

Влияние трехмесячного курса терапии L-аргинином на общеклиническое состояние больных с различными формами сердечной недостаточности

Т.А. Абдуллаев, Я.Р. Ахматов, И.А. Цой

АО «Республиканский специализированный центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования: оценка влияния 3-месячного курса терапии L-аргинином на клинико-функциональные и лабораторные показатели у больных с различными формами сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование вошли 55 больных с кардиомиопатиями: 22 пациента – с изолированной правожелудочковой дилатационной кардиомиопатией (ПЖДКМП) и 33 пациента – с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с бивентрикулярной сердечной недостаточностью. Средний возраст больных составил $42,1 \pm 9,0$ года (от 21 до 54 лет). В зависимости от формы сердечной недостаточности пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 22 пациента с ПЖДКМП (средний возраст – $45,3 \pm 10,2$ года), во вторую – 33 пациента с ДКМП (средний возраст – $45,3 \pm 13,3$ года).

Результаты. Было отмечено улучшение клинико-функциональных и лабораторных показателей в обеих группах пациентов, однако при ПЖДКМП данные изменения носили более выраженный характер по сравнению с группой ДКМП. Различное действие L-аргинина в анализируемых группах пациентов было обусловлено наличием необратимых декомпенсированных изменений в состоянии миокарда у пациентов с ДКМП, в то время как у больных с ПЖДКМП компенсаторные реакции сердечной мышцы, видимо, были выше.

Заключение. Применение аргинина у пациентов с ДКМП с правожелудочковым или бивентрикулярным поражением приводит к улучшению функции эндотелия сосудов, оказывая влияние на поток-зависимую вазодилатацию.

Ключевые слова: L-аргинин, сердечная недостаточность, терапия.

Сегодня большое внимание в медицинской практике уделяется аминокислотам, обладающим лечебным действием [1–3]. Одной из важнейших является аминокислота аргинин – предшественник орнитина, цитрулина, глутамата, глутамина, глутатиона, гамма-аминомасляной кислоты, спермина и других соединений. L-аргинин является условно незаменимой аминокислотой, ее недостаток ведет к быстрому развитию патологических процессов [4].

Одним из механизмов, описанных в клинических и экспериментальных исследованиях, является снижение функциональной активности eNOS и снижение биодоступности оксида азота (NO) [5]. При сердечной недостаточности на фоне активации свободнорадикального окисления изменяется конфигурация eNOS, что обуславливает изменение активности и биодоступности данного фермента [6]. Основным механизмом нарушения активности эндотелиальной eNOS является недостаток субстрата – L-аргинина. Результаты исследований свидетельствуют о позитивном воздействии L-аргинина на различные патологические состояния [5, 7].

Цель исследования: оценка влияния 3-месячного курса терапии L-аргинином на клинико-функциональные и лабораторные показатели у больных с различными формами сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 55 больных с кардиомиопатиями: 22 пациента – с изолированной правожелудочковой дилатационной кардиомиопатией (ПЖДКМП) и 33 пациента – с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с бивентрикулярной сердечной недостаточностью. Средний возраст больных составил $42,1 \pm 9,0$ года (от 21 до 54 лет). При постановке диагноза ДКМП мы использовали критерии ВОЗ/МОФК от 1995 года, а при диагностике ПЖДКМП – те же критерии с адаптацией на поражение правых отделов сердца [8].

Электрокардиографические показатели

- отклонение электрической оси сердца вправо;
- наличие углубленного зубца S в левых грудных отведениях и высокоамплитудного зубца R в правых грудных отведениях;
- инверсия зубца T в отведениях V1–V3;
- признаки затруднения проводимости по правой ножке пучка Гиса.

ЭхоКГ

- визуализация правого желудочка (ПЖ) при верхушечном доступе сканирования;
- наличие дилатации правых отделов сердца (ПЖ ≥ 40 мм; правого предсердия – ПП ≥ 40 мм), при отсутствии дилатации и/или увеличения левых отделов сердца;
- выявление парадоксального движения межжелудочковой перегородки (МЖП) в систолу;
- величина фракции выброса (ФВ) ПЖ $< 45\%$;
- уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) – 30–50 мм рт.ст.;
- отношения площади ПЖ к площади левого желудочка (ЛЖ) – $RW_s/LW_s > 1,0$.

