

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ**  
**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ**  
**ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ**  
**КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**Проценко Оксана Володимирівна**

**УДК 616.12-008.331.1-085:577.112.34:612.25:612.397(043.3)**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ НА  
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ОЖИРІННЯМ**

**14.01.02 – внутрішні хвороби**

**Робота на здобуття кваліфікаційного ступеню магістра**

**Науковий керівник:**

**кандидат медичних наук,**

**доцент кафедри внутрішньої**

**медицини післядипломної освіти**

**Кириченко Наталія Миколаївна**

**Суми – 2017**

## **ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	6
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	
1.1. Сучасні погляди на проблему поєднанню гіпертонічної хвороби з ожирінням .....	8
1.2. Фізіологічна роль аргініну в організмі.....	12
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
2.1. Методи дослідження.....	25
2.1.1. Загальноклінічні методи дослідження.....	25
2.1.2. Лабораторні методи дослідження.....	26
2.1.3. Інструментальні методи дослідження.....	27
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	28
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ</b>	
3.1. Вплив прийому L-аргініну на систолічний артеріальний тиск та діастолічний артеріальний тиск .....	39
3.2. Показники ліпідного спектру крові у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням при прийомі L- аргініну.....	42
3.3. Зміна показників діастолічної функції лівого шлуночка на фоні прийому L- аргініну.....	46
ВИСНОВКИ.....	49
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	50
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	51

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія

АДМА – асиметричний диметиларгінін

АДФ – аденозину дифосфат

АЛАТ – аланінамінотрансфераза

АПФ – ангіотензин перетворювальний фермент

АСАТ – аспартатаамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДФЛШ – діастолічна функція лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕЗВД – ендотелій залежна вазодилатація

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗХС – загальний холестерин

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДТ – кінцево діастолічний тиск

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

Ож – ожиріння

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

РААС – ренін-ангіотензин альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – триацилгліцериди

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ФК – функціональний клас

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїди низької щільності

цГМФ – циклічний гуанозин монофосфат

ЦД – цукровий діабет

ЦІІ – церебральний ішемічний інсульт

ЧСС – частота серцевих скорочень

$E/A$  – співвідношення пікових швидкостей трансмітрального потоку

$IVPT$  – час ізвольюмічного розслаблення

$V_E, V_A$  - пікові швидкості трансмітрального потоку

## ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення належать до найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, але й в економічно розвинених країнах світу. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає її як «провідний глобальний ризик підвищення смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в усьому світі». За даними ВООЗ, підвищений артеріальний тиск (АТ) на сьогодні мають 1,5 млрд. людей, зокрема 30-45 % європейського населення [53]. Про масштабність проблеми свідчить і той факт, що у 2013 році Всесвітній день здоров'я був присвячений питанням профілактики, виявлення та лікування АГ і пройшов під девізом «Слідкуйте за своїм артеріальним тиском – скоротіть ризик розвитку інфаркту та інсульту». В Україні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, на АГ страждає майже 13 млн. осіб, причому у 20-30 % випадків АГ проходить на тлі ожиріння (Ож) [3, 8].

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним із найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин - вазоконстрикторів та вазодилататорів [2, 9]. Взаємодія ендогенних чинників вазоконстрикції (ендотелін, ангіотензин II, адреналін) з вазодилататорами (оксид азоту, простациклін, ендотеліальний фактор релаксації) забезпечує відповідний баланс вазомоторних реакцій, збереження нормального АТ та адекватний кровообіг [16, 28, 29]. Тривалий вплив таких факторів ризику, як АГ та дисліпідемія, пригнічує вазодилатуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу [15, 35]. Ендотеліальна дисфункція виникає також внаслідок інших причин, які випереджають виникнення АГ, супроводжують та обтяжують її перебіг.

**Мета дослідження:** вивчити вплив амінокислоти L-аргініну на перебіг ГХ в поєднанні з Ож, рівень АТ, ліпідний профіль, показники діастолічної функції лівого шлуночка (ДФЛШ).

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити вплив застосування L-аргініну на клінічні ознаки ГХ і Ож.
2. Проаналізувати вплив лікування основної терапії з додаванням L-аргініну на систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ).
3. Оцінити результати лікування основної терапії з додаванням L-аргініну на показники ліпідного профілю.
4. Проаналізувати вплив комплексної терапії з додаванням L-аргініну на показники ДФЛШ.

## РОЗДІЛ І: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Сучасні погляди на проблему поєднання гіпертонічної хвороби з ожирінням.

Ожиріння відіграє важливу роль у розвитку АГ, гіперліпідемії (ГЛП), цукрового діабету 2 типу. Окремо, кожний з цих станів і, тим більше їх поєднання, значно підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що було підкреслено у дослідженні PROCAM (Prospective Cardiovascular Munsterstudy) [16]. Ще в 1956 р J. Vaque дослідив взаємозв'язок між надлишковою масою тіла та характером розподілу жиру з розвитком АГ, цукрового діабету, атеросклерозу та подагри [33].

У багаточисленних дослідженнях було доведено взаємозв'язок між гіпертонічною хворобою (ГХ) та Ож [60]. Гетеборзьке епідеміологічне дослідження не тільки підтвердило роль Ож, як фактора ризику розвитку ССЗ, а й продемонструвало залежність його від типу Ож [91]. За даними епідеміологічних досліджень, співвідношення окружності талії до окружності стегон є важливим фактором розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) незалежно від величини ІМТ [67]. Крім цього, вісцеральне Ож, яке визначається за допомогою магнітно-резонансної томографії, сприяє розвитку ІХС навіть у людей з невеликою надлишковою вагою. Акумуляція вісцерального жиру є одним з головних чинників ризику як ССЗ, так і метаболічних порушень [73]. В останні роки стало очевидним, що патогенез ГХ в осіб з Ож і нормальною масою тіла може значно відрізнятися, тому і підходи до лікування цих хворих різні [6].

Жирові клітини відіграють важливу роль у розвитку ГХ. Сьогодні адипоцити розглядаються не просто як "інертні" клітини для зберігання енергії, а як клітини, які продукують різноманітні біологічно активні речовини – адипоцитокіни, частина з яких володіє пресорними і прозапальними ефектами [73].



Ще одним з важливих і досліджуваних механізмів ГХ є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), функціонування якої у хворих з Ож має цілий ряд особливостей [100]. РААС – одна з основних систем організму людини, що має першочергове значення в регуляції більшості фізіологічних і патофізіологічних станів: тонуусу судин і рівня АТ, ремоделювання судинної стінки і серцевого м'язу, механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших патологій [17]. РААС бере участь у процесах регуляції водно-сольового обміну, судинного тонуусу, артеріального тиску, скорочувальної здатності міокарда, ремоделювання судин і серця [48]. При Ож відбувається активація РААС, що призводить до збільшення обсягу рідини і затримки натрію, підвищенню вмісту альдостерону [54]. У 25 пацієнтів з Ож, що знаходяться на гіпокалорійній дієті з обмеженням вживання солі мало місце помірне зниження альдостерону і середнього АТ, при цьому ступінь зниження рівня середнього АТ, але не альдостерону, прямо корелював із зменшенням ваги. Втрата ваги супроводжується зниженням альдостерону, що є основою нормалізації АТ [23].

Відомо, що жирова тканина має власну РААС, яка відіграє важливу роль у її функціонуванні. Адипоцити здатні синтезувати всі компоненти РААС [51]. Отже, жирова тканина стає додатковим важливим джерелом синтезу ангіотензину II. В умовах розвитку вісцерального Ож мова йде не тільки про гіперпродукцію ангіотензину II за рахунок збільшення маси жирової тканини, але призводить до розвитку адіпозопатії і супроводжується різким збільшенням продукції ангіотензиногена кожною окремо взятою жировою клітиною [12, 96]. При гіпертрофії вісцеральних адипоцитів підвищується активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), що призводить до значного збільшення продукції ангіотензину II і реніну жировими клітинами [97].

Більшість хворих з надмірною масою тіла мають високий АТ. АГ більш ніж в 6 разів частіше зустрічається у осіб з Ож, ніж у худих. Ці дані були

отримані ще в 1978 році при проведенні скринінгового дослідження 1 млн американців [87]. Широкомасштабні дослідження (Second National Health and 302 Nutrition Examination Survey) показали, що серед американців з надмірною масою тіла у віці 20-75 років в 3 рази більше хворих з АГ, ніж серед осіб з нормальною масою тіла, більше того, наявність Ож є найбільшим ризиком виникнення АГ серед осіб молодого віку [93]. У одному з найбільших за кількістю залучених осіб, рандомізованому контрольованому дослідженні вивчався вплив Ож на розвиток АГ (Hypertension Control Program). Було встановлено, що 50% осіб середнього віку з надмірною масою тіла мають АГ [88].

Проспективне короткотривале дослідження різних вікових груп чоловіків встановило, що 2/3 випадків АГ пов'язано з підвищеною масою тіла [40].

За даними Фремінгемського дослідження, 78% чоловіків і 65% жінок з АГ мають ожиріння. Збільшення маси тіла на кожні 10 фунтів підвищує АТ на 4,5 мм рт.ст., а збільшення маси тіла на 5% провокує розвиток АГ протягом 4 років, причому цей ризик достатньо високий – 30% [57, 59].

У дослідженні Intersalt CrossSectional Survey виявлено, що ІМТ корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [52]. У дослідженні Swedish Obesity Study у 51% осіб з Ож була виявлена АГ [85]. Передбачається, що контроль маси тіла може елімінувати 48% АГ з популяції білих осіб і 28% АГ з популяції осіб з чорною шкірою [38].

Результати дослідження NHANES III представляють специфічні показники поширеності високого АТ в групах, що відрізняються за віком та ІМТ. Серед чоловіків розповсюдження високого АТ прогресивно збільшується з підвищенням ІМТ. Тенденція до вищої частоти АГ у міру підвищення ІМТ була схожою для білих, осіб чорної раси і мексикоамериканців обох статей. Після корекції на вік частота АГ була вищою у осіб чорної раси при будь-якому рівні ІМТ [38].

У Фінляндії проведене тривале, з 1982 по 1997 рік, дослідження співвідношення трендів АТ і Ож у нормотензивній та гіпертензивній популяції [64]. В ході спостереження встановлено, що 85% випадків АГ визначається у осіб з індексом маси тіла (ІМТ) більше 25 кг/м<sup>2</sup>. У дослідженні Augsburg Monica Survey відмічено, що поширення АГ у осіб середнього віку без Ож склало 19%, а у осіб з ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> частота АГ збільшувалася до 55%, незалежно від статі і віку [95].

При оцінці взаємовідношень окружності талії (ОТ), АТ і рівня інсуліну в популяції м. Квебек (Канада) встановлений вищий рівень АТ у осіб з абдомінальним типом ожиріння, порівняно з особами з периферичним типом розподілу жирової тканини [78]. Збільшення маси тіла – це потенційний чинник ризику для подальшого розвитку АГ.

Епідеміологічні дослідження встановили чітку і високу кореляцію між Ож і АГ. Дані дослідження NHANES показали значний і лінійний взаємозв'язок між ІМТ, САТ, ДАТ і пульсовим тиском в американській популяції. Виявлено підвищення САТ на 1 мм рт.ст. при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м<sup>2</sup> у чоловіків і 1,25 кг/м<sup>2</sup> у жінок, а також при збільшенні ОТ на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок [62].

У дослідженні Nurses' Health Study, яке включало 80000 жінок, встановлено, що збільшення ваги на 5 кг після 18 років асоціюється з 60% відносним ризиком розвитку АГ, порівняно з тими жінками, які додали 2 кг і менше. У жінок, маса тіла яких збільшилася на 10 кг і більше, ризик АГ підвищується в 2,2 рази [72]. Подібна тенденція спостерігається і в інших популяціях дорослих [98].

Вивчення взаємозв'язку між Ож і смертністю у 115 195 жінок у віці від 30 до 55 років, без ССЗ, проводилося протягом 16 років в "Дослідженні здоров'я медичних сестер (The Nurses Health Study)" [72]. Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні були всі випадки смерті. Вторинними кінцевими точками були: смерть від ІХС, поява ССЗ і раку. Виявлена тенденція до більш високої

смертності від ІХС та інших ССЗ серед жінок з середньою масою тіла і невеликим її надлишком. Найменша смертність спостерігалася серед жінок, що мали масу тіла хоча б на 15% менше, ніж середня маса тіла жінки аналогічного віку в США. Жінки, які ніколи не курили і мали ІМТ більше 32 кг /м<sup>2</sup>., мали вищий ризик смерті від ССЗ [72].

У дорослих американців проведено проспективне дослідження з вивчення взаємозв'язку ІМТ і смертності. Доведений взаємозв'язок ІМТ зі збільшенням смертей внаслідок ССЗ, онкологічних захворювань та інших причин, причому він підвищувався у всьому діапазоні від помірної до значної міри ожиріння у чоловіків і жінок усіх вікових груп [92].

## **1.2. Фізіологічна роль L-аргініну в організмі.**

Аргінін — умовно незамінна амінокислота, вперше виділений в 1886 р. E. Schulze і Steiger E., а структура його встановлена E. Schulze і E. Winterstein в 1897 р. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 гр. Фізіологічна потреба тканин і органів більшості ссавців у аргініні задовольняється його ендogenousним синтезом та/або надходженням з їжею, проте для молодих і дорослих осіб в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною. Аргінін є необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу оксиду азоту(NO) - найпотужнішого вазодилатуючого фактору [18].

Надійшовши з їжею L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику і транспортується в печінку, де утилізується за допомогою орнітинового циклу. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася у печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендogenousного аргініну є

обмін білка в організмі, однак ендогенний синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу у здорових дорослих людей [19].

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферментів NO-синтаз (NO-synthase — NOS), другим продуктом реакції є L - цитрулін. NOS — єдиний відомий на даний момент фермент, що використовується в цьому процесі одночасно 5 кофакторів/простетичних груп (флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетрагідробіоптерин і кальцій/кальмодулін), являючись одним з найбільш регульованих у природі ферментів [41].

