется в зависимости от возраста и диеты. В норме концентрация этой аминокислоты составляет 45–150 мкмоль/л в сыворотке крови [18]. Количество проникающего в эндотелиальные клетки аргинина зависит от активности мембранно-связанной транспортной системы, активности аргиназы и других факторов. Повышение концентрации L-аргинина в эндотелиальных клетках сопровождается усиленным образованием промежуточного продукта метаболизма аргинина – N^G -гидрокси-L-аргинина, облегчающего процесс окисления аргинина NO-синтазой, а также тормозящего активность аргиназы [6,16,19]. С другой стороны, аргинин увеличивает секрецию инсулина [28, 30], повышает синтез NO, активность eNOS, вызывая эндотелийзависимую вазодилатацию. Поступление L-аргинина в ЭК подвержено негативному влиянию окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛНП) и лизофосфатидилхолина, продукта реакции, катализируемой фосфолипазой, ассоциированной с липопротеинами низкой плотности (ЛНП) [11, 21, 33]. ЛНП тормозят высвобождение NO эндотелиальными клетками и уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию [2, 1].

Второй причиной низкой биодоступности NO может быть повышенный уровень

в плазме крови ассиметричного диметиларгинина (АДМА), эндогенного конкурентного ингибитора eNOS, который препятствует нормальной продукции NO и может стать причиной развития дисфункции эндотелия и сосудистой инсулинорезистентности. Еще один механизм снижения продукции NO связан с повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК) и способностью NO взаимодействовать с ними. Это касается и сниженного уровня продукции NO при СД. [4]. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения (полиморфизм) eNOS-гена у больных эссенциальной артериальной гипертензией, а также снижение уровня экспрессии NO-синтазы и эндотелийзависимой вазодилатации у подростков с первичной артериальной гипертензией задолго до ее клинических проявлений [48].

Известно, что метаболизм L-аргинина в клетках протекает двумя путями [29]. L-аргинин посредством аргиназы гидролизует в орнитин и мочевины. Другой путь превращения L-аргинина в оксид азота и цитруллин катализируется NO-синтазой. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат – L-аргинин [44, 15, 17, 40, 46].

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышает таковую NO-синтазы [15]. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма [43, 32], локализуемая чаще в почках, простате, тонкой кишке. Ряд исследователей подтверждает связь повышенной активности аргиназы с развитием ЭД [42, 45, 32, 39]. Причина этого заключается в том, что аргиназа ингибирует eNOS, препятствуя, таким образом, продукции оксида азота. Снижение активности аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции. Таким образом, использование ингибиторов аргиназы для увеличения синтеза NO является одним из методических подходов предотвращения развития дисфункции эндотелия. Ингибиторы аргиназы – это вещества природного происхождения, механизм действия которых заключается в блокировании фермента аргиназы, а, следовательно, в нарушении превращения L-аргинина в орнитин и мочевины [41, 42]. Вследствие этого большее количество L-аргинина расщепляется под действием NO-синтазы с образованием оксида азота. Ингибиторы аргиназы могут быть селективными и неселективными. Представителем их является L-норвалин –

наименее изученный неселективный ингибитор аргиназы. По данным ряда современных авторов, повышение активности фермента цикла синтеза мочевины – аргиназы – наблюдается при многих патологиях, таких как СД, бронхиальная астма, гломерулонефриты, псориаз [34]. Рядом исследований установлено, что ингибирование этого энзима способствует увеличению продукции оксида азота и предотвращению дисфункциональных нарушений в эндотелии [35].

