



Ю.М. Степанов,
И.В. Твердохлеб, О.Ю. Сиренко
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы

Ключевые слова

L-аргинин, NO, острый панкреатит, токсичность, поджелудочная железа.

Результаты многочисленных исследований последних лет, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины, свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина в клинической практике при различной патологии, в том числе при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Однако применение данного препарата сопряжено с риском развития побочных эффектов и требует учета возможной токсичности, а также соблюдения мер по предотвращению развития нежелательных эффектов.

Аргинин (1-амино-4-гуанидиновалериановая кислота) является одной из аминокислот, составляющих природные белки человека, а также донатором и естественным переносчиком азота для процессов синтеза NO. Кроме того, L-аргинин выступает как предшественник креатинина, стимулятор иммунопоэза, способствует резкому повышению активности натуральных клеток киллеров, увеличивает потенциальные возможности тимуса и повышает антибактериальную активность нейтрофилов.

Количества аргинина, синтезируемого в организме взрослого человека (примерно 2 г в сутки), достаточно, чтобы обеспечить физиологические потребности в нормальных условиях. Взрослый организм в результате спонтанного, без участия ферментов, расщепления ежедневно теряет 1–2 г креатина, для синтеза которого требуется 1,75–3,50 г аргинина. Поэтому для восполнения клеточного фонда креатина необходи-

мо дополнительное поступление его или аргинина из экзогенных источников [3].

Являясь условно незаменимой для взрослых и детей аминокислотой, аргинин стимулирует продукцию соматотропного гормона. Дефицит аргинина в рационе замедляет рост организма. Его введение существенно снижает потери азота и массы тела в посттравматический и послеоперационный период. Многие эффекты аргинина объясняются тем, что он является предшественником NO, вырабатываемого эндотелиальными клетками сосудов, макрофагами и нейтрофилами [2].

Аргинин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов. Источниками аргинина являются семена растений, орехи (грецкий, кокосовый, фундук, фисташки, арахис), пшеничные зародыши, бобовые (соя, горох, фасоль), овес, мясные (мясо кита, утки, гуся, барана), рыбные и молочные продукты, желатин. Большое его количество содержится в семенной жидкости различных животных и рыб (до 80 % общей массы) [6].

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. Выделяют как минимум три гидроформы NO-синтаз: нейрональную, эндотелиальную и индуцибельную. Эти ферменты кодируются разными генами, расположенными в разных хромосомах.

Эндотелиальная и нейрональная изоформы NO-синтаз являются конституциональными разновидностями фермента, а индуцибельная NO-синтаза экспрессируется при воспалении, инфекционном процессе под воздействием токсинов (монополисахаридов), провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , ФНО- α и др.)

Индукцибельная NOS — единственный известный на данный момент фермент, использующий в этом процессе одновременно 5 кофакторов/простетических групп (флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид, гем, тетрагидриоптерин и кальций/кальмодулин), являясь таким образом одним из наиболее регулируемых в природе ферментов (N.S. Bryan и соавт., 2009). Конститутивная NOS не имеет встроенного кальмодулина и потому не зависит от его наличия.

NO, будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощным вазодилататором. Он обладает аутокринным и паракринным действием; способен оказывать влияние на биохимические и физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезирован, но и в соседних клетках. NO-эргические нервы, нейротрансмиттером которых служит NO, обнаружены в нижней трети пищевода, в желчевыводящих путях, кишечнике, матке, мочеполовой системе, легких, мозге. NO действует во всех направлениях, захватывая целые группы нейронов и синапсов.

В последнее время показано, что введение аргинина может приводить к усилению синтеза NO в организме. Этот феномен, известный как «аргининовый парадокс», осуществляется при наличии в клетках определенных концентраций свободного асимметричного диметиларгинина (ADMA), который в условиях *in vivo* конкурирует с аргинином на уровне транспортера Y⁺ и/или NO-синтаз. При высоком уровне ADMA происходит угнетение эндотелиальной NO-синтазы, а введение L-аргинина восстанавливает ее активность, нормализует функцию эндотелия и сосудистый тонус. С другой стороны, направление действия аргинина, опосредуемого через ускорение эндогенного синтеза NO, может быть различным в зависимости от состояния организма. Так, при выраженных воспалительных процессах, имеющих место при тяжело протекающих заболеваниях, таких как синдром системной воспалительной реакции и органной недостаточности, сепсис, атеросклероз, а также сопровождающихся индукцией соответствующей формы NO-синтазы и развитием оксидативного стресса, введение аргинина может не только не оказать терапевтического действия на больного, но даже

ухудшить его состояние за счет гиперпродукции пероксинитрита и других токсичных реактивных форм азота (Н.П. Дмитренко, А. Холиан, 2007).