Існує кілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені — нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III) і макрофагальна (iNOS, NOS II), eNOS і nNOS постійно присутні у відповідних клітинах. В серцево - судинній системі eNOS в основному утворюється ендотеліоцитами. Її продукція підтримується біохімічними стимулами, такими як ацетилхолін і брадикінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напруженою зсуву. Активність eNOS безпосередньо корелює з концентрацією внутрішньоклітинного кальцію. eNOS відводиться провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, який асоціюють з реалізацією механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції і підтриманням судинного гомеостазу, фізіологічної регуляції АТ. Крім того, eNOS виявлена і в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах [1].

NOS в судинній мережі присутня не тільки в макрофагах, але й у лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів або фібробластах, активуючись під впливом бактеріальних ендотоксинів і запальних цитокінів (таких як фактор некрозу пухлини -  $\alpha$  та інтерлейкіни). Активація iNOS не залежить від кальцію, викликаючи синтез NO у високих концентраціях (до 1000 разів вище в порівнянні з eNOS). У свою чергу, nNOS синтезує NO у фізіологічній кількості у головному мозку і периферичній

нервовій системі, наприклад у неадренергічних нехолінергічних автономних нервових волокнах [26].

NO володіє широким спектром біорегуляторної дії. Молекула NO є однією з найбільш дрібних відомих молекул — біологічних месенджерів. Завдяки хімічній простоті, ефекти NO можуть регулюватися виключно його концентрацією і стабільністю. NO легко проникає крізь мембрани клітин, не маючи потреби в каналах або рецепторах. Ініційований NO сигнальний період досить короткий, оскільки NO швидко окислюється з переходом в нітриту і нітрати. Ось чому біологічні ефекти NO обмежені місцем його знаходження. Мішенню для NO в більшості випадків є гемова частина розчинної гуанілатциклази. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізіологічних ефектів NO. Проте, на сьогодні, відомі й інші фізіологічні ефекти NO, незалежні від активації гуанілатциклази або навіть NOS, включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів та інших біомолекул. Іншими можливими мішенями для NO є розчинна аденозиндифосфат (АДФ)-рибозилуючий фермент і фактори транскрипції, через які NO може безпосередньо впливати на транскрипцію генів і трансляцію іРНК [30].

Мішені впливу NO залежать від навколишніх умов і кількості виробленого NO. Місцевий рівень NO детермінований балансом між інтенсивністю його синтезу або інактивації. Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист) і контролю нейрональних функцій (передача сигналу в неадренергічних нехолінергічних нейронах, синаптична пластичність центральної нервової системи, осциляторна активність нейрональної мережі, нейропротекція) [83]. Роль NO у підтриманні судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регулювання оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [21]. NO також

відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) тканинного фактора і вивільнення хемокінів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотоксичний фактор-1). До того ж, NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект[4].

Оксид азоту — це потужний периферичний вазодилататор. За відкриття ролі NO, як сигнальної молекули в серцево-судинній системі R. Furchgott, L. Ignarro і F. Murad в 1998 р. була присуджена Нобелівська премія в області медицини і фізіології [10].

Утворившись в судинному ендотелії, NO зв'язується з трьохвалентним залізом гема цитохром-С-оксидази в мітохондріях, регулюючи певні транскрипційні фактори, наприклад індукований гіпоксією фактор-1 (hypoxia-inducible factor-1 — HIF-1), або швидко дифундує в кров. В просвіті судини NO швидко поглинається еритроцитами, вступаючи в реакцію з двовалентним залізом гемової частини оксигемоглобіну з формуванням метгемоглобіну і NO<sub>3</sub>. NO також дифундує в клітини гладких м'язів судин, прилеглі до ендотелію, де модулює активність гемскладаючої гуанілатциклази. Цей фермент дефосфорилує гуанозинтрифосфат з утворенням цГМФ, який у свою чергу активує K<sup>+</sup>-канали і пригнічує вхід іонів кальцію в клітини гладких м'язів шляхом пригнічення кальцієвих каналів, а також активує протеїнкіназу, фосфорилує легкі ланцюги міозину і білки саркоплазматичного ретикулуму, сприяючи секвестрації [44].

Результатом чого є розслаблення клітин гладких м'язів, що регулюють, таким чином, діаметр судини згідно з тканинною потребою — процес ендотелійзалежної вазодилатації (ЄЗВД). NO, вивільнений від донаторів, діє таким же чином, як і той, що ендогенно продукується. Здатність судинних

гладком'язових клітин утилізувати NO, отриманий екзогенно, називається ендотелійнезалежною вазодилатацією [11].

Хоча внутрішньоклітинна концентрація L - аргініну значно вища в порівнянні з плазмою крові або позаклітинною рідиною, доведено, що позаклітинний L - аргінін може швидко захоплюватися ендотеліальними клітинами для синтезу NO [49]. При низьких концентраціях у плазмі крові L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію; при середньому рівні концентрації може мати прямий вазодилатаційний ефект внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту; високі рівні L - аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію [14].

За сучасними уявленнями, ендотелій — не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню серця і судин, а дифузно розсіяний по всім тканинам активний ендокринний орган, найбільший в організмі (у тілі людини середньої маси тіла міститься близько одного трильйону ендотеліоцитів — 1,8 кг), здатний до безперервної продукції біологічно активних речовин [25]. Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ці речовини грають важливу роль в організмі, відповідаючи за регуляцію тону судин (секреція вазоактивних медіаторів), підтримання їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації), збереження гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів); беруть участь у процесах місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів) [27]. Основними факторами, що активізують ендотеліальні клітини, є механічний вплив потоку крові та напруження судинної стінки; тромбоцитарні фактори (серотонін, АДФ, тромбін); циркулюючі та/або «внутрішньосудинні» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, ангіотензин II, аденозин, гістамін); гіпоксія. В нормі у відповідь на стимуляцію ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення



гладком'язових клітин судинної стінки [39]. Для нормального функціонуючого ендотелію характерно збалансоване утворення судинозвужувальних (ендотелін-1, тромбоксан А2, простагландин Н2) і судинорозширювальних (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простациклін, натрійуретичний пептид С-типу та ін.) субстанцій [46].

Найбільш вираженою судиннорозширюючою здатністю володіє NO. NO як ендотеліальний фактор розслаблення був відкритий в 1980 р. ,так R. F. Furchgott і J. V. Zawadzki показали, що дія більшості речовин, що впливають на тонус судин, опосередковується виділенням NO з ендотелію. NO присутній в усіх ендотеліальних клітинах незалежно від розміру і функції судин [55]. У нормально функціонуючому ендотелії низький рівень NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин в стані дилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію по відношенню до формених елементів крові [89]. При дії різних пошкоджуючих факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імуннокомплексних тощо) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних чинників зберігається або збільшується, тобто формується стан, обумовлений як ендотеліальна дисфункція (ЕД) [56].

У розвитку та прогресуванні захворювань судин ключовим моментом є регуляція NOS і біодоступність субстратів або кофакторів [79].

Місцева доступність L - аргініну в якості субстрату для NOS може бути знижена внаслідок активності аргінази,що утилізує L - аргінін для виробництва сечовини та орнітину і,таким чином, конкуруючої з NOS за доступність субстрату. Різні дослідження свідчать, що індукція або активація аргінази I або аргінази II веде до порушення продукції NO і, як наслідок, до ЕД [86]. Акумуляція при різних патологічних станах ендогенного інгібітору NOS асиметричного диметиларгініну (asymmetric dimethylarginine — АДМА) також порушує утворення NO. Встановлено зв'язок між підвищеним рівнем АДМА і ССЗ. Підвищений рівень АДМА спостерігається у пацієнтів з

гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією; резистентністю до інсуліну, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, нирковою недостатністю і кардіальним синдромом Х [47]. Посилення синтезу NO в організмі при екзогенному введенні аргініну, відоме як "аргініновий парадокс", здійснюється за наявності в клітинах певних концентрацій вільного ADMA, який в умовах *in vivo* конкурує з аргініном на рівні транспортера Y + i / або NOS синтази [34]. При високому рівні ADMA відбувається пригнічення eNOS, а введення L- аргініну відновлює її активність, нормалізує функцію ендотелію і судинний тонус [70].

Порушення синтезу або функціонування NO в судинній системі — важливий патогенетичний фактор таких захворювань, як АГ, атеросклероз, діабетична ангіопатія [50]. Ускладненнями, пов'язаними з дефіцитом цього з'єднання, також є гострий інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, атеротромбоз, тромботична мікроангіопатія, тромбоемболічні цереброваскулярні захворювання, пре еклампсія [42].

ЕД розглядається в даний час в якості основного механізму формування АГ. У хворих з АГ порушення NO-залежного розслаблення артерій може бути обумовлено декількома механізмами: зниженням продукції NO, прискоренням його деградації і зміною цитоархитектоніки судин. Найбільше значення в зниженні ЄЗВД надають внутрішньоклітинному оксидативному стресу — вільнорадикальному окисленню, що різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами. Високий ризик виникнення церебральних ускладнень у хворих з АГ пов'язують саме з формуванням ЕД, що перешкоджає адекватній регуляції мозкового кровотоку. Порушення ауторегуляції церебральної перфузії є предиктором розвитку енцефалопатії і транзиторних ішемічних атак (ТІА) [36]. У хворих в гострому періоді церебрального ішемічного інсульту (ЦІІ) відбувається зниження рівня NO<sub>2</sub> — стабільного метаболіту NO, що свідчить про участь ендотеліозалежних механізмів у патогенезі ЦІІ. Порушення судиннорухової функції ендотелію прогресує при підвищенні клінічної тяжкості стану хворих ЦІІ [76]. У пацієнтів з ІХС однією з головних причин

зменшення ЄЗВД є гіперхолестеринемія, оскільки прискорює апоптоз ендотеліоцитів і знижує синтез NO в ендотелії [99].

Посилення продукції та вивільнення NO, викликане L-аргініном, може діяти як антиоксидант і сприяти покращенню ендотеліальної функції у пацієнтів з гіперхолестеринемією. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів у віці  $57 \pm 10$  років з гіперхолестеринемією та порушенням дилатації артерій, обумовленої кровотоком (flow-mediated dilation — FMD), встановили позитивні зміни ЄЗВД при пероральному прийомі 6-21 гр/ добу L - аргініну. Вазодилаторна функція ендотелію покращилася майже у двічі [37]. При проведенні дослідження у 17 чоловіків (середній вік — 41,7 року) з гіперхолестеринемією після інфузії протягом 1 год 30 гр L - аргініну виявлено збільшення дилатації артерій, обумовленої кровотоком (з  $3,92 \pm 0,58$  до  $7,27 \pm 0,53\%$ ;  $p < 0,01$ ) і зниження концентрації маркерів ліпідної пероксидації — речовин, що реагує з тіобарбітуровою кислотою (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) ( $7,74 \pm 0,46$  до  $5,71 \pm 0,35$  нмоль/мл;  $p < 0,01$ ). Пероральний прийом 12 гр/ добу L - аргініну протягом 3 тижнів сприяв зниженню діастолічного АТ (ДАТ) на 1,9 мм рт. ст., рівня гомоцистеїну в плазмі крові на 2 мкмоль/ л і збільшенню періоду напруги шлуночків на 3,4 мс [84]. Застосування 1,5 гр L - аргініну з симвастатином у дозі 20 мг/добу у пацієнтів з гіперхолестеринемією сприяло значному зниженню рівня тригліцеридів у порівнянні з групою, які брали тільки симвастатин (на  $140,5 \pm 149,2$  і на  $56,1 \pm 85$  мг/дл відповідно;  $p = 0,048$ ) [31].

Окислений холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) підвищує експресію аргінази і знижує рівень eNOS в ендотеліоцитах, призводячи до зменшення продукції NO. Поліпшення ендотеліальної функції та зниження окислення ЛПНЩ у пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі перорального прийому 10 гр/ добу L - аргініну протягом 4 тижнів [94]. (W. H. Yin та співавтори ,2005). Призвело до збільшення мінімального діаметра просвіту судин у стенозованому сегменті на  $24 \pm 3\%$  [43]. У рандомізованому перехресному дослідженні за

участі 42 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги I–II функціонального класу (ФК) встановлено істотне поліпшення ендотеліальної функції на 3%, переносимість фізичного навантаження і зниження агрегації тромбоцитів, зниження ФК стенокардії, систолічного АТ (САТ) у спокої, поліпшення якості життя [82].

Встановлено, аргінін спричиняє NO залежну вазодилатацію як у здорових пацієнтів, так і при атеросклеротичному ураженні судин, що підтверджено у цілій низці досліджень [58, 68].

Цікаво, що L-аргінін не знижує рівень холестерину в крові, але в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин. Тому дію L - аргініну можна вважати доповнюючою до дії препаратів, що знижують холестерин, при яких процес утворення бляшок сповільнюється [22]. Присутність L-аргініну даний процес нівелює, а в поєднанні з "омолодженням" судин, робить L-аргінін провідним компонентом, що запобігає старінню судин, що зумовлює покази до його застосування при атеросклерозі судин серця і головного мозку, а саме при ІХС, після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Це підтверджується клінічними методами визначення реактивності судин, тестуванням функцій ендотелію судин, УЗД-тестів з манжетою, медикаментозними тестами [20]. Доведено також і те, що L-аргінін не тільки запобігає старінню ендотелію судин, але і володіє абсолютно унікальною властивістю - сприяє зворотному розвитку патологічних процесів у вже уражених судинах [7]. При цукровому діабеті зберігаються всі позитивні аспекти впливу на судини, і додається стимуляторний ефект на ліберацію гормону росту і вироблення інсуліну, що сприяє нормалізації рівня цукру в крові. Отримано переконливі дані про перспективність використання аргініну в комплексній терапії діабетичної ангіопатії [30].

Аргінін застосовують при міокардіопатіях. Крім позитивного впливу на кровообіг у міокарді, аргінін сприяє зниженню активності катепсинів L і H та

чинить стабілізуючий вплив на лізосомальні мембрани клітин серцевого м'яза [7, 24].

Встановлено, що синтез NO знижений при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень, що зумовлює спазм гладкої мускулатури бронхів. Тому аргінін, як екзогенний донатор NO, застосовується при хронічних обструктивних захворюваннях легень [64].