В единичных исследованиях продемонстрировано эндотелио- и кардиопротективное действие комбинации ингибитора аргиназы L-норвалина и донатора оксида азота L-аргинина, вводимого крысам внутривенно, на фоне модели ЭД. В исследованиях ряда авторов были выбраны две модели патологии для оценки влияния на эндотелий изучаемых веществ: гипергомоцистеин-индуцированная дисфункция эндотелия и L-NAME-индуцированная ЭД. L-NAME – аналог эндогенного ингибитора АДМА в организме подавляет выработку NO путем угнетения экспрессии фермента NOS-3. Дефицит оксида азота вызывает снижение эффектов эндотелийзависимых вазодилататоров и повышение вазоконстрикторных влияний, изменение системной и региональной гемодинамики, повышение артериального давления, нарушение функционального состояния миокарда, увеличение экспрессии адгезивных молекул эндотелия и другие изменения [3, 15, 38, 27]. В результате экспериментов с блокадой NO-синтазы с помощью L-NAME происходило развитие артериальной гипертензии. Кроме того, развивающийся дефицит оксида азота проявлялся увеличением коэффициента эндотелиальной дисфункции, снижением концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, гипертрофией миокарда, мышечной слоя сосудистой стенки. Однако при сравнительном анализе коэффициент эндотелиальной дисфункции у животных с гипергомоцистеин-индуцированной дисфункцией эндотелия был ниже, чем у животных с L-NAME-индуцированной патологией. Эти данные заставляют задуматься о более выраженном нарушении соотношения эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации при введении L-NAME, нежели при введении метионина.

Механизм действия L-норвалина объясняется его структурным подобием с орнитинном, который является одним из продуктов метаболизма цикла синтеза мочевины. Опосредованное действие L-норвалина на активность аргиназы связано с ингибированием орнитинтранскарбамоилазы, кото-

рая катализирует превращение орнитина в цитруллин в цикле синтеза мочевины [20]. В результате происходит избыточное накопление орнитина, который, в свою очередь, ингибирует аргиназу. Более того, L-норвалин повышает эндогенный синтез L-аргинина из цитруллина за счет ингибирования аргининосукцинатсинтазы, что приводит также к возрастанию продукции NO. Эндотелиопротективные эффекты L-норвалина обусловлены подавлением активности аргиназы, за счет чего происходит увеличение продукции главного вазодилатирующего медиатора эндотелия – оксида азота. Удалось выявить предотвращение повышенной адренореактивности и снижение миокардиального резерва на фоне повышения прироста сократимости миокарда при проведении гипоксической пробы. Кардиопротекция L-норвалином, по нашему мнению, может быть связана с повышением эндогенного синтеза L-аргинина за счет ингибирования активности аргининосукцинатсинтазы [25], а также накоплением L-аргинина в связи с ингибированием аргиназы. В свою очередь L-аргинин обладает рядом свойств, благотворно влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы: способствует деполяризации мембран клеток эндотелия и регулирует pH в этих клетках, а также pH крови, способствует нормализации реологических свойств крови, снижает формирование свободных радикалов и обеспечивает удаление их из клеток эндотелия [23, 24]. Морфологические исследования демонстрируют предотвращение под влиянием L-норвалина увеличения поперечного диаметра миокардиоцитов у животных с моделированием дисфункции эндотелия введением L-NAME. А при изучении биохимических параметров сыворотки крови определили увеличение концентрации стабильных метаболитов оксида азота при L-NAME- и гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции введением L-норвалина.

Комбинация L-норвалина и L-аргинина обладала кардиопротективным действием в обеих моделях дисфункции эндотелия. Сочетанное применение указанных веществ в более полном объеме предотвращало истощение миокардиального резерва при пробе на адренореактивность и нагрузку сопротивлением, а также развитие гипертрофии кардиомиоцитов. При монотерапии L-аргининном эндотелио- и кардиопротективные свойства значительно уступают сочетанному использованию L-аргинина и L-норвалина. Более ярко выраженные эффекты сочетанного применения L-аргинина и L-норвалина связаны с кумулятивными