Критерии исключения диагноза:

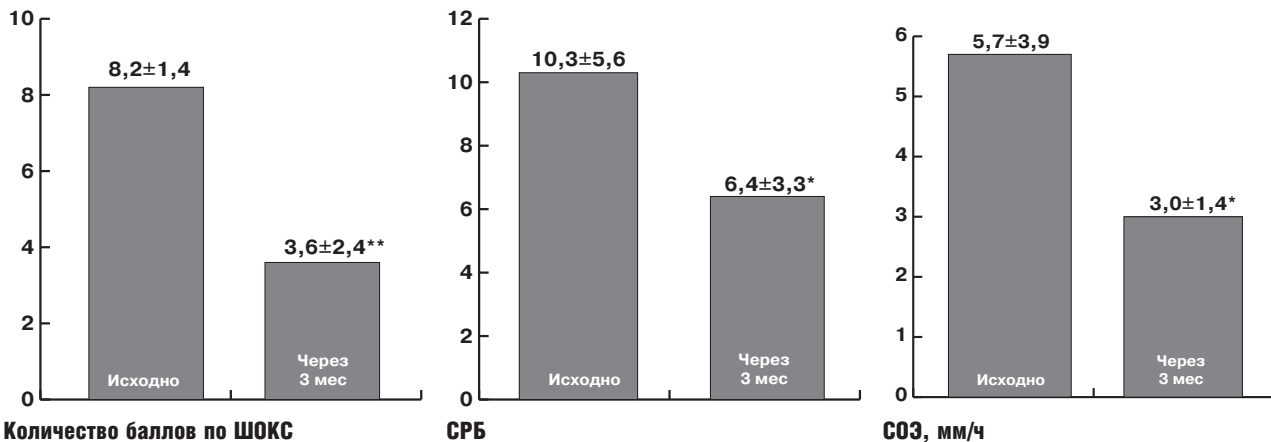
- наличие ХОБЛ и другой легочной патологии;
- наличие деформаций позвоночника и костного каркаса грудной клетки;
- эритроцитоз и повышение уровня гемоглобина (Hb) крови свыше 160 г/л в клиническом анализе крови;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- системные заболевания соединительной ткани;
- воспалительные заболевания миокарда и перикарда;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет;
- первичная легочная гипертензия.

У всех пациентов наблюдали симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), при этом средний функциональный класс (ФК) ХСН составил $3,23 \pm 0,74$.

Пациентам, принимающим участие в исследовании, были проведены:

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с изолированной ПЖДКМП в динамике на фоне терапии L-аргинином

Показатель	Исходно, n=22	Через 3 мес, n=22
<i>Физикальные данные</i>		
Возраст, лет	45,3±10,2	
САД, мм рт.ст.	107,2±19,5	117,7±18,6*
ДАД, мм рт.ст.	66,7±11,2	74,2±12,0
ЧСС, за 1 мин	83,3±13,1	80,7±7,5
Количество баллов по ШОКС	8,2±1,4	3,6±2,4**
ДПД по ТШХ, м	197,0±72,1	254,5±95,7
Ср.ФК ХСН по ТШХ	3,1±0,6	2,6±0,5
<i>Лабораторные показатели</i>		
АЛТ	22,0±8,2	28,3±9,5
АСТ	27,8±12,2	25,7±9,5
Креатинин	87,9±20,9	92,4±19,9
Мочевина	6,9±1,7	7,7±2,9
СРБ	10,3±5,6	6,4±3,3*
Нв, г/л	130,8±22,3	133,8±11,8
СОЭ, мм/ч	5,7±3,9	3,0±1,4*



Количество баллов по ШОКС

СРБ

СОЭ, мм/ч

Примечания: САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ДПД – длина пройденной дистанции; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA; АЛТ/АСТ – аланин/аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; Нв – гемоглобин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – количество больных; * и ** – достоверность различий между показателями на этапах по сравнению с исходом при p<0,05 и p<0,0001.

- физикальный осмотр по шкале оценки клинического состояния (ШОКС);
- общеклинический и биохимический анализы крови;
- снятие и расшифровка электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях;
- ЭхоКГ с измерением объемных показателей (конечно-систолический объем – КСО и конечно-диастолический объем – КДО) и вычислением ФВ как ЛЖ, так и ПЖ, а также с измерением уровня СДЛА.