При гіпертензії в малому колі кровообігу NO сприяє релаксації судин та зняттю спазму, що може мати застосування при легеневій артеріальній гіпертензії(ЛГ), асоційованій з ураженням лівих відділів серця, захворюваннями легень і / або гіпоксією, хронічній посттромбоемболічній ЛГ та при ЛГ з невідомими і / або багатофакторним механізмом розвитку. Клінічні дослідження встановили покращення деяких параметрів ендотеліальної функції, морфофункціонального стану правого шлуночка і тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів вказаних груп [18].

При введенні L-аргініну настає нормалізація кровообігу в нирках, що при нирковій гіпертензії приводить до підвищення діурезу та екскреції натрію. Позитивні ефекти L-аргініну було зареєстровано в декількох моделях хронічного захворювання нирок, включаючи ниркову абляцію, обструкції сечоводу, вторинній нефропатії при цукровому діабеті [32]. Таким чином аргінін володіє нефропротективними властивостями.

Індукований у печінці синтез NO впливає на функції гепатоцитів, підвищуючи стійкість цих клітин до сепсису та ішемії. Захисна дія NO обумовлена в основному його здатністю запобігати агрегації і адгезії тромбоцитів, а також нейтралізувати токсичні радикали кисню [45]. Блокування іNOS неселективними інгібіторами різко посилює пошкодження печінки. Захисний вплив NO проявляється і в його здатності інгібувати апоптоз гепатоцитів і таким чином послаблювати токсичні впливи на печінку, що викликаються різними факторами. Певною мірою ці ефекти обумовлені інгібуючим впливом NO на активність протеаз типу каспаз-3 [63]. Крім того

безпосередньо виступаючи ланкою циклу сечовини, аргінін підвищує знешкодження аміаку, який безперервно утворюється в результаті катаболізму білку в печінці [22]. Морфологічними дослідженнями доведено, що амінокислота значно зменшує вираженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозу, запалення і фіброзу в печінці. За допомогою імуногістохімічного аналізу підтверджено, що аргінін зменшує індуковані етанолом перичелюлярний фіброз і колагеноутворення в печінці [71]. Наявність донатору NO є патогенетичним обґрунтуванням для призначення препарату хворим з цирозом печінки при наявності портальної гіпертензії. У процесі лікування в хворих значно поліпшуються показники портальної і печінкової гемодинаміки та мікро- циркуляції (зокрема збільшується об'ємна швидкість кровотоку в ворітній вені), зменшується ступінь гіпоксії гепатоцитів [77].

Встановлено, що саме NO опосередковує гастропротекторні ефекти гастрину, морфіну і нестероїдних протизапальних препаратів. Очевидно, що одним з важливих механізмів дії цих препаратів є поліпшення кровопостачання шлунка за допомогою релізингу NO [65]. Екзогенне введення аргініну прискорює загоєння ацетатних виразок, а при етанолових ураженнях шлунка навпаки опосередковує гіперемію, що полегшує ураження слизової оболонки [90].

Важливим аспектом застосування аргініну є його здатність сприяти відновленню організму при астенії та депресії, сприяти загоєнню ран [91], нормалізувати функції вилочкової залози, що може мати відповідне клінічне застосування. З іншого боку вчені встановили провідну роль високих концентрацій NO в патогенезі нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи, пов'язаних з нейротоксичним впливом глутамату, що є одним із метаболітів аргініну [74]. Було проведено дослідження при якому обстеживши 32 пацієнти із атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine, встановили істотне підвищення рівня NO і загального антиоксидантного статусу у хворих, що приймали протягом 28 днів

L-аргінін у дозі 2 або 4 гр 3 рази на добу [66]. Приймання L - аргінін у дозі 3, 6 або 9 г/ добу пацієнтам з ураженням периферичних артерій і переміжною кульгавістю протягом 12 тижнів, призвело до збільшення швидкості ходьби [80]. Прийом 7 г L - аргініну 3 рази на добу запобігає індуковане курінням збільшення швидкості поширення пульсової хвилі між передпліччям і правою щиколоткою і індексу аугментації, а також знижує рівень sICAM-1 (розчинної форми молекули міжклітинної адгезії-1) у сироватці крові [81]. Застосування L - аргінін по 15 мл (1,71 г) 2 рази на добу протягом 2 міс у доповнення до традиційної терапії у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III ФК показали поліпшення функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів і у двічі покращило ЄЗВД (з  $3,35 \pm 0,48$  до  $6,24 \pm 0,41$ ;  $p < 0,01$ ); збільшило час до початку розвитку електрокардіографічних ознак ішемії і/або початку виникнення болю при проведенні проб з дозованим фізичним навантаженням (з  $7,18 \pm 0,64$  до  $9,62 \pm 0,61$  хв;  $p < 0,05$ ); підвищило на 34% сумарну виконану роботу ( $p < 0,05$ ). Зменшило застосування нітрогліцерину з  $3,61 \pm 0,5$  до  $1,1 \pm 0,24$  таблеток на добу ( $p < 0,01$ ) [75].

Прийом 6 г L-аргініну, сприяв поліпшенню дилатації плечової артерії, обумовленої кровотоком ( $5,9 \pm 5,4\%$  порівняно з  $1,7 \pm 3,4\%$ ;  $p = 0,008$ ) [63]. Біодоступність NO знижується при інфаркті міокарда (ІМ), продемонстрували, що через 24 години після виникнення ІМ з елевацією сегмента ST пероральний прийом L - аргініну в дозі 3 г 3 рази на добу курсом 30 днів, сприяв зменшенню клінічних проявів ІМ на 3% [65]. Встановлено позитивний ефект L-аргініну на гемодинаміку і здатність переносити фізичне навантаження у пацієнтів з прекапілярною легеневою гіпертензією, які приймали перорально L - аргінін  $0,5$  г/10 кг маси тіла 3 рази на добу. Виявлено значне підвищення концентрації L - цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO, зниження на 9% середнього легеневого артеріального тиску (з  $53 \pm 4$  до  $48 \pm 4$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) та на 16% — резистентності легневих судин (з  $14,8 \pm 1,5$  до  $12,4 \pm 1,4$  од.

Вуда;  $p < 0,05$ ), а також помірне зниження системного артеріального тиску (з  $92 \pm 4$  до  $87 \pm 3$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Застосування L - аргініну протягом 1 тиж призвело до незначного підвищення максимального споживання кисню (з  $831 \pm 88$  до  $896 \pm 92$  мл/хв;  $p < 0,05$ ) і значного зниження нахилу кривої залежності хвилинної вентиляції від продукції вуглекислого газу ( $VE/VCO_2$  slope) (з  $43 \pm 4$  до  $37 \pm 3$ ;  $p < 0,05$ ) [18] Таким чином, результати чисельних досліджень останніх років про ефективність застосування в L-аргініну як активного донатору NO в клінічній практиці при різноманітних патологіях, що має позитивний ефект на ендотеліальну дисфункцію, гальмує процеси атерогенезу і тромбозу, підвищує толерантність до фізичних навантажень та сприяє зниженню АТ.



## **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

### **2.1. Методи дослідження**

Проведено обстеження 84 хворих з ГХ та Ож. Діагноз ГХ встановлювали, керуючись Наказом МОЗ України № 597 від 24.05.2012 року з урахуванням скарг (наявність головного болю і головокружіння, наявність та вираженість клінічних ознак недостатності кровообігу, ураження органів мішенів, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість АГ; Ож, встановлювали згідно критеріїв ВООЗ; наявність та частота гіпертензивних кризів, сімейний анамнез; відомості про перенесені та супутні захворювання), фізикального обстеження.

#### **2.1.1. Загальноклінічні методи дослідження**

Вимірювання артеріального тиску проводилося методом Короткова за допомогою сфігмоманометра “Little doctе ” в спокійній обстановці при кімнатній температурі, після короткочасного відпочинку не менше 5—10 хвилин. При вимірюванні АТ рука пацієнта знаходилася в положенні, при якому середина манжети знаходилася на рівні серця. В положенні “сидячи” вимірювання проводилося у пацієнтів, розташованих на стільці з опорою на спинку. Рука пацієнта була розташована на столі поряд із стільцем і до кінця вимірювання лежала нерухомо з упором в області ліктя. Манжета накладалася на плече так, щоб середня частина пневмокамери знаходилася над проекцією плечової артерії, а її нижній край розташовувався на 2,5 см вище за ліктьову ямку. При нагнітанні повітря в манжету фіксувалися свідчення манометра у момент припинення пульсації артерії як оцінне значення САТ, після чого компресія продовжувалася ще на 30 мм рт. ст..

Швидкість зниження тиску повітря в манжеті складала 2—3 мм рт. ст. за 1 сек. При артеріальному тиску вище 200 мм рт. ст. допускалося збільшення цього показника до 4—5 мм рт. ст. за 1 сек. Повторні вимірювання проводилися з інтервалом не менше 2 хвилини. Під час первинного вимірювання АТ

визначався на обох руках. При виявленні стійкої значної асиметрії (більше 10 мм рт. ст. для САТ і 5 мм рт. ст. для ДАТ) всі подальші вимірювання проводилися на руці з вищими рівнями артеріального тиску.

Якщо перші два вимірювання артеріального тиску розрізнялися між собою не

більше ніж на 5 мм рт. ст., вимірювання припинялися і за рівень артеріального тиску приймали середнє значення цих величин. Якщо мала місце відмінність більше 5 мм рт. ст., проводилося третє вимірювання, яке порівнювалось за приведеними вище правилами з другим, а потім (при необхідності) і четверте вимірювання. Обстеження проводилось щоденно вранці у 7 годин, у 13 годин, ввечері в 19 годин.

Добове моніторування АТ і ЧСС, ЕКГ, проводили з використанням апарату «DiaCard®» виробництва АТЗТ «Сольвейг».

Діагноз Ож ставимо згідно критеріїв ВООЗ, керуючись методиками проводили антропометричні виміри: зросту, маси тіла, окружності талії, стегон. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{вага тіла (кг)} / \text{зріст (кг/м}^2\text{)}$ .

Ступінь ожиріння визначали за класифікацією ВООЗ (якщо  $ІМТ < 18,5$  - недостатня маса тіла;  $18,5-24,9$  – нормальна вага;  $25,0-29,9$  - надлишкова маса тіла;  $30,0-34,9$  – ожиріння I ступеню;  $35,0-39,9$  – ожиріння II ступеню;  $> 40,0$  – ожиріння III ступіню).

Наявність абдомінального типу ожиріння діагностували при окружності талії у чоловіків  $>102$  см та у жінок  $>88$  см згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008).

### **2.1.2. Лабораторні методи дослідження**

З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові; біохімічні дослідження крові: ліпідний профіль: загальний холестерин(ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ),

холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), загальні тригліцериди (ТГ); креатинін, сечовина, аспаратамінотрансфераза (АСАТ), аланін амінотрансфераза (АЛАТ), СРБ, глюкоза, коагулограма.

Кров для біохімічних досліджень брали вранці, натще, не менше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводили при госпіталізації та через 1 місяць.

Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним колориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Cobas Mira» (Швейцарія). Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали за формулою В.Фрідвальда:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 * \text{ТГ})$ ,  $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$ . Також визначали коефіцієнт атерогеності (КА)  $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ . Вміст загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали в ммоль/л. Оцінку отриманих значень проводили згідно класифікації АТР-III (2001).

### **2.1.3. Інструментальні методи дослідження**

ЕКГ за допомогою ЕКГ-апарату «Siemens» реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок (Avr, Avl, Avf) та 6 грудних однополюсних відведень (V1 – V6). На ЕКГ вимірювали PQ, QRS, QT; визначали < L; частоту серцевих скорочень (ЧСС); ознаки гіпертрофії; індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

Ехокардіографію (Ехо КГ) проводили за допомогою апарату Toshiba «Arlio» лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5-5 МГц за загальноприйнятою методикою у положенні пацієнта лежачи на спині з парастернального та верхівкового доступів. При М-модальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцево діастолічний та кінцево систолічний розміри ( КДР та КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗС). Маса міокарду ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою  $1,04 * [(\text{МШП} + 3\text{СЛШ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6$ , на початку терапії та

через місяць після початку терапії та через 2 місяці по закінченню прийому L-аргініну. Визначали наступні показники діастолічної функції ЛШ : час ізоволюмічного розслаблення (IVRT), пікові швидкості трансмітрального потоку ( $V_E$  та  $V_A$ ) та їх співвідношення (E/A), кінцевий діастолічний тиск (КДТ).

## **2.2. Клінічна характеристика хворих**

Дослідження здійснювалося на базі кардіологічного та терапевтичного відділень КЗ «Сумська районна клінічна лікарня » в період з 2015 по 2016 рік.

У дослідження було включено 84 пацієнта, які знаходились на стаціонарному лікуванні. Хворі були направлені на стаціонарне лікування терапевтами поліклініки, сімейними лікарями та кардіологами, а також дільничими терапевтами амбулаторій Сумського району.

Всім пацієнтам було проведено повний обсяг клінічних обстежень. Проводилось детальне вивчення амбулаторних карт пацієнтів, виписних епікризів із історій хвороб, поточних історій хвороб, дані планових та екстрених госпіталізацій. Особливості клінічних даних: загальна слабкість, розлади сну, головний біль, головокружінн.

### **Критерії включення:**

- чоловіки та жінки у віці від 30 до 65 років;
- АГ стадія I, II і III, ступінь 1,2 та 3;
- ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>;
- відсутність гострих або загострення хронічних запальних захворювань на момент початку дослідження.

### **Критерії виключення:**

- симптоматична АГ;
- наявність ЦД.

Встановлення діагнозу Гіпертонічна хвороба та виключення симптоматичних форм артеріальної гіпертензії, реєстрація рівня АТ здійснювалися відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [1].

З числа хворих на АГ 84 особи: 43%- чоловіки та 57%- жінки, розподіл за статтю представлений у таблиці 1, діаграма 1.