возможностями данной комбинации, с увеличением концентрации субстрата синтеза NO и ингибированием фермента аргиназы, L-норвалин увеличивает доступность эндогенных запасов L-аргинина для NO-синтазы, а также повышает активность фермента NOS-3. Введение экзогенного L-аргинина повышает концентрацию субстрата для eNOS. В исследованиях в нашей лаборатории установлено, что под влиянием L-аргинина происходит повышение уровня экспрессии eNOS., тогда как L-NAME – снижает. L-аргинин проявляет антиоксидантные свойства, снижает интенсивность ПОЛ и стимулирует активность ферментов антиокислительной защиты клеток [4, 5]. Еще одним важным процессом, в определенной степени детерминирующим эффективность образования NO, является влияние окисленных ЛНП и лизофосфатидилолина (продукта реакции, катализируемой фосфолипазой и ассоциированной с ЛНП) на транспорт L-аргинина в ЭК. В связи с этим положением с целью выяснения роли ЛНП в нарушении биодоступности оксида азота мы определяли в другом варианте исследований показатели обмена холестерина (ХС): концентрацию общего ХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триацилглицеридов (ТАГ) и по формуле Фридвальда рассчитывали концентрацию ХС ЛНП. Анализ данных показал статистически достоверное повышение концентрации общего ХС ($p < 0,001$) в сыворотке крови у крыс с экспериментальным СД. Анализ распределения ХС в липопротеинах различной плотности показал снижение его уровня в ЛВП ($p < 0,001$) и значительное повышение в ЛНП ($p < 0,001$), т.е. в атерогенных ЛП-комплексах. Одновременно происходит повышение концентрации ТАГ ($p < 0,001$) [5, 6].

На фоне L-аргинина происходит повышение доступности субстрата для eNOS вследствие статистически достоверного снижения в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПН ($p < 0,001$), а также повышения ХС ЛВП ($p < 0,001$) [5]. Следовательно, в хронической стадии аллоксанового диабета имеет место гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия, способствующие повреждению эндотелия сосудов вследствие атерогенеза, что подтверждено нами морфологически. Более того, следует предположить, что в условиях повышенного содержания в крови реактивных форм кислорода, особенно радикала гидроксила OH^- как наиболее реакционноспособного, и вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида, происходит окислительная модификация ЛНП,

включая перекисление липидов, образование конъюгированных диенов, углеродную модификацию (аро β), а также энзиматическое превращение фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин фосфолипазой. Все эти изменения, вызываемые оЛНП, способствуют нарушению транспорта L-аргинина из сыворотки крови в ЭК и уменьшению образования оксида азота и его биодоступности. Для выяснения взаимосвязи между концентрацией NO и липопротеиновым спектром сыворотки крови мы провели корреляционный анализ. Данные показали наличие отрицательной связи между содержанием NO и концентрацией ЛНП ($r = -0,68$). Эти результаты созвучны с литературными данными, свидетельствующими о торможении оЛНП высвобождения NO ЭК, что способствует уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации [8]. Анализ данных микроциркуляции на фоне L-аргинина показал увеличение исходно сниженной средней и систолической скоростей кровотока, уменьшение повышенных упруго-эластических свойств сосудов микроциркуляторного русла – RI. Эти функциональные изменения являются следствием нарушенного метаболизма NO и интенсивности образования метаболитов ПОЛ, влияющих на проницаемость и тонус сосудов, угнетая эндотелийзависимую вазодилатацию, что подтверждается данными литературы [4, 5]. В противоположность этому на фоне L-NAME отмечалось нарушение микроциркуляторной гемодинамики, снижение средней и систолической скоростей кровотока и повышение периферического сосудистого сопротивления. Этому способствовало снижение концентрации NOx в сыворотке крови.

Таким образом, несмотря на достижения современной медико-биологической науки, проблема ранней диагностики специфических микроангиопатий на фоне развившейся дисфункции эндотелия сосудов и их патогенетически медикаментозная коррекция остается до конца не изученной. Выявление прогностических маркеров развития сосудистых осложнений при различных заболеваниях, в том числе и при сахарном диабете, выявление групп риска, применение различных методологических подходов к их профилактике и лечению остается в настоящее время актуальным.

Список литературы

1. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошников, В.Д. Немцова // Укр. Терапевт. журн. – 2003. – № 1. – С. 14–21.