В качестве нагрузочного теста был использован тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) с измерением длины пройденной дистанции (ДПД). Для оценки функции сосудистого эндотелия использовали метод плетизмографии с помощью монитора УМ 300 (Украина) сразу после введения препарата и спустя 3 мес наблюдения. Из записей всех интервалов выбирали наиболее характерные пульсовые волны и оценивали показатели времени достижения максимальной амплитуды пульсовой волны (ВМАПВ) и общее время распространения пульсовой волны (ВРПВ), а также рассчитывали индекс, выраженный соотношением этих двух величин (индекс ВМАПВ/ВРПВ <30 – норма).

В зависимости от формы сердечной недостаточности пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 22 пациента с ПЖДКМП (средний возраст – 45,3±10,2 года), во вторую – 33 пациента с ДКМП (средний возраст – 45,3±13,3 года).

Всем включенным в исследование пациентам была назначена базисная терапия (БТ), включавшая β-адреноблокаторы; ингибиторы АПФ; антагонисты альдостерона; ангиотензины; при необходимости – диуретики, антиаритмики и сердечные гликозиды. С целью оптимизации терапии данного контингента больных в состав БТ был включен L-аргинин (препарат Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина) в виде 4,2% раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки (курс – 8–10 дней) с последующим переходом на раствор для перорального применения по 10 мл 3 раза в сутки (курс – 3 мес).

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий определяли согласно t-критерию Стьюдента. Достоверными считались изменения при p<0,05.

Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с ПЖДКМП

ЭхоКГ-показатели	Исходно, n=22	Через 3 мес, n=22
КДО, мл	81,8±39,7	82,7±34,4
КСО, мл	25,0±11,6	21,9±13,5
МЖП, мм	9,1±1,8	9,6±1,7
ЗСЛЖ, мм	9,3±2,0	9,7±1,6
ФВ ЛЖ, %	65,8±7,2	76,1±7,2*
ФВ ПЖ, %	36,1±9,1	40,5±4,3
ПЖ, мм	50,5±8,4	47,8±10,2
ПП, мм	47,9±9,9	45,1±7,5
Е/Амк	1,6±0,1	1,4±0,5
Е/Атк	2,6±0,2	2,3±0,4
<i>Индекс ВМАПВ/ВРПВ</i>		
Индекс ВМАПВ/ВРПВ	38,75±11,52	23,32±6,08*

Примечания: КДО/КСО – конечно-диастолический/систолический объемы; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПП – правого предсердия; Е/А мк – соотношение пиковые скорости быстрого и медленного диастолического наполнения митрального клапана; Е/А тк – соотношение пиковые скорости быстрого и медленного диастолического наполнения трикуспидального клапана.

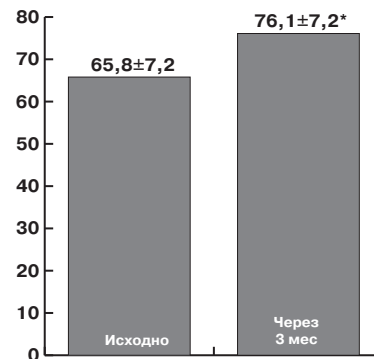
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что у пациентов первой группы курс терапии L-аргинином (Тивортин) через 3 мес способствовал незначительному приросту систолического артериального давления (АД) на 10,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Существуют предположения, что аминокислоты помогают снизить АД, однако редкие исследования на эту тему были недостаточно масштабными и плохо организованными, к тому же, в этих исследованиях было показано, что аминокислоты, в частности L-аргинин, снижают давление только на короткий период времени.

Незначительный прирост АД сопровождался увеличением толерантности к физической нагрузке и улучшением общего самочувствия данной категории пациентов. В частности, при проведении ТШХ, длина пройденной дистанции составила 254,5 м, что на 57,5 м оказалось больше, чем на исходном этапе. В исследовании Коноплевой Л.Ф. и Кушнир Л.В. (2013) было показано, что в группе лиц, у которых исходно показатель ТШХ был < 400 м, эффект комбинированной терапии с применением L-аргинина оказался недостаточным. Авторы объяснили это наличием глубоких необратимых изменений сосудов миокарда. В то же время у больных, исходно преодолевших расстояние ≥ 400 м за 6 мин, были получены убедительные положительные результаты. До лечения количество таких больных составило 10, после лечения – 20; прирост дистанции ходьбы составил 22,3 м [9].