Таблиця 1

**Розподіл хворих за статтю**

Стать	Абсолютна кількість	%
чоловіки	36	43
жінки	48	57

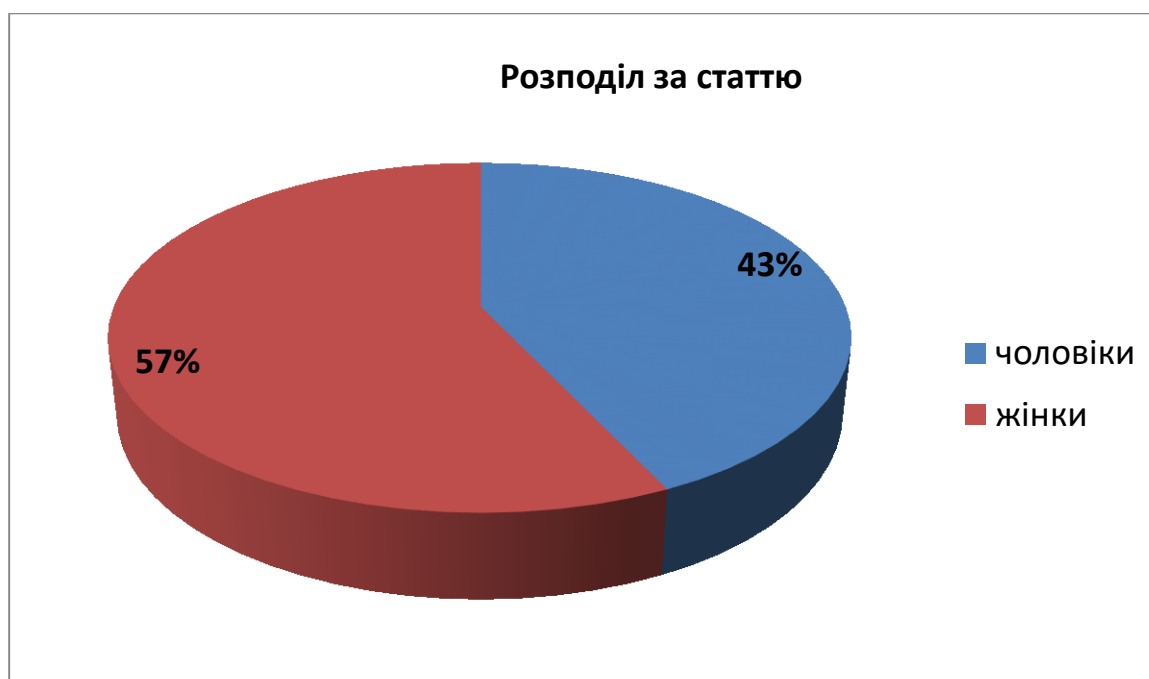


Рис. 1. Розподіл хворих за статтю у відсотковому співвідношенні.

Жінки склали більший відсоток хворих при поєднанні ГХ та НМТ і Ож, тому що за даними літератури, проблеми з вагою мають більше половини дорослого населення України, причому поширеність ожиріння серед жінок в 1,7 раза вища, ніж у чоловіків [51].

Середній вік хворих складав  $50 \pm 12,4$ . У таблиці 2, діаграма 2 представлені хворі за віковими групами.

Таблиця 2

**Розподіл хворих за віком**

Вік, роки	Абсолютна кількість	%
30-39	23	27
40-49	21	25
50-59	22	26
60-65	18	22

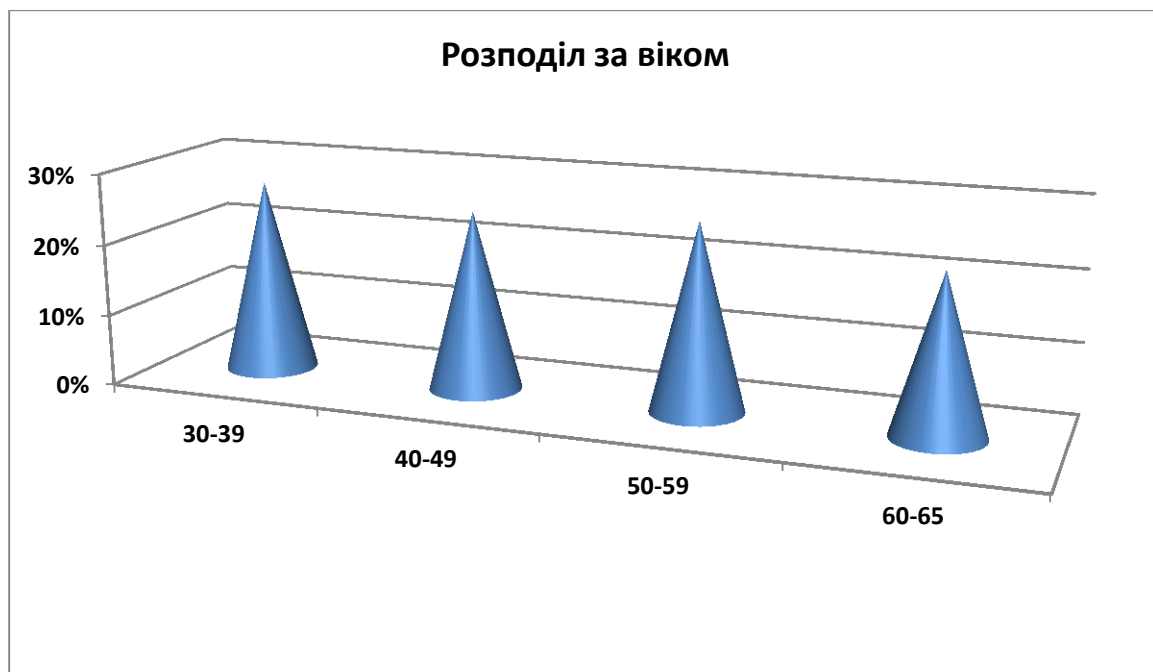


Рис. 2. Розподіл хворих за віком

У віковому аспекті кількість хворих з ГХ і НМТ та Ож, майже не відрізнялася між групами поділеними за віком. За даними літератури, з віком незалежно від статі, ГХ прогресує, а ІМТ підвищується, що, в свою чергу призводить до підвищення ризику ускладнень серцево-судинних захворювань[51].

Усі досліджувані хворі мали I, II та III стадії та 1, 2, 3 ступінь АГ. Опрацювавши дані хворих, в нижче представлених таблицях, висвітлено розподіл хворих за стадією АГ (таблиця 3) та розподіл хворих за ступенем АГ (таблиця 4).

Таблиця 3

**Розподіл хворих за стадією артеріальної гіпертензії**

Стадія	Абсолютна кількість,чол.	%
I	19	23
II	43	51
III	26	26



Рис.3. Відсоткове порівняння хворих з 1,2 та 3 стадіями АГ.

При аналізі хворих за стадією, переважали хворі із II стадією захворювання: ангіопатія сітківки- 24%; ГЛШ- 61%; нефропатія- 14%; ДЕП- 38%; атеросклеротичні ураження судин- 30%. У хворих, що мали III стадію захворювання: у 9%- післяінфарктний кардіосклероз; у 18%- транзиторна ішемічна атака; у 13,5%- ішемічний інсульт; у 4,5%- крововилив за сітківку ока.

Таблиця 4

**Розподіл хворих за ступенем артеріальної гіпертензії**

Ступінь	Абсолютна кількість	%
1	15	18%
2	42	50%
3	27	32%

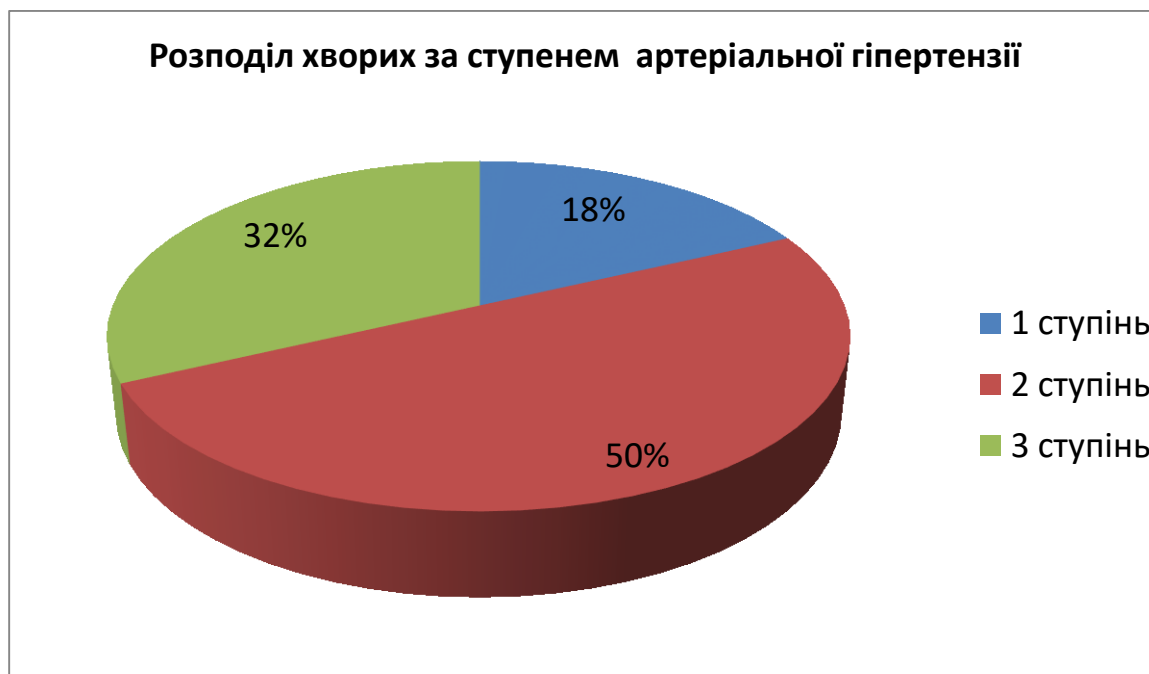


Рис. 4. Відсоткове порівняння хворих з 1,2 та 3 ступенями АГ.



Переважали хворі з рівнем САТ в межах 160- 179 мм рт. ст.; ДАТ 100-109 мм рт. ст..

Показники середньодобового тиску у досліджуваних хворих: САТ  $162 \pm 5,2$  мм рт. ст. та ДАТ  $97 \pm 4,5$  мм рт. ст..

Антропометричні дослідження хворих наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Антропометричні показники

Показники		Результати
Зріст		$1,70 \pm 0,8$ м
Вага		$118 \pm 11,4$ кг
ІМТ		$38,4 \pm 3,8$ кг/м <sup>2</sup>
Окружність талії	чоловіки	$109,8 \pm 10,2$ см
	жінки	$107,5 \pm 14,5$ см
Окружність стегон	чоловіки	$105,3 \pm 10,3$ см
	жінки	$112,2 \pm 15,1$ см

Розподіл хворих за ступенем ожиріння (табл. 6).

Таблиця 6

Розподіл хворих за ступенем ожиріння

Ступінь	Абсолютна кількість хворих	% хворих
I	35	42
II	30	35
III	19	23

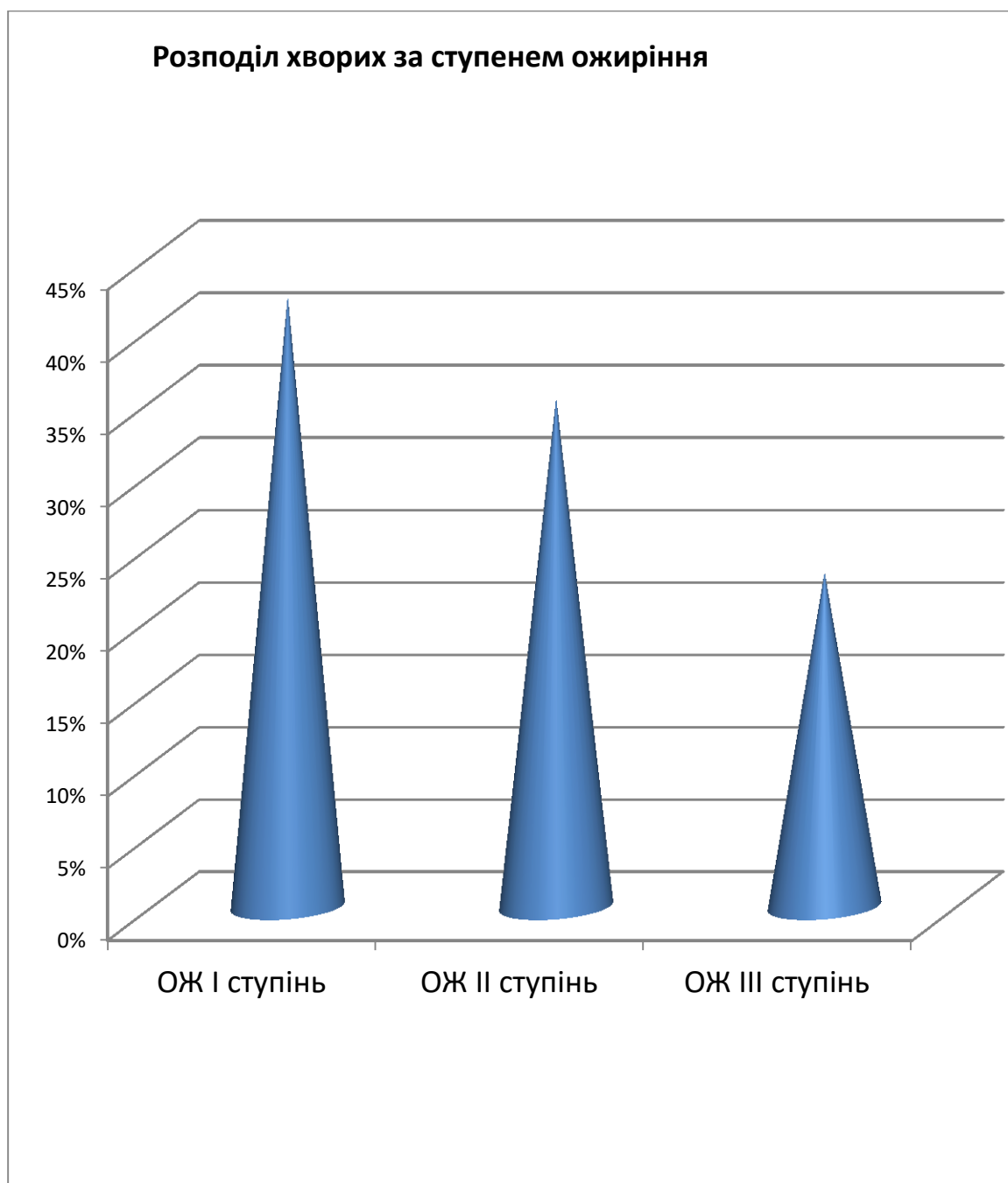


Рис. 5. Розподіл хворих за ступенем ожиріння.