2. Голиков П.П. Динамика оксида азота (NOx) и других факторов окислительного стресса в прецеребральных сосудах до и после каротидной эндартерэктомии / П.П. Голиков, В.Л. Леманов, В.В. Ахметов и др. // Регионар. кровообращ. и микроцирк. – 2003. – № 4. – С. 28–33.
3. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
4. Дзугков С.Г. Влияние конзима Q10, афобазола и L-карнитина и их комбинации с L-аргинином на эндотелиальную функцию у крыс с ЭСД / С.Г. Дзугков, Ф.С. Дзугкова, Н.Г. Гуманова, В.А. Метельская // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 11. – С. 49–53.
5. Дзугков С.Г. Влияние L-аргинина на показатели функции эндотелия при сахарном диабете в эксперименте / С.Г. Дзугков, Д.М. Никулина, И.В. Можаяева // 9-ая международная научно-практическая конференция «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения». (Астрахань, 6–8 мая 2013 г.). – 2013. – С. 83–84.
6. Корокин М.В. Влияние L-аргинина, витамина B6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, О.С. Полянская, В.А. Рагулина, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152. – № 7. – С. 77–79.
7. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообращ. та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
8. Ланкин В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2004. – Т.44. – № 2. – С. 72–81.
9. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца, и сосудов // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 87–95.
10. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиолог, наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 9–65.
11. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – № 4. – С. 59.
12. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // Consilium medicum: Системные гипертен. (прил.). – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 31–38.
13. Тюренков И.Н. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков // Эксперим. и клин. фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 49–51.
14. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88–90.
15. Barbato J.E., Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease // J. Vase. Surg – 2004. – Vol. 40. – P. 187–193.
16. Berkowitz D.E., White R., Li D., et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation*. – 2003. – 108. – P. 2000–6.
17. Boger R.N., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1842–1847.
18. Boger R.H., Bode-Boger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2001. – Vol.41. – P. 79–99.
19. Brodiak I.V., Sybirna N.O. Peculiarities of L-arginine metabolism in the blood leukocytes in experimental diabetes mellitus // *Fiziol Zh*. – 2008. – № 54(1). – P. 63–68.
20. Chiu J.J., Usami S., Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: Pathologic implications for atherosclerosis // *Ann. Med*. – 2008. – Vol. 18. – P. 1–10.
21. Cooke J.P., Losordo D.W. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation*. 2002. – № 105. – P. 2133–2138.
22. Costanzo D.L., Ilies M., Thorn K.J., Christianson D.W. Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues // *Arch. Biochem. Biophys*. – 2010. – № 496 (2). – P. 101–108.
23. Costanzo L.D., Sabio G., Mora A. et al. Crystal structure of human arginase I at 1.29-Å resolution and exploration of inhibition in the immune response // *PNAS*. – 2005. – Vol.102. – № 37. – P. 13058–13063.
24. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2007. – Vol. 34(9). – P. 906–911.
25. Fike C.D., Kaplowitz M.R., Rehorst-Paea L.A. et al. L-arginine increases nitric oxide production in isolated lungs of chronically hypoxic newborn pigs // *J. Appl. Physiol*. – 2000. – Vol. 88. – № 5. – P.1797–1803.
26. Forstermann U., Boissle J.-P., Kleinert H. Expressional control of the «constitutive» isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III) // *FASEB J*. – 1998. – № 12. – P. 773–90.
27. Ghisi G.L., Durieux A., Pinho R., Benetti H. Physical exercise and endothelial dysfunction // *Arg. Bras. Cardiol*. – 2010. – Vol. 95. – № 5. – P. 130–137.
28. Giraldele C.M., Zappellini A., Muscara M.N. et al. Effect of L-arginine analogues on rat hind paw oedema and mast cell activation in vitro // *Eur J Pharmacol*. – 1994. – № 257. – P. 87–93.
29. Gronros J., Jung C., Lundberg J.O. Arginase inhibition restores in vivo coronary microvascular function in type 2 diabetic rats. // *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2011. – Vol. 300. – № 4. – P. 1174–1181.
30. Guiliano D., Marfella R., Verazzo G. et al. The vascular effects of L-arginine in humans: the role of endogenous insulin // *J Clin Invest*. – 1997. – № 99. – P. 433–438.
31. Herman A.G., Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis // *Eur. Heart. J*. – 2005. – Vol. 26(19). – P. 1945–1955.
32. Huynh N.N., Harris E.E., Chin-Dusting J.F., Andrews K.L. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat isolated aorta and mesenteric arteries // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – № 156. – P. 84–93.
33. Jay M.T., Chirico S., Siow R.C., et al. Modulation of vascular tone by low density lipoproteins: effects on L-arginine transport and nitric oxide synthesis // *Exp Physiol*. – 1997. – № 82. – P. 349–60.
34. Jeyabalan G., Klune J.R., Nakao A. et al. Arginase blockade protects against hepatic damage in warm ischemia-reperfusion, Nitric Oxide. – 2008. – Vol.19. – P. 29–35.
35. Johnson F.K., Johnson R.A., Peyton K.J., Durante W.. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension // *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiology*. – 2005. – Vol. 288. – P. 1057–1062.
36. Jung C., Gonon A.T., Sjoquist P.O. et al. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol.85(1). – P. 147–154.
37. Kielstein J.T., Imprim B., Simmel S., et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans // *J. C. Circulation*. – 2004 – Vol. 109. – P. 172–177.
38. Kim J.H., Bugaj L.J., Oh Y.J. et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and