При оценке общеклинического состояния по шкале ШОКС количество баллов спустя 3 мес оказалось на 4,6 балла меньше, чем на исходном этапе. Кроме того, в данной группе пациентов отмечалось снижение среднего ФК ХСН с 3,1 до 2,6 (табл. 1).

Со стороны лабораторных показателей через 3 мес на фоне терапии L-аргинином также наблюдали положительную динамику: уровень С-реактивного протеина снизился на 37,8%, а скорость оседания эритроцитов уменьшилась на 47,4% (оба $p < 0,05$); отмечали прирост уровня гемоглобина крови, но который не достигавший уровня достоверности (см. табл. 1). Выявленная позитивная тенденция обусловлена действием другой, связанной с L-аргинином, незаменимой аминокислоты – глутамином. Образующийся из ар-



ФВ ЛЖ, %

гинина глутамин является условно незаменимой аминокислотой и также играет важнейшую роль в метаболических процессах организма. Глутамин предотвращает атрофические процессы в слизистой оболочке тонкой кишки, улучшает функциональное состояние энтероцитов, снижает выброс провоспалительных цитокинов, улучшает обмен протеинов и предотвращает дефицит глутатиона в мышечной ткани [10, 11].

Стимулируя выделение гормона роста, L-аргинин способствует увеличению мышечной массы (являясь донатором азотных групп, необходимых для синтеза белка) [12, 13]. Учитывая данную характеристику Тивортина, нами были проанализированы показатели внутрисердечной гемодинамики с прицелом на мышечные компоненты исследования. При оценке ЭхоКГ-показателей существенных различий на этапах выявлено не было, за исключением ФВЛЖ, которая на фоне 3-месячной терапии увеличилась на 10,3%. Толщина стенок миокарда ЛЖ также несколько увеличилась, что, вероятно, и обеспечило прирост сократительной функции миокарда не только ЛЖ, но и ПЖ (табл. 2). Отмечено позитивное влияние на эндотелиальную функцию периферических сосудов, выражающихся в достоверном снижении индекса ВМАПВ/ВРПВ в обеих группах.

При обследовании пациентов второй группы также наблюдали позитивную динамику клинических, лабораторных и инструментальных показателей. В данной группе пациен-

Клинико-функциональная характеристика пациентов с ДКМП на различных этапах исследования

Показатель	Исходно, n=33	Через 3 мес, n=33
<i>Физикальные данные</i>		
Возраст, лет	45,3±13,3	
САД, мм рт.ст.	108,8±14,9	108,2±13,6
ДАД, мм рт.ст.	71,7±9,5	69,7±8,7
ЧСС, за 1 мин	90,4±12,7	80,8±14,5*
Количество баллов по ШОКС	10,2±3,2	6,0±3,3
ДПД по ТШХ, м	225,4±85,2	326,0±115,1
Ср.ФК ХСН по ТШХ	3,1±0,7	2,3±0,9
<i>Лабораторные показатели</i>		
АЛТ	30,4±20,3	22,3±12,6
АСТ	21,8±8,1	23,1±11,6
Креатинин	87,7±28,2	92,0±32,1
Мочевина	7,1±2,8	7,3±2,8
СРБ	14,9±9,4	4,5±2,3**
Нб, г/л	122,5±19,8	126,2±18,8
СОЭ, мм/ч	9,4±3,5	6,0±2,5
<i>ЭхоКГ-характеристики</i>		
КДО, мл	280,5±73,3	283,9±71,8
КСО, мл	181,7±62,3	194,0±61,7
МЖП, мм	9,6±1,8	9,4±1,6
ЗСЛЖ, мм	10,0±1,9	9,9±1,7
ФВ ЛЖ, %	33,2±7,7	34,5±7,2
ФВ ПЖ, %	47,1±8,7	47,0±8,5
ПЖ, мм	42,8±5,6	41,4±4,7
ПП, мм	42,9±5,6	40,8±5,0
Е/Амк	1,6±0,1	1,5±0,2
Е/Атк	1,5±0,1	1,5±0,4
<i>Индекс ВМАПВ/ВРПВ</i>		
Индекс ВМАПВ/ВРПВ	41,4±13,47	23,65±6,74*