Найбільшу кількість досліджуваних хворих склали хворі з 1 ступенем Ож.  
Дослідження ліпідів у сироватці крові наведено у табл. 7.

Таблиця 7

**Показники ліпідного спектру крові**

Ліпідні параметри	Показники
ЗХС (ммоль/л)	6,0 $\pm$ 0,05
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,95 $\pm$ 0,02
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	4,1 $\pm$ 0,01
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,63 $\pm$ 0,01
ТГ (ммоль/л)	1,75 $\pm$ 0,02
КА	4,16 $\pm$ 0,03

Аналізуючи дані ліпідного профілю крові, на початку дослідження, виявили: підвищення ЗХС, зниження ХС ЛПВЩ, підвищення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, ТГ, КА. Підвищення цих показників, свідчить про прискорений атерогенез та ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Зміни на ЕКГ в обстежених хворих наведені табл. 8.

Таблиця 8

**Зміни на електрокардіограмі**

Показники	Абсолютна кількість	% змін
Брадикардія	17	20,2
Тахікардія	35	41,6
Екстрасистолія	25	30,0
ГЛШ	68	81,0
Порушення реполяризації ЛШ	14	16,6

Найбільша кількість змін, припадає на гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), що свідчить про довготривале підвищення та не контролювання АТ. ГЛШ – не просто ускладнення чи прояв ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ, вона

є прогностичним фактором. ГЛШ асоціюється з істотним зростанням частоти виникнення гострого інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, серцевої недостатності, а також життєво небезпечних порушень серцевого ритму. Дуже серйозний прогностичний фактор – збільшення товщини міокарду ЛШ. В нормі вона не повинна перевищувати 11 мм, а її збільшення лише на 1 мм асоціюється із зростанням ризику смерті від різних причин у 7 разів, та із зростанням ризику раптової серцевої смерті у 4–5 рази.

Дані Ехо КГ (табл. 9).

Таблиця 9  
**Данні ехокардіографія**

Показник		Розмір
КДР		5,1±0,7 см
КСР		3,9±0,6 см
ММЛШ	чоловіки	175±12 мг
	жінки	137±14 мг
ТМШП		1,25±0,6
ТМЗСЛШ		1,2±0,2 см

Підвищення показників КДР та КСР, збільшення маси міокарда лівого шлуночка, а також збільшення ТМШП та ТМЗСЛШ свідчать про гіпертрофію лівого шлуночка.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) може виникати як наслідок подальшого прогресування компенсаторних механізмів, виявляючись уже на доклінічній стадії, та є незалежним фактором ризику виникнення серцевої недостатності (СН), ішемічної хвороби серця (ІХС), аритмії, раптової смерті, інсульту [85].

Доведено, що не тільки підвищення рівнів артеріального тиску (АТ), але й інші фактори, такі як збільшення маси тіла, вік, чоловіча стать, раса, нейрогуморальні та ростові фактори сприяють виникненню та прогресуванню

ГЛШ. Одним із провідних факторів ризику розвитку ГЛШ є наявність коморбідних захворювань: ожиріння, при якому зростає післянавантаження, та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Зниження рівнів АТ, маси тіла призводить до зменшення маси міокарда, а при відсутності ГЛШ — попереджує її.

Ожиріння як фактор ремоделювання серця в поєднанні з серцево-судинною патологією є предметом активного дослідження. Механізми виникнення ГЛШ при наявності ожиріння детально описані Vasari, серед них: наявність факторів ризику, порушення ендокринного гомеостазу та гемодинамічні порушення, що виникають як наслідок зростання перед та післянавантаження [9].

У більшості епідеміологічних досліджень вивчення зв'язку між Ож і серцево-судинним ризиком обмежувалось такими параметрами, як маса тіла чи ІМТ. Але ступінь ризику більшою мірою залежить від розподілу жиру в організмі та є набагато вищим при центральному типі ожиріння. У дослідженні, що провели шведські вчені, виявилось, що розподіл жирової тканини тісніше корелював із ризиком інсульту, ІХС, загальної смертності, ніж ІМТ тіла чи товщина шкірної складки [85].

Таблиця 10  
**Доплерехокардіографія**

Показники	
IVRT	0,105±0,005 с
E/A	1,45±0,12
КДТ	24,9±1,25 мм рт. ст.

При ДоплерЕхоКГ виявлені ознаки діастолічної дисфункції: підвищення показників IVRT, КДТ, зменшення співвідношення E/A.

З метою вивчення ефективності L-аргініну у хворих на ГХ у поєднанні з Ож, пацієнти були поділені на 2 групи: I група (n=40) пацієнти, що в якості

антигіпертензивної терапії приймали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або сартан в поєднанні з тiazидовим діуретином або індапамідом та статин; II група ( n=44) хворі, що у комплексі з вище вказаним лікуванням отримували L-аргінін по 2 капсули (1 капсула -350 мг) 2 рази на день впродовж 1 місяця. Хворі були репрезентативні за віком, статтю, тривалістю та перебігом АГ.

На ряду з вище перерахованим лікуванням, усім хворим було призначено лікувальна фізкультура і гіпокалорійна дієта.

## РОЗДІЛ 3: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### 3.1.Зміна показників середньодобового АТ

Аналіз результатів вимірювання АТ наведений у таблиці 11.

Таблиця 11

#### Результати вимірювання артеріального тиску

	Показники I групи до лікування, мм рт. ст.	Показники II групи до лікування, мм рт. ст.	Показники I групи після лікування, мм рт. ст.	Показники II групи після лікування, мм рт. ст.
САТ	154±3,9	157±4,2	142±3,5*	131±2,8 *
ДАТ	99,4±1,3	98,7±1,4	93±1,3*	86±1,2 *

( $p_{I-II} < 0,05$ )\*-різниця між групами після лікування статистично значима.

мм рт. ст.

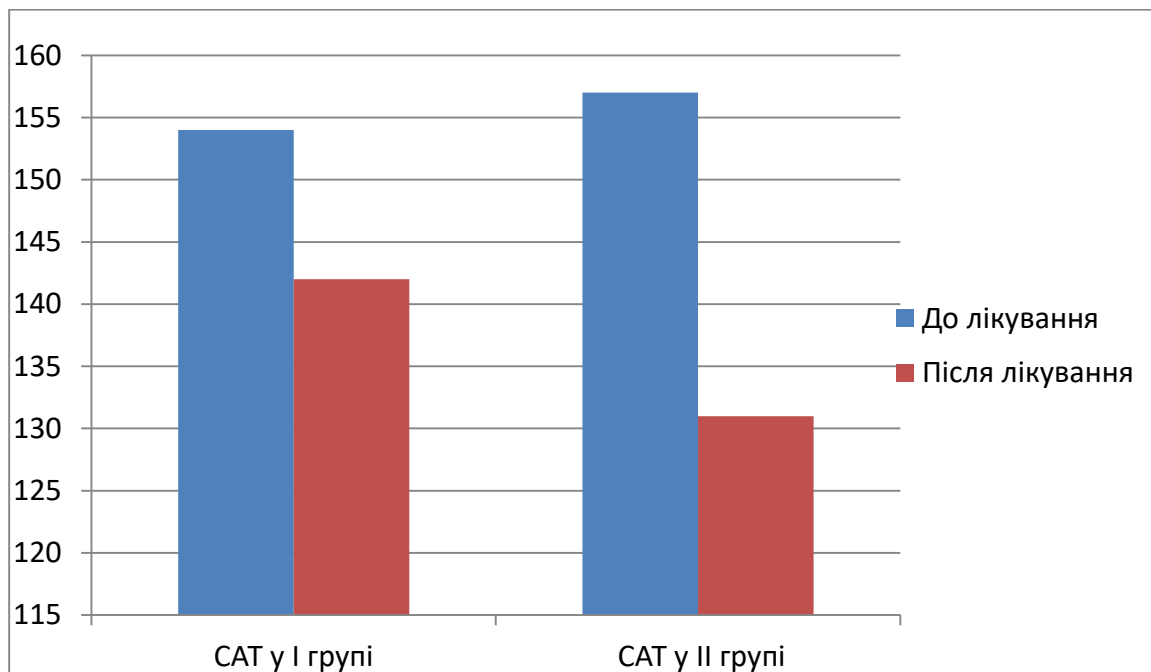


Рис. 6. Зміни систолічного артеріального тиску

Як у першій, так і у другій групах спостерігається зниження АТ, на відміну від початкових показників досліджуваних пацієнтів. У II групі спостерігається ефективніше зниження АТ, за рахунок вазодилатаційної функції L-аргініну.

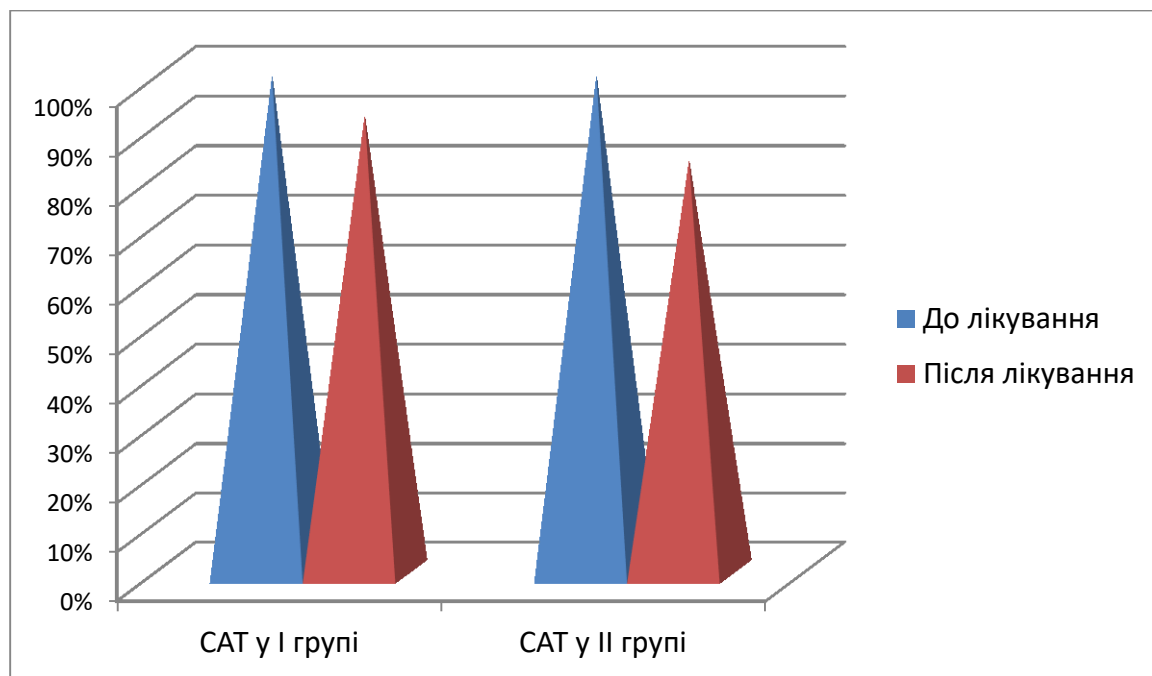


Рис. 7. Відсоткове порівняння зниження систолічного артеріального тиску.

Зниження САТ у I групі на 8% від показників до лікування. У II групі на 17%, що становить більш ніж в половину більше на відміну від I групи. У функціонуючому ендотелії низький рівень NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин в стані ділятації та забезпечення неадгезивності ендотелію по відношенню до формених елементів крові, а саме L-аргінін є джерелом NO [81].

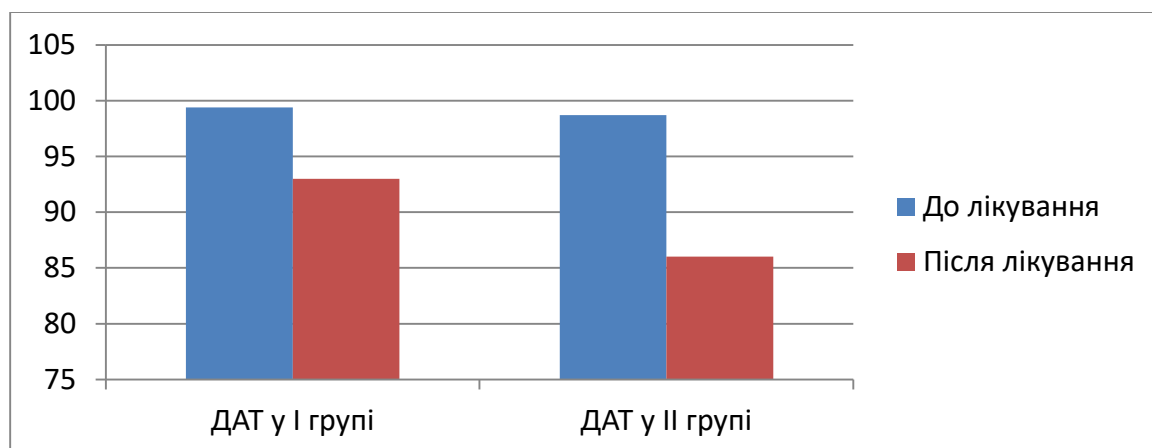


Рис.8. Результати змін ДАТ



ДАТ в I групі знизився на 7%, а в II групі на 13 %,що майже в 2 рази більше ніж у I групі. Зниження у I групі за рахунок систематичного застосування основного лікування, а виражений ефект у II групі за рахунок,того що аргінін спричиняє NO залежну вазодилатацію як у здорових пацієнтів, так і при атеросклеротичному ураженні судин, що підтверджено у цілій низці досліджень вазодилатаційної функції L-аргініну.