vascular stiffness in old rats // *J Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107(4). – P. 1249–1257.

39. Luiking Y.C., Engelen M.P., Deutz N.E. Regulation of nitric oxide production in health and disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2010. – Vol. 13(1). – P. 97–104.

40. Maarsingh H., Zuidhof A.B., Bos I.S. et al. Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation // *Am J Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178(6). – P. 565–573.

41. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential // *Cardiovascular research.* – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.

42. Miller A.L. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals // *Altern. Med. Rev.* – 2006. – Vol. 11(1). – P. 23–29.

43. Morris C.R., Morris S.M., Hagaret Jr., W. et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – № 1. – P. 63–69.

44. Nigris F., Lerman L.O., Ignarro S.W. et al. Beneficial effect of antioxidants and L-arginine on oxidant-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100. – P. 1420–1425.

45. Rabelink T.J., Luscher T.F. Endothelial nitric oxide synthase host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscl. Throm., and Vascular Biology.* – 2006. – Vol. 26. – P. 267–271.

46. Santhanam L., Christianson D.W., Nyhan D., Berkowitz D. E Arginase and vascular aging // *J Appl. Physiology.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1632–1642.

47. Simon, A., Castro A., Kaski J.C. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness, A. Simon // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 2117.

48. Taddei S, Virdis A, Matter P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1296–1303.

49. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelium, aging, and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – № 1. – P. 84–89.

References

1. Babak O.Ya, Shaposhnikov Yu.N., Nemtsova V.D. Arterial'naya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn' serdtsa – endotelial'naya disfunktsiya: sovremennoe sostoyanie voprosa, *Ukr. Terapevt.zhurn.* 2003. no 1. pp. 14–21.

2. Golikov P.P., Lemenev V.L., Akhmetov V.V. i dr., Regionar. krovoobrashch. i mikrotsirk. 2003. no 4. pp. 28–33.

3. Golovchenko Yu.I., Treshchinskaya M. A. Obzor sovremennykh predstavleniy ob endotelial'noy disfunktsii, *Consilium medicum Ukraina.* 2008. no 11. pp. 38–40.

4. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Gumanova N.G., Metel'skaya V.A. Vliyanie konzima Q10, afobazola i L- karnitina i ikh kombinatsii s L- argininom na endotelial'nyu funktsiyu u krys s ESD, *Voprosy biologicheskoy meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2012. no11. pp. 49–53.

5. Dzugkoev S.G., Nikulina D.M., Mozhaeva I.V. Vliyanie L-arginina na pokazateli funktsii endoteliya pri sakharnom diabete v eksperimente, 9-aya mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Dostizheniya fundamental'nykh nauk i vozmozhnosti translyatsionnoy meditsiny v reshenii aktual'nykh problem prakticheskogo zdravookhraneniya». (Astrakhan', 6-8 maya 2013g). 2013. pp. 83–84.