тов выявили урежение ЧСС на 10,6% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); улучшение общеклинического статуса в виде снижения количества баллов по шкале ШОКС и увеличения проходимой дистанции при тестировании 6-минутной ходьбы, что способствовало уменьшению ФК ХСН с 3,1 до 2,3. Со стороны лабораторных показателей, пациенты с ДКМП на фоне 3-месячной терапии L-аргинином характеризовались улучшением почечно-печеночной функций организма, снижением активности СРБ и уменьшением СОЭ, однако все эти изменения не достигали уровня достоверности (табл. 3).

У. Ваї и соавторами (2009) были опубликованы результаты мета-анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований, результаты которого показали, что пероральное применение L-аргинина короткими курсами существенно, по сравнению с плацебо, увеличивает поток-опосредованную вазодилатацию плечевой артерии, что является показателем улучшения функции эндотелия [14], что также было показано в данном исследовании при использовании фотоплетизмографии. Было отмечено улучшение клинико-функциональных и лабораторных показателей в обеих группах пациентов, однако при ПЖДКМП данные изменения носили более выраженный характер по сравнению с группой ДКМП. На наш взгляд, различное действие L-аргинина в анализируемых группах пациентов было обусловлено нали-

чием необратимых декомпенсированных изменений в состоянии миокарда у пациентов с ДКМП, в то время как у больных с ПЖДКМП компенсаторные реакции сердечной мышцы, видимо, были выше.

ВЫВОДЫ

Трехмесячный курс терапии L-аргинином (Тивортин) у пациентов с изолированной правожелудочковой дилатационной кардиомиопатией (ПЖДКМП) способствует улучшению систолической функции миокарда как левого (прирост фракции выброса левого желудочка на 10,3%), так и правого (прирост фракции выброса правого желудочка на 4,4%) желудочков. Это характеризуется стабилизацией общеклинического состояния больных (улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния), уменьшением проявлений сердечной недостаточности (снижение среднего функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA) и нормализацией лабораторных данных (снижение активности С-протеина и скорости оседания эритроцитов, а также прирост уровня гемоглобина крови).

Применение аргинина у пациентов с ДКМП с правожелудочковым или бивентрикулярным поражением приводит к улучшению функции эндотелия сосудов, оказывая влияние на поток-зависимую вазодилатацию.

Вплив тримісячного курсу терапії L-аргініном на загальноклінічний стан хворих з різними формами серцевої недостатності
Т.А. Абдуллаєв, Я.Р. Ахматов, І.А. Цой

Influence of three months therapy with L-arginine on the general clinical conditions of patients with various forms of heart failure
T. A. Abdullaev, Ya. R. Akhmatov, I. A. Tsoi

Мета дослідження: оцінювання впливу 3-місячного курсу терапії L-аргініном на клініко-функціональні та лабораторні показники у хворих з різними формами серцевої недостатності.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 55 хворих з кардіоміопатією: 22 пацієнта – з ізольованою правощлуночковою дилатаційною кардіоміопатією (ПШДКМП) і 33 пацієнта – з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) з бівентрикулярною серцевою недостатністю. Середній вік хворих – $42,1 \pm 9,0$ року (від 21 до 54 років). Залежно від форми серцевої недостатності пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 22 пацієнта з ПШДКМП (середній вік – $45,3 \pm 10,2$ року), у другу – 33 пацієнта з ДКМП (середній вік – $45,3 \pm 13,3$ року).

Результати. Було відзначено поліпшення клініко-функціональних і лабораторних показників в обох групах пацієнтів, однак при ПШДКМП дані зміни носили більш виражений характер у порівнянні з групою ДКМП. Різну дію L-аргініну в аналізованих групах пацієнтів було зумовлено наявністю незворотних декомпенсованих змін у стані міокарда у пацієнтів з ДКМП, у той час як у хворих з ПШДКМП компенсаторні реакції серцевого м'яза, мабуть, були вище.