### 3.2. Вплив на показники ліпідного профілю

Таблиця 12

#### Показники ліпідного спектру крові

Ліпідні параметри	I група до лікування n=40	II група до лікування n=44	I група після лікування n=40	II група після лікування n=44
ЗХС (ммоль/л)	6,2±0,05*	6,0±0,05*	5,6±0,04	5,0±0,04
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,25±0,01	1,25±0,01	1,3±0,01	1,4±0,01
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	4,2±0,032*	4,1±0,032*	3,9±0,03	3,5±0,03
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,63±0,01	0,61±0,01	0,58±0,01	0,54±0,01
ТГ (ммоль/л)	1,75±0,012*	1,72±0,012*	1,56±0,01	1,47±0,01
КА	4,16±0,03*	4,12±0,03*	3,6±0,02	2,8±0,02

\*(p=0,005) різниця статистично значима.

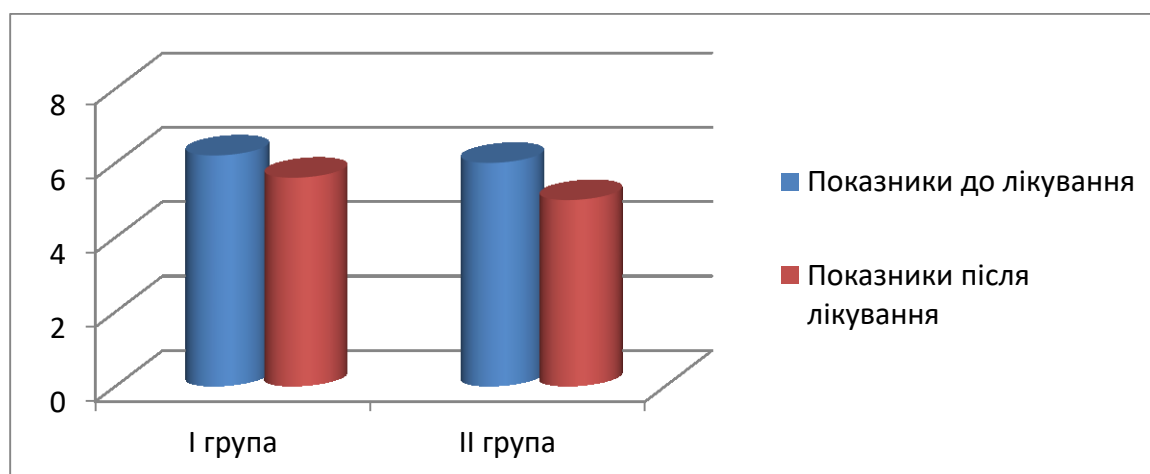


Рис. 9. Зміни вмісту загального холестерину.

Підвищення ЗХ на початку лікування в обох групах. Зниження в I групі на 10% за рахунок систематичного прийому статинів, а в II групі зниження на 17%, що в 1,7 разів більше ніж в I групі, за рахунок дії L-аргініну на ЗХ.

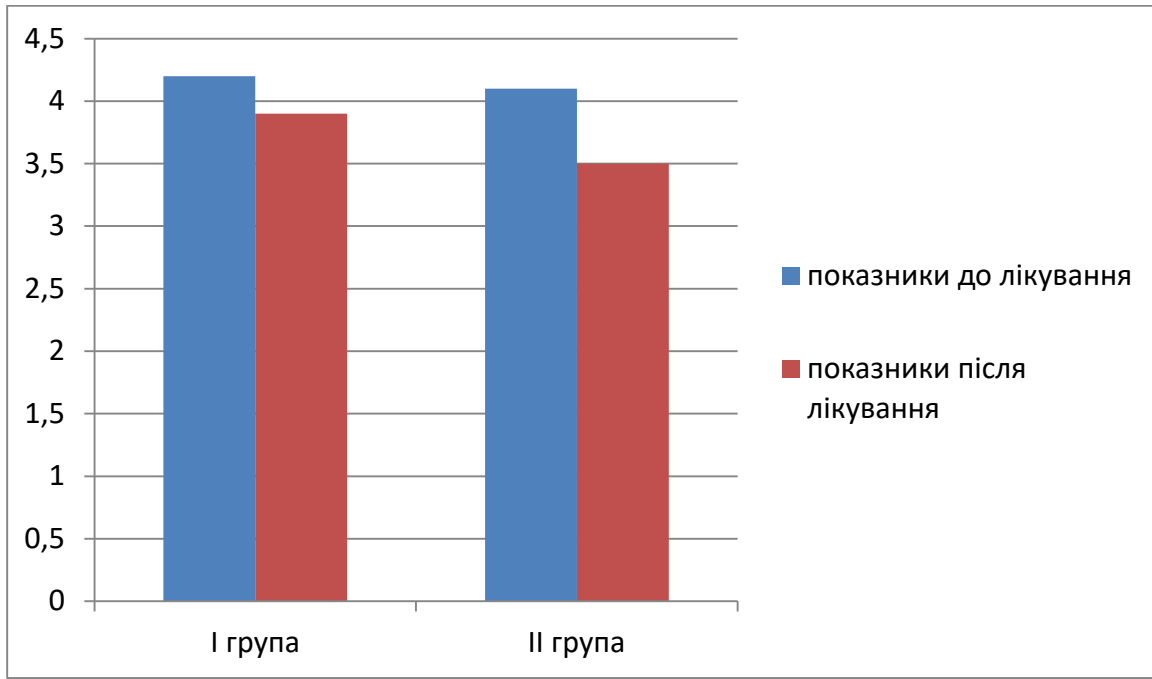


Рис. 10. Зміна рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності

Збільшення показників відмічається до лікування в обох групах. Зменшення ХС ЛПНЩ у I групі після лікування на 7%, а у II групі зменшення на 15%, що у 2,1 рази більше від I групи.

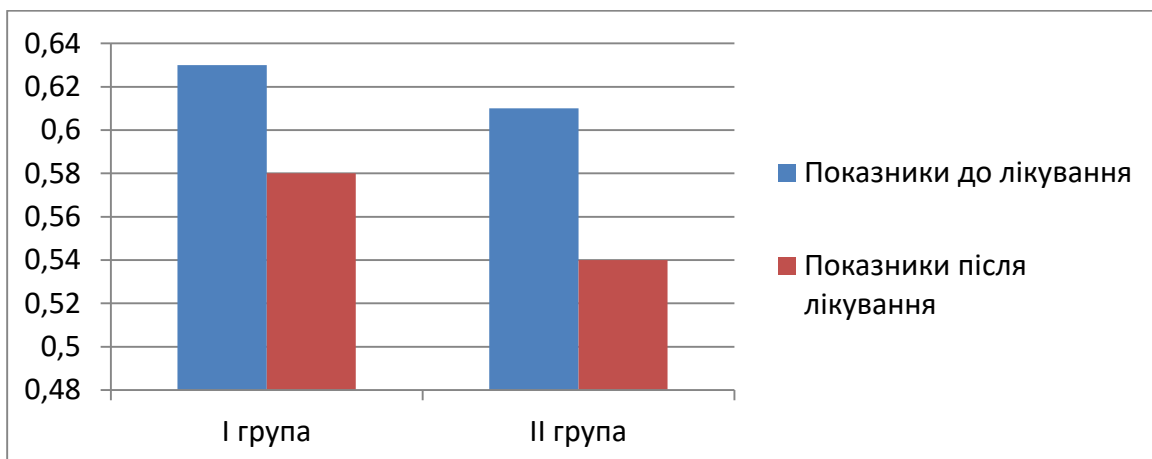


Рис. 11. Зміна показників холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності.

До лікування, рівень ХС ЛПДНЩ в I групі та в II групі був підвищений. Після лікування: зниження на 8% у I групі, а в II групі на 12%, що в 1,5 разів більше ніж у I групі. Вміст ЛПВЩ підвищився у пацієнтів обох груп, але вірогідно між групами не відрізнявся. Цей ефект зумовлений вибірковою дією L-аргініну на холестерин, він практично не впливає на ХС ЛПВЩ, а здатний знижати окислювальні властивості ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, за рахунок того, що окис азоту перешкоджає окисненню ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ на стінках судин, захищає судини від утворення відкладень холестерину.

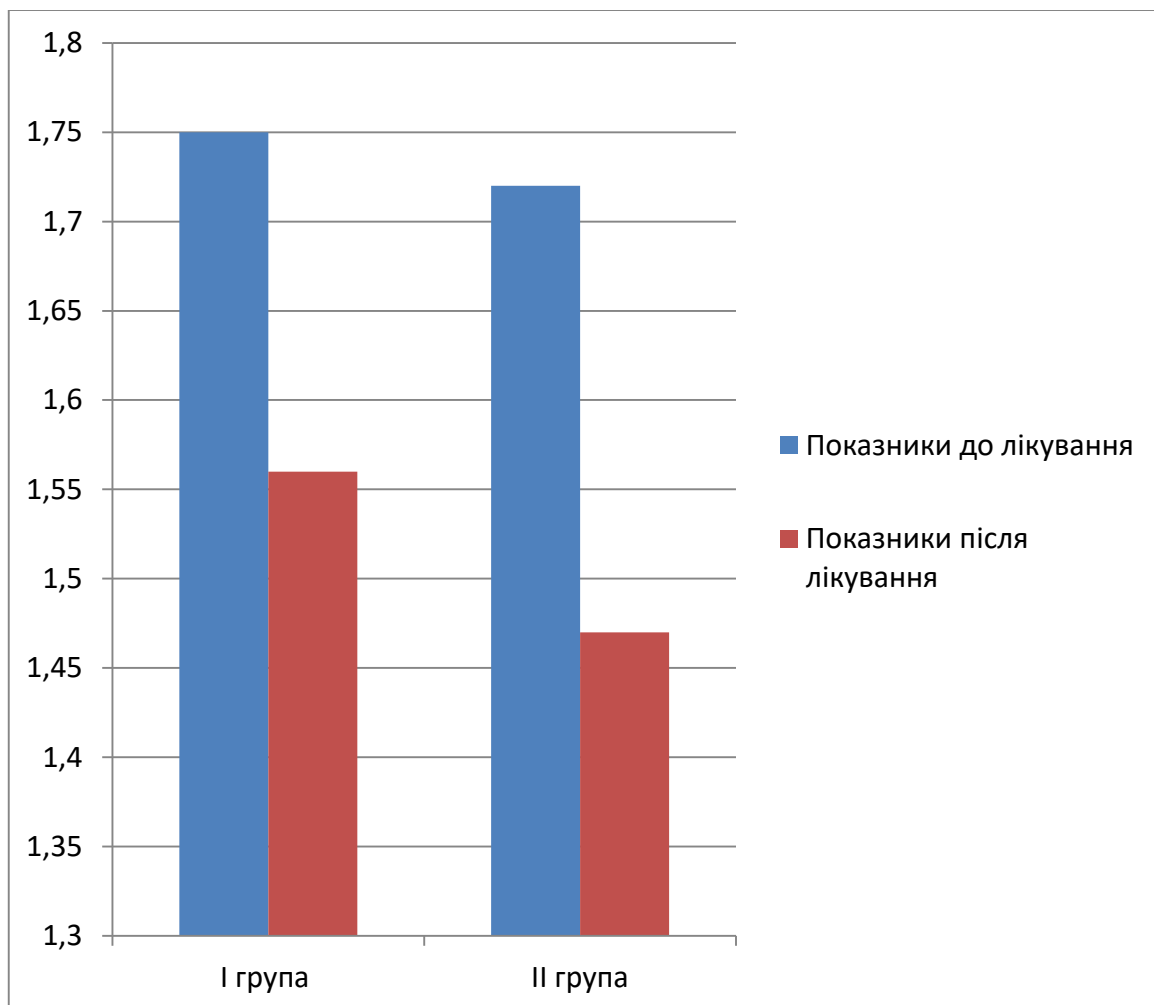


Рис. 12. Зміна показників триацилгліцеридів.

Зниження рівня ТГ у I групі на 11%, а у II групі зниження на 15%, що у 1,4 рази більше ніж у I групі.

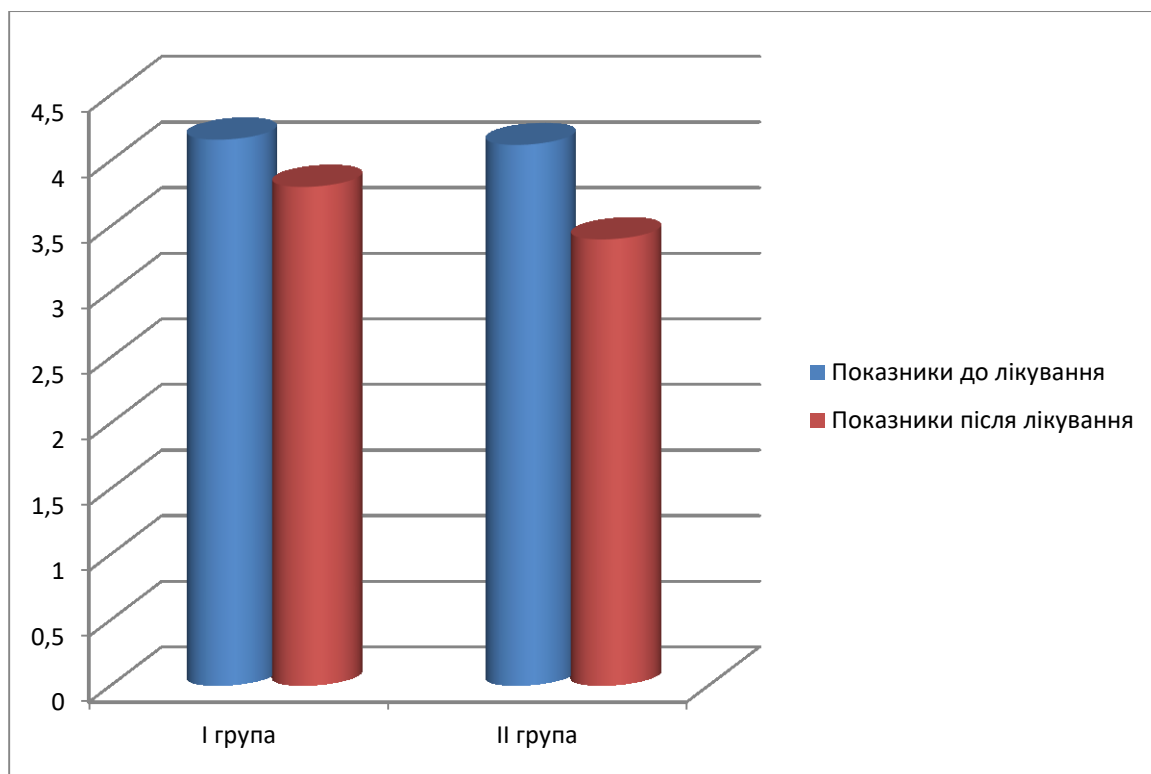


Рис. 13. Зміна показників коефіцієнта атерогенності.