6. Korokin M.V., Pokrovskiy M.V., Novikov O.O., Gureev V.V., Denisuk T.A., Korokina L.V., Polyanskaya O.S., Ragulina V.A., Pokrovskaya T.G., Danilenko L.M., Belous A.S.. Vliyanie L-arginina, vitamina V6 i folievoy kisloty na pokazateli endotelial'noy disfunktsii i mikrotsirkulyatsii v platsente pri modelirovani L-NAME-indutsirovannogo defitsita oksida azota, *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011. Vol.152. no 7. pp. 77–79.

7. Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu. Endotelial'naya disfunktsiya, Krovoobig ta gemostaz. 2003. no 2. pp. 4–15.

8. Lankin V.Z., Tikhadze A.K., Belenkov Yu.N. Antioksidanty v kompleksnoy terapii ateroskleroza: pro et contra, *Kardiologiya.* 2004. Vol.44. no 2. pp. 72–81.

9. Markov Kh.M. L-arginin — oksid azota v terapii bolezney serdtsa, i sosudov, *Kardiologiya.* 2005. Vol. 45. no 6. pp. 87–95.

10. Markov Kh.M. Oksid azota i serdechno-sosudistaya sistema, *Uspekhi fiziolog. nauk,* 2001, Vol. 32. no 3. pp. 9–65.

11. Markov Kh.M. Oksidantnyy stress i disfunktsiya endoteliya, *Patol. fiziologiya i eksperim. Terapiya.* 2005. no 4. pp. 59.

12. Nebieridze D.V. Klinicheskoe znachenie disfunktsii endoteliya pri arterial'noy gipertonii, *Consilium medicum: Sistemye giperten. (pril.)* 2005. Vol. 7. no 1. pp. 31–38.

13. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V. Metodicheskiy podkhod k otsenke endotelial'noy disfunktsii v eksperimente, *Eksperim. i klin. Farmakologiya.* 2008. Vol.71. no 1. pp. 49–51.

14. Shestakova M.V. Disfunktsiya endoteliya prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma, *Rus. med. Zhurn.* 2001. Vol. 9. no 2. pp. 88–90.

15. Barbato J.E. Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease *J. Vase. Surg.* 2004. Vol. 40. pp. 187–193.

16. Berkowitz D.E., White R., Li D., et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation.* 2003. Vol.108. pp. 2000–6.

17. Boger R.N., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998. Vol. 98. pp. 1842–1847.

18. Boger R.H., Bode-Boger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001. 41. pp. 79–99.

19. Brodiak I.V., Sybirna N.O. Peculiarities of L-arginine metabolism in the blood leukocytes in experimental diabetes mellitus. *Fiziol Zh.* 2008. no. 54(1). pp. 63–68.

20. Chiu J.J., Usami S., Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: Pathologic implications for atherosclerosis. *Ann. Med.* 2008. Vol.18. pp. 1–10.

21. Cooke J.P. Losordo D.W. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation.* 2002. no.105. pp. 2133–2138.

22. Costanzo D.L., Ilies M., Thorn K.J., Christianson D.W. Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2010, no 496 (2), pp. 101–108.

23. Costanzo L.D., Sabio G., Mora A. et al. Crystal structure of human arginase I at 1.29-A resolution and exploration of inhibition in the immune response. *PNAS.* 2005. Vol. 102. no.37. pp. 13058–13063.

24. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2007. Vol. 34(9). pp. 906–911.

25. Fike C.D., Kaplowitz M.R., Rehorst-Paea L.A. et al. L-arginine increases nitric oxide production in isolated lungs of chronically hypoxic newborn pigs, *J. Appl. Physiol.* 2000. Vol. 88. no.5. pp. 1797–1803.

26. Forstermann U, Boisse J-P, Kleinert H. Expressional control of the «constitutive» isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J.* 1998. no.12. pp. 773–90.