Заключення. Застосування аргініну у пацієнтів з ДКМП з правощлуночковою або бівентрикулярною поразкою сприяє поліпшенню функції ендотелію судин, впливаючи на потік-залежну вазодилатацію.

Ключові слова: L-аргінін, серцева недостатність, терапія.

The objective: assessing of the impact of the 3-month course of treatment with L-arginine on the clinical and functional and laboratory parameters in patients with various forms of heart failure.

Patients and methods. The study included 55 patients with cardiomyopathy: 22 patients - with isolated right ventricular dilated cardiomyopathy (RVDCMP) and 33 patients - with dilated cardiomyopathy (DCM) with bi-ventricular heart failure. The average age of patients - $42,1 \pm 9,0$ year (from 21 to 54 years). Depending on the shape of heart failure patients were divided into two groups. The first group included 22 patients with RVDCMP (average age - $45,3 \pm 10,2$ years), the second included 33 patients with dilated cardiomyopathy (mean age - $45,3 \pm 13,3$ years).

Results. It was noted improvement in clinical and functional and laboratory parameters in both groups of patients, but in the case of RVDCMP these changes were more pronounced in comparison with a group of DCM. Different effects of L-arginine in the analyzed group of patients was caused by the presence of irreversible changes in the state of decompensated myocardium in patients with dilated cardiomyopathy, while in patients with RVDCMP compensatory response of the heart muscle must have been higher.

Conclusion. The use of arginine in patients with dilated cardiomyopathy with right ventricular or bi-ventricular lesion improves vascular endothelial function, affecting the flow-dependent vasodilatation.

Key words: L-arginine, heart failure, therapy.

Сведения об авторах

Абдуллаєв Тимур Атаназарович – отделение Сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, акционерного общества «Республиканский специализированный центр кардиологии», 100052, Узбекистан, Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Осиев, 4. E-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz

Ахматов Яшин Равшанович – отделение Сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, акционерного общества «Республиканский специализированный центр кардиологии». 100052, Узбекистан, Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Осиев, 4. E-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz

Цой Игорь Арсеньевич – отделение Сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, акционерного общества «Республиканский специализированный центр кардиологии». 100052, Узбекистан, Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Осиев, 4. E-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лейдерман Н.Н. Иммунное питание (immunonutrition) // Вестн. интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 57–61.
2. Daly J.M., Lieberman M.D., Goldfine J. et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome // Surgery. – 1992. – 112. – P. 56–67.
3. Darmaun D., Matthews D.E., Bier D.M. Glutamine and glutamate kinetics in humans // Am. J. Physiol. – 1992. – 151. – P. 117–126.
4. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
5. Катеринчук И.П. Кардиальные эффекты аргинина и эффективность кардиоаргинина при сердечно-сосудистой патологии // Здоров'я України. – № 3–4. – С. 76.
6. Bednarski B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P., Szpajder M., Janik K., Gniot J., Kawka-Urbaneck T., Drozdowska D., Gessek J., Laskowski H. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // Kardiologia Pol. – 2005. – 62 (5). – P. 421–427.
7. Roe N.D., Ren J. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases // Vascul Pharmacol. – 2012, Nov-Dec 57 (5-6): 168–72. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.004.
8. Курбанов Р.Д., Абдуллаєв Т.А., Ахматов Я.Р. Клинико-гемодинамические проявления правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии. Сердечная недостаточность. – 2012. – № 4. – С. 228–232.
9. Коноплева Л.Ф., Кушнир Л.В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза. www.umj.com.ua / УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 1 (93) – I/II 2013.
10. Evans M.A., Shronts E.P. Intestinal fuels: glutamine, short-chain acids, and dietary fibre // J. Am. Diet. Ass. – 1992. – 92. – P. 1239–1246.
11. Beaux de A.C., O'Riordan M.G., Ross J.A. et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis // Nutrition. – 1998. – 14, № 3. – P. 261–265.
12. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 1998. – 4, № 4. – С. 581–596.
13. Кургалюк Н.М., Ткаченко Г.М., Іккерт О.В. Функціонування мітохондрій за умов іонізуючого опромінювання: ефект інтервальної гіпоксії та L-аргініну // Мед. хімія. – 2003. – № 1. – С. 18–21.
14. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. (2009) Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 89 (1): 77–84.

Статья поступила в редакцию 24.04.17