Зниження на 9% у I групі, а у II групі зниження на 18%, що у 2 рази більше ніж у I групі. Зниження цього показника в основному за рахунок зниження ЛПНЩ, що свідчить про зменшення ризику виникнення атеросклерозу.

L-аргінін знижує рівень холестерину в крові і в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин. Тому дію L - аргініну можна вважати доповнюючою до дії препаратів, що знижують холестерин, при яких процес утворення бляшок сповільнюється [22]. Присутність L-аргініну даний процес нівелює, а в поєднанні з "омолодженням" судин, робить L-аргінін провідним компонентом, що запобігає старінню судин, що зумовлює покази до його застосування при атеросклерозі судин серця і головного мозку, а саме при ІХС, після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу.

### 3.3.Результати змін при ДоплерЕхокардіографії

Показники ДоплерЕхо КГ наведені в табл. 13.

Таблиця 13

#### ДоплерЕхокардіографія

Показники	I група до лікування	II група до лікування	I група після лікування	II група після лікування
IVRT	0,103±0,005 с	0,104±0,005 с	0,102±0,005 с	0,082±0,004* с
E/A	0,84±0,32	1,07±0,35	0,89±0,32	1,29±0,35
КДТ	25,7±1,32 мм рт. ст.	26,4±1,29 мм рт. ст.	22,3±1,32 мм рт. ст.	17,3±0,83* мм рт. ст.

\*-  $p < 0,05$ - різниця статистично значима

Аналізуючи показники Доплер Ехо КГ, спостерігається не суттєве зниження показників у I групі.

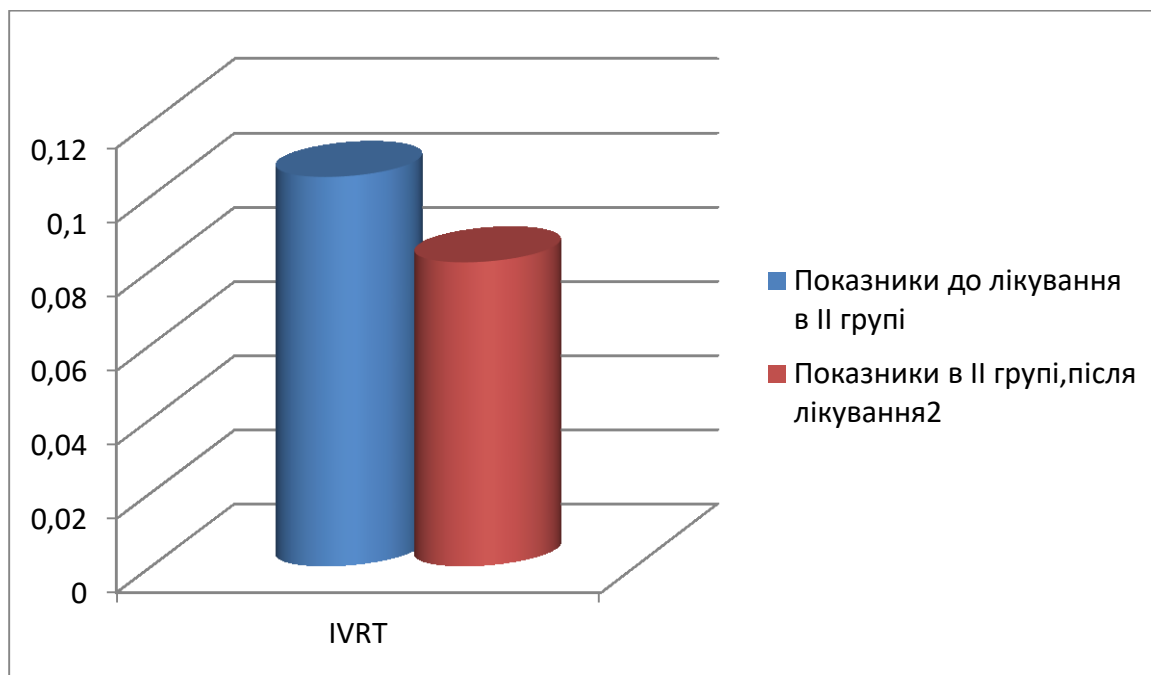


Рис. 14. Показник IVRT.

Зниження IVRT на 20,4% у II групі, що свідчить про зменшення гіпертрофії лівого шлуночка.

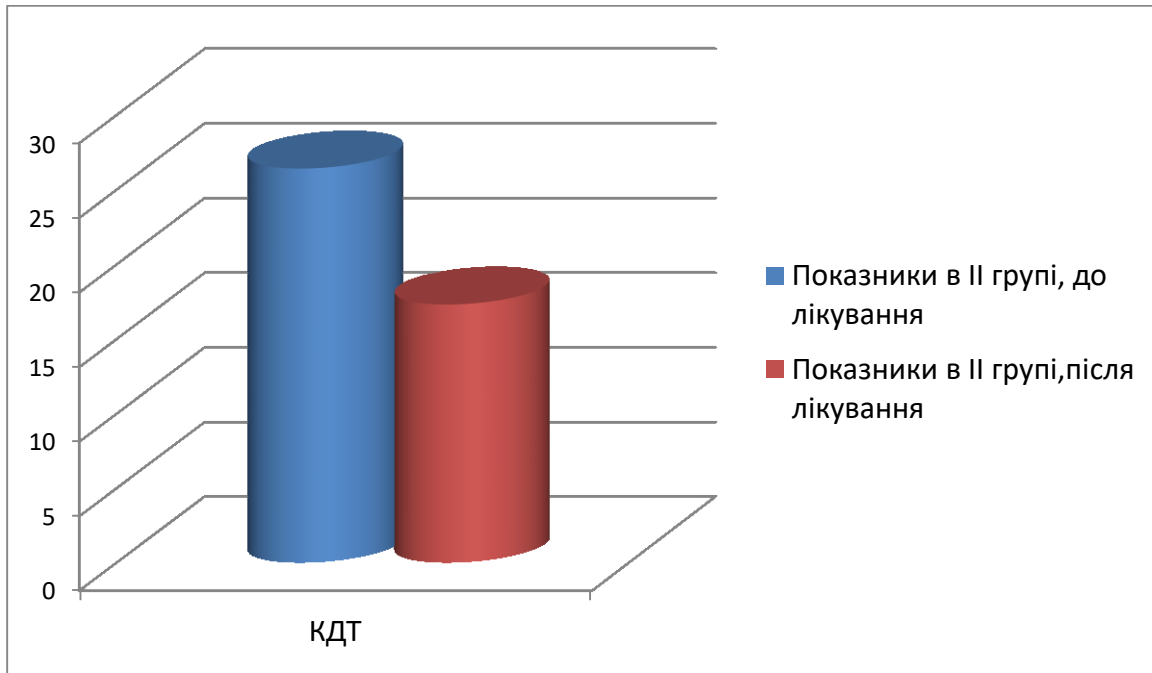


Рис. 15. Показник КДТ.

Зниження КДТ на 30,7% у II групі, також свідчить про зменшення гіпертрофії лівого шлуночка.

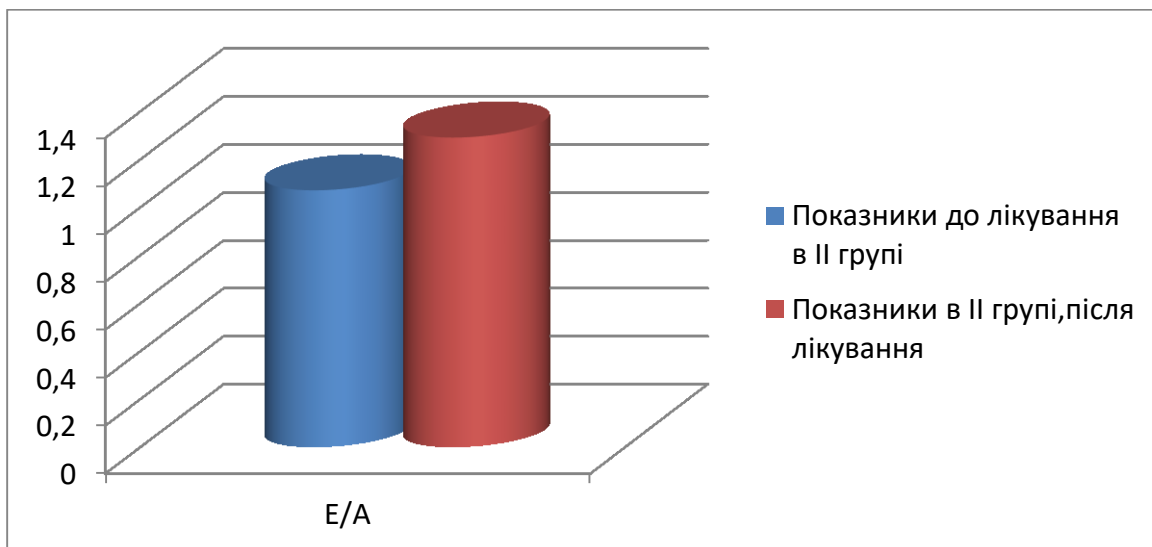


Рис. 16. Показник Е/А.

Підвищення показника E/A на 21,2%- у II групі свідчить про покращення скоротливої функції міокарда.

L-аргінін чинить позитивний вплив на стан кардіогемодинаміки: сприяє підвищенню ФВ ЛШ.



## **ВИСНОВКИ:**

Клінічна ефективність комплексної терапії з застосуванням L-аргініну полягає в більш вираженій позитивній динаміці клінічних проявів із припиненням головного болю, болю в грудній клітці на 2-3 дні раніше, із зменшенням їх частоти на кінець місячного терміну від початку лікування на 15,7%, у співставленні з пацієнтами, що не отримували L-аргінін.

Додавання L-аргініну до лікування ГХ та Ож сприяє зниженню систолічного артеріального тиску на 17% та діастолічного артеріального тиску на 13%.

Використання L-аргініну призвело до покращення ліпідного профілю: зниження загального холестерину на 17%, зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 15% та дуже низької на 12%, підвищення холестерину ліпопротеїнів високої щільності на 12%, зниження триацилгліцеринів на 15% та коефіцієнта атерогеності на 18%.

Включення L-аргініну до комплексного лікування поліпшує діастолічну функцію лівого шлуночка: знижує час ізовольомічного розслаблення на 20,4%, знижує кінцево діастолічний тиск на 30,7%, підвищує співвідношення пікових швидкостей трансмітрального потоку на 21,2%.

### **Практичні рекомендації:**

1. Виявлений позитивний вплив L-аргініну на показники середньодобового рівню АТ дозволяє включити його до комплексної терапії хворих на асоціацію ГХ з Ож.
2. Покращення ліпідного профілю на фоні прийому L-аргініну у хворих на ГХ з Ож дає можливість використовувати його при атерогенній дисліпідемії у цієї категорії хворих.
3. Включення L-аргініну у дозі 700 мг 2 рази на добу у комплексну терапію ГХ з Ож з наявністю ознак ре моделювання діастолічної дисфункції ЛШ, дозволить покращити результати лікування та сповільнити розвиток серцевої недостатності, що сприятиме збільшенню тривалості життя.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Александров А. А. Геометрия левого желудочка, артериальная гипертония и ожирение: поиск новых путей профилактики / А. А. Александров, Е. А. Поддубская // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 5. – С. 6–11.
2. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / Под ред. Ю.Н. Сиренко, О.И. Жаринова. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 160 с.
3. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії. Українська асоціація кардіологів // Артеріал. гипертензия. – 2012. – № 1. – С. 96-152.
4. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2009. - Т.6, № 74. - С. 43-48.
5. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотели-альной дисфункцией / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис.- 2010. - Т. 1, № 75. - С. 24-30.
6. Берштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.neuch.ru> / Berstein L.M. The endocrine function of adipose tissue. —[Electronic resource]. — URL: <http://www.mariamm.ru>.
7. Воздействие донора оксида азота (II) L-аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота / В.И. Звягина, Д.В. Медведев, Э.С. Бельских, Д.В. Фрольцов // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 8. - С. 1087-1091.
8. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України // Здоров'я України. – 2008. – № 6 (187). – С. 30-31.
9. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 62-63.
10. Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты / В.Г. Граник // М.: Вузовская книга, 2015. - С. 314-378.

11. Гудзь І. М., Гудзь В. О. Лікування пацієнтів із переміжною кульгавістю згідно рекомендацій доказової медицини // Клін. флебол. — 2014. — № 1, Т.7. — С. 62 — 64.
12. Дедов І.І., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: МИА, 2006. — 345 с. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and hypertension. — Moscow: IEA, 2006. — P. 345
13. Динамика эндотелиальной дисфункции под воздействием нитратной загрузки / И.В. Савицкий, Т.В. Гор- бач, И.В. Мясковская [и др.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2016. - Т. 2, №6. - С. 337-348.
14. Дрюк Н. Ф. Новые подходы в лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей // Здоров'я України. — 2008. — № 21/1. — С. 62 — 63.
15. Жарінов О.Й. Модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією // Терапія. — 2007. — № 6. — С. 53-56.
16. Кіт З.М. Порівняльна оцінка рівнів L-аргініну та оксиду азоту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ожирінням // Wiadomosci lekarskie. — 2014. — Т. LXVII, № 2, ч. II. — С. 196-198.
17. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? / Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 3. — С. 35-39.
18. Коноплева Л.Ф. Оценка эффективности применения L-аргинина при легоч- ной артериальной гипертензии различного генеза / Л.Ф. Ко- ноплева, Л.В. Кушнир // Український медичний часопис. - 2013. - № 1. - С. 115-119.
19. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно- сосудистых заболеваний и методы ее коррекции/ Л.Ф. Ко- ноплева// Therapia.- 2011.- №3 (56).- С. 26-30.
20. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу?/ В.Ю. Лишневская// Здоров'я України.- 2010.- №7.- С.29.
21. Лутай М.И. Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия/ М.И. Лутай, А.Ф. Лисен- ко// Український медичний часопис.- 2012.- №1 (87).- С. 45-49.