27. Ghisi G.L., Durieux A., Pinho R., Benetti H. Physical exercise and endothelial dysfunction, *Arg. Bras. Cardiol.* 2010. Vol. 95. no. 5. pp. 130–137.

28. Giraldele C.M., Zappellini A., Muscara M.N. et al. Effect of L-arginine analogues on rat hind paw oedema and mast cell activation in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1994. no. 257. pp. 87–93.

29. Gronros J., Jung C., Lundberg J.O. Arginase inhibition restores in vivo coronary microvascular function in type 2

- diabetic rats, *Am J Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. Vol. 300. no.4. pp. 1174–1181.
30. Guiliano D., Marfella R., Verazzo G. et al. The vascular effects of L-arginine in humans: the role of endogenous insulin. *J Clin Invest.* 1997. no.99. pp. 433–438.
31. Herman A.G., Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis, *Eur. Heart. J.* 2005. Vol. 26(19). pp. 1945–1955.
32. Huynh N.N., Harris E.E., Chin-Dusting J.F., Andrews K.L. The vascular effects of different arginase inhibitors in rat isolated aorta and mesenteric arteries, *British Journal of Pharmacology.* 2009. no.156. pp. 84–93.
33. Jay M.T., Chirico S., Siow R.C., et al. Modulation of vascular tone by low density lipoproteins: effects on L-arginine transport and nitric oxide synthesis. *Exp Physiol.* 1997. no.82. pp. 349–60.
34. Jeyabalan G., Klune J.R., Nakao A. et al. Arginase blockade protects against hepatic damage in warm ischemia-reperfusion, *Nitric Oxide.* 2008. Vol.19. pp. 29–35.
35. Johnson F.K., Johnson R.A., Peyton K.J., Durante W. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiology.* 2005. Vol. 288. pp.1057–1062.
36. Jung C., Gonon A.T., Sjoquist P.O. et al. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion, *Cardiovascular Research.* 2010. Vol.85(1). pp. 147–154.
37. Kielstein J.T., Impraime B., Simmel S., et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans, *J. C. Circulation.* 2004. Vol. 109. pp. 172–177.
38. Kim J.H., Bugaj L.J., Oh Y.J. et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats, *J Appl. Physiol.* 2009. Vol. 107(4). pp. 1249–1257.
39. Luiking Y.C., Engelen M.P., Deutz N.E. Regulation of nitric oxide production in health and disease, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. Vol.13(1). pp. 97–104.
40. Maarsingh H., Zuidhof A.B., Bos I.S. et al. Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 178(6). pp. 565–573.
41. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential, *Cardiovascular research.* 2002. Vol.55. pp. 205–260.
42. Miller A.L. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals, *Altern. Med. Rev.* 2006. Vol. 11(1). pp. 23–29.
43. Morris C.R., Morris S.M., Hagaret Jr., W. et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003. Vol. 168. no.1. pp. 63–69.
44. Nigris F., Lerman L.O., Ignarro S.W. et al. Beneficial effect of antioxidants and L-arginine on oxidant-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress, *PNAS.* 2003. Vol. 100. pp. 1420–1425.
45. Rabelink T.J., Luscher T.F. Endothelial nitric oxide synthase host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscl., Throm., and Vascular Biology.* 2006. Vol. 26. pp. 267–271.
46. Santhanam L., Christianson D.W., Nyhan D., Berkowitz D. E Arginase and vascular aging, *J Appl. Physiology.* 2008. Vol.105. pp. 1632–1642.
47. Simon A., Castro A., Kaski J.C. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness A. Simon, *Rev. Esp. Cardiol.* 2001. Vol. 54. p. 2117.
48. Taddei S, Virdis A, Matter P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996. Vol. 94. pp. 1296–1303.
49. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. et al. Endothelium, aging, and hypertension, *Curr. Hypertens. Rep.* 2006. Vol. 8. no.1. pp. 84–89.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии и патологии висцеральных систем, ФГБУН «Институт биомедицинских исследований» Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания, г. Владикавказ;

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.