22. Лутай М.І. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією/ М.І. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсеєнко та ін. // Укр. кардіол. журн : Науково-практичний журнал. - 2011. - № 4. - С. 96-107.
23. Маньковский Б.Н. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь / Б.Н. Маньковский // Укр. Мед. Часопис. - 2012. - № 2(88). - С. 15-18.
24. Нефёдов Л.И. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине /Л.И. Нефёдов //Материалы II междунар. науч. конф., 10-12 окт. 2001 г,Гродно. - С. 112-113.
25. Нікульников П. І., Мішалов В. Г., Кобза І. І. та ін. Діагностика і лікування пацієнтів з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок, поєднаною з мультифокальним атеросклерозом // Укр. консенсус. — 2006.
26. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 88-98.
27. Покровский А. В. Клиническая ангиология: В 2 т. — Т. 2. — М.: Медицина, 2004. — 188 с.
28. Радченко О.М. Проблеми гіпотензивної терапії: чи можливе їх подолання // Практ. мед. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 204-207.
29. Ренин-ангиотензиновая система и кардиоваскулярный риск / R.E. Schmieder, K.F. Hilgers, M.P. Schlaich [et al.] // Therapia (Укр. мед. вісник). – 2007. – № 6. – С. 24-35.
30. Тененбаум А. L-аргинин [Електронний Ресурс] / А. Тененбаум // Cardioline. - 2016. - Режим доступу: <http://cardiolines.com/l-arginin/>
31. Abumrad, N. Arginine therapy for acute myocardial infarction. / N. Abumrad, A. Barbul // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - № 18. - P. 2138-2139.
32. Aldámiz-Echevarría L. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease / L. Aldámiz-Echevarría, F.Andrade // International journal of molecular sciences. - 2012. -Vol. 13, № 9. - P. 11288-11311.
33. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis / K.A. Wijnands, T.M. Castermans, M.P. Hommen [et al.] // Nutrients. - 2015. - Vol. 7, № 3. - P. 1426-1463.

34. Bansal, V. Arginine availability, arginase, and the immune response. / V. Bansal, J.B. Ochoa // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* - 2003. - Vol. 6. - P.223-228.
35. Betue C.T.I. Changes in arginine metabolism during sepsis and critical illness in children / C.T.I. Betue, N.E.P. Deutz // *The Importance of Immunonutrition.* -Karger Publishers, 2013. - Vol. 77. - P. 17-28.
36. Bronte, V. L-Arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. / V. Bronte, P. Serafini, A Mazzone [et al.] // *Trends Immunol.* - 2003. - Vol. 24. - P. 302-306.
37. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. / V. Bronte, P. Zanovello // *Nature Rev Immunol.* - 2005. - Vol. 5. - P. 641-654.
38. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia // *Obes. Res.* – 2000. – № 8. – P. 605-619.
39. Buger R. The Pharmacodynamics of L-Arginine // *J. Nutr.* — 2007. — 137. — P. 1650S—1655S.
40. Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S. et al.. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study // *Ann. Epidemiol.* – 1990. – № 1. – P. 33-48.
41. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body mass index and mortality in prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1110.
42. Chatterjee, S. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. /S.Chatterjee // *Nitric Oxide.* - 2006. - Vol. 15. - P. 408-416.
43. Chaturvedi, R. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against *Helicobacter pylori* / R. Chaturvedi, M. Asim, N.D. Lewis [et al.] // *Infect Immun.* - 2007. - V.75. - P.4305-4315.
44. Cherla G. Role of L-arginine in the pathogenesis and treatment of renal disease / G. Cherla, E. Jaimes // *The Journal of nutrition.* - 2004. - Vol. 134, № 10. - P. 2801S-2806S.
45. Chronic L-arginine treatment improves metabolic, cardiovascular and liver complications in diet-induced obesity in rats / M. Alam, K. Kauter, K. Withers [et al.] // *Food & function.* - 2013. - Vol. 4, № 1. - P. 83-91.
46. Collier S. R., Casey D. P., Kanaley J. A. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine // *Growth Horm. IGF Res.* — 2005. — 15, N 2. — P. 136 — 139.
47. Coman, D. New indications and controversies in arginine therapy. / D. Coman, J. Yapfite-Lee, A.Boneh // *Clin Nutr.* - 2008. - Vol. 27. - № 4. - P. 489-496.

48. Cooper R ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension / N McFarlane Anderson, FI Bennett, K Cooper et al. // *J Hum Hypertens.* – 1997. Vol. 11. – P. 107-11.
49. Cynober, L. Pharmacokinetics of arginine and related amino acids. / L. Cynober // *J Nutr.* - 2007.- Vol. 137. - P. 258-261.
50. Deryagina, V.P. Production of nitrogen oxide derivatives under the Influence of no-synthase inhibitors and natural Compounds in mice with transplanted tumors / V.P. Deryagina, N.I. Ryzhova, N.A. Golubkina.// *Exp Oncol.* - 2012. - Vol.34. - P.29-33.
51. Duflou J Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity / R. Virmani, J. Rabin, J. Duflou J et al // *Am Heart J.* – 1995. – Vol. 130. – P. 306–13.
52. Dyer A.R., Elliott P., Shipley M. et al. Body mass index and association of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 729-730.
53. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159-2219.
54. Filipovsky, J. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of population-based study / J. Filipovsky, M. Ticha, R. Cufkova // *Blood press.* – 2005. – Vol. 14. – № 1. – P. 45–52.
55. Flynn, N. E. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. / N. E. Flynn [et al.] // *Biomed Pharmacother.* - 2002. - Vol. 56. -№9. - P. 427-438.
56. Fufa, H. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia / H.Fufa [et al.] // *Food Nutr. Bull.* - 2009. - V.30, N3. - P.227-232.
57. Higgins M., Kannel W.B., Garrison R.J. et al. Hazards of obesity: the Framingham experience // *Acta Med. Scand.* – 1987. – Vol. 723. – P. 23-26.
58. High Levels of Methylarginines Were Associated with Increased Mortality in Patients with Severe Sepsis / K.M. Mortensen, T.S. Itenov, N. Haase [et al.] // *Shock (Augusta, Ga.).* - 2016. - № 46. - P. 365-372.
59. Kannel W.B., Garrison R.J., Dannenberg H.L. Secular blood pressure trends in normotensive persons. The Framingham Study // *Am. Heart J.* – 1993. – Vol. 125. – P. 1154-1158.
60. Kannel, W. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study / W. Kannel, N. Brand, J. Skinner // *An. Intern. Med.* – 1967. – № 67. – P. 48 – 59.

61. Kastarinen M.J., Nissinen A.M., Vartiainen E.A. et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997 // *J. Hypertens.* – 2000. – № 18. – P. 266-262.
62. Kissebah A.H., Krakower G.R. Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 761-811.
63. L-arginine and asymmetric dimethylarginine are early predictors for survival in septic patients with acute liver failure / T. Brenner, T. Fleming, C. Rosenhagen [et al.] // *Mediators of inflammation.* - 2012. - Vol.2012. - P. 210454-210454.
64. L-arginine and glucagon-like peptide 1, a novel pathway to asthma control / A.L. Linderholm, L. Franzi, N.J. Kenyon, D.V. Nguyen // *American Thoracic Society.* - 2016. - P. A6477-A6477.
65. L-arginine Lglutamate enhances gastric motor function in rats and dogs and improves delayed gastric emptying in dogs / I. IshibashiShiraishi, S. Shiraishi, S.Fujita [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* - 2016. - Vol. 359, № 2. - P. 238-246.
66. L-arginine or tempol supplementation improves renal and cardiovascular function in rats with reduced renal mass and chronic high salt intake / M. Carlström, R.D. Brown, T. Yang [et al.] // *Acta Physiologica.* -2013. - Vol. 207, № 4. - P. 732-741.
67. Larsson B., Svardsudd K., Welin L. et al. Abdominaladipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in study of men born in 1913 // *Br. Med. J.* — 1984. — Vol. 288, № 6428. — P. 1401-1410.
68. Leiper J. Plasma asymmetric dimethylarginine (adma) association with risk of death in septic shock-subgroup analysis of patients from the vanish trial / J. Leiper, A. Gordon, S. Lambden // *Pain Medicine.* - 2016. - Vol. 1, № 2. - P. 3-8.
69. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1561-1566. Wong C., O'Moore-Sullivan T., Byrne N. et al. Weight reduction improves subclinical myocardial and vascular dysfunction in obese subjects // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 340.
70. Lucotti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic



- nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P.Lucotti // *Metabolism*. - 2009. - V.58, N9. - P.1270-1276.
71. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease / J. Wan, M. Benkdane, F. Teixeira-Clerc [et al.] // *Hepatology*. - 2014. - Vol. 59, № 1. - P. 130-142.
  72. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. Body weight and mortality among women // *Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 677-685.
  73. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines // *FEBS Letters*. — 2006. — Vol. 580, № 12. — P. 2917-2921.
  74. Morris S.M. Arginine Metabolism Revisited / S.M. Morris // *The Journal of Nutrition*. - 2016. - P. 226-232.
  75. Nitric oxide dysregulation in patients with heart failure: the association of depressive symptoms with Larginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and isoprostane / P.M. Mommersteeg, R.G. Schoemaker, U.L. Eisel [et al.] // *Psychosomatic medicine*.- 2015. - Vol. 77, № 3. - P. 292-302.
  76. Ochoa, J. B. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. / J.B. Ochoa, J. Strange, P. Kearney [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* - 2001. - Vol. 25. - P. 23-29.
  77. Pernow J. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? / J. Pernow, C. Jung // *Cardiovascular research*. - 2013. - Vol. 98, № 3. - P. 334.
  78. Poirier P., Mauriege P. et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey // *Hypertension*. – 2005. – № 45. – P. 363-367.
  79. Potier, M. Protein, amino acids and the control of food intake / M. Potier, N. Darcel, D. Tom // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* - 2009. - V.12, N1.- P.54-58.
  80. Rajapakse N.W. Role of cellular L-arginine uptake and nitric oxide production on renal blood flow and arterial pressure regulation / N.W. Rajapakse, D.L. Mattson // *Current opinion in nephrology and hypertension*. - 2013. - Vol. 22, № 1. - P. 45-50.
  81. Raw A. Arginine and ADMA in pregnant women with major depression / A. Raw, M. Gallaher, R. Powers // *Psychosomatic medicine*. -2014. - Vol. 76, № 6. - P. 430.
  82. Rodriguez, P. C., Quiceno, D.G., Ochoa, A.C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression / P. C. Rodriguez, D.G. Quiceno, A.C. Ochoa // *Blood*. - 2007. - V.109. -P.1568-1573.

83. Rosengren, A. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality / H. Wedel, L. Wielhelmsen, A. Rosengren // *Eur. Heart J.* – 1999. – № 20. – P. 269 – 277.
84. Shukla, J. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window. / J. Shukla, S Chatterjee, V.S. Thakur [et al.] // *Radiat Res.* - 2009. - Vol. 171. -№ 2. - P. 180-187.
85. Sjöström C.D., Lissner L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. Swedish Obese Subjects // *Obes. Res.* – 1997. – № 5. – P. 519-530.
86. Sjöström C.D., Lissner L., Sjöström L. Relationships between changes in body composite on and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects // *Obes. Res.* — 1997. — Vol. 5. — P. 519-30.
87. Soeters, P.B. Amino Acid Adequacy in Pathophysiological States / P.B.Soeters, M.C.G. van de Poll, W.G. van Gemert J. // *Nutr.* - 2004. -V.134. - P.1575S-1582S.
88. Stamler R., Stameer J., Riedlinger W.F. et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans // *JAMA.* – 1978. – Vol. 240. – P. 1607-1610.
89. Stamler R., Stamler J., Grimm R. Et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report on a four!year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program // *J. Am. Med. Assoc.* – 1987. –Vol. 257. – P. 1484-1491.
90. Suchner, U. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. / U. Suchner, D. K. Heyland, K. Peter // *Br J Nutr.* - 2002. - Vol. 87.- P. 1256-1261.
91. Takeuchi K. Mucosal Protection by l-Arginine in the Upper Gastrointestinal Tract / K.Takeuchi // *L-Arginine in Clinical Nutrition.* – Springer International Publishing. - 2017. - P. 369-380.
92. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-betamethylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients / S. Sipahi, O. Gungor, M. Gunduz [et al.] // *BMC nephrology.* - 2013. - Vol. 14, № 1. - P. 13-15.
93. Tuck ML The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients / J Sowers, L Dornfield, ML Tuck et al. // *N Engl J Med.* – 1981. – № 304. – P. 930–933.
94. Van Italie T.B. Implication of overweight and obesity in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 103. – P. 983-989.
95. Vasan R.S. Cardiac function and obesity // *Heart.* — 2003. — Vol. 89. — P. 1127-1129.

96. Vasan R.S., Larson M.G., Leip S. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertension participants in the Framingham Study: a cohort study // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1682-1686.
97. Wan Y., Wallinder C, Plouffe B. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT2 receptor agonist / C Wallinder, B. Plouffe, Y. Wan et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, № 24. — P. 5995-6008.
98. Watanabe G. Angiotensin II activation of cyclin D1-dependent kinase activity / R. J. Lee, C. Albanese, G. Watanabe et al. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, №37. — P. 22570-22577.
99. Wilsgaard T., Schimer H., Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2847-2853.
100. Yeramian, A. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. / A. Yeramian, L Martin, 2012.- P.-54- 67.
101. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. / *Am J Hypertens.* – 2000. – №13. – P. 1308–1314.
102. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Bodymass index and mortality in prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1110.