Показано, что именно NO опосредует гастропротекторные эффекты гастрина, морфина и нестероидных противовоспалительных препаратов. Очевидно, что одним из важных механизмов действия этих препаратов является улучшение кровоснабжения желудка посредством релизинга NO. Доноры NO ускоряют заживление язв, а при этаноловых поражениях желудка NO опосредует гиперемию, что облегчает поражение слизистой оболочки. Ferraz и соавт. (1994) наблюдали у крыс отягощение этанолового поражения слизистой желудка при предварительном применении больших доз субстрата NO (L-аргинин, 500 мг/100 г массы тела). Авторы считают, что это отягощение лишь частично зависит от NO (поскольку оно ослаблялось, но не устранялось полностью, под влиянием N-нитро-L-аргинин-метилового эстера (L-NAME) — ингибитора NOS). Хотя сами исследователи ставят под сомнение роль изменений желудочного кровотока в наблюдавшемся феномене, все же следует иметь в виду, что этанол сам по себе вызывает вазодилатацию в слизистой оболочке вследствие активации синтеза NO и применение при этом субстрата NO может не только не увеличить кровоснабжение желудка (есть предел вазодилатации), но и, наоборот, уменьшить его за счет системной гипотензии. Кроме того, известно угнетающее действие NO на циклооксигеназу, поэтому устранение простагландинового звена гастропротекции при применении NO может быть еще одним объяснением полученных результатов. Несмотря на способность NO угнетать циклооксигеназу, имеются убедительные доказательства взаимодействия простагландинов и NO в поддержании целостности слизистой оболочки желудка, изложенные в обзоре Wallace и Tigley (1995). В целом, уже сейчас представляется доказанной важная роль эндогенно синтезируемой NO в гастропротекции при разных типах поражений слизистой оболочки. Основным механизмом при этом является, очевидно, высокая способность NO усиливать кровоснабжение пораженных тканей. Целесообразность применения доноров NO с целью гастропротекции требует экспериментальной проверки. Теоретически это может оказаться полезным при недостаточном кровоснабжении слизистой оболочки желудка или гипофункции системы NOS, поскольку известно, что NO в значительной степени обеспечивает поддержание адекватного нутритивного кровоснабжения тканей, расслабляя артериолы и противодействуя симпатическим ад-

ренергическим вазоконстрикторным влияниям (Mellander и соавт., 1997), а также потенцируя вазодилататорное действие других вазоактивных веществ (Macedo, Lautt, 1997). Однако следует иметь в виду, что NO может вести себя как агрессивный фактор (при поражении слизистой оболочки желудка), усиливая, например, цитотоксичность пероксида водорода (Hata и соавт., 1996). Чрезмерная экспрессия конститутивной NOS в эндотелии сосудов слизистой оболочки желудка и избыточная продукция NO, возникающие при экспериментальной портальной гипертензии, как это было показано на крысах (Ohta и соавт., 1997), рассматривают как важный фактор ослабления резистентности слизистой оболочки желудка к повреждению.

Избыточная продукция NO за счет экспрессии, индуцируемой NOS, считается одним из важных патогенетических факторов колита, хотя имеются данные о важной протекторной роли индукции NOS при воспалительных поражениях кишечника (McCaffert и соавт., 1997).

Если запасы L-аргинина в организме динамичны, а iNOS-экспрессирование под воздействием липополисахаридов (токсинов) и провоспалительных цитокинов, то iNOS способствует синтезу большого количества NO. В случае, если израсходованы все резервы эндогенного L-аргинина, iNOS способствует появлению агрессивных радикалов (синглетный кислород, перекись водорода, пероксинитрит и др.), что приводит к активации перекисного окисления липидов. Этот процесс завершается разрушением клеточных мембран, ядерного аппарата клеток и их органелл, деструктивными процессами в тканях и органах.

Сосудорасширяющее действие NO связано с активацией NO-растворимой гуанилатциклазы и накоплением cGMP. Накапливающийся гуанилмонофосфат (cGMP) активирует cGMP-зависимую протеинкиназу и Ca^{2+} -АТФазу, которые участвуют в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выводу Ca^{2+} из мышечных клеток и в конечном итоге — к вазодилатации [5].

При массовом высвобождении Ca^{2+} из депо саркоплазматического ретикулума происходит деполяризация оболочек мышечных клеток и из сокращающихся мышечных клеток высвобождается большое количество K^{+} , что может привести к гиперкалиемии, остановке сердца в диастолу, аритмии.

NO может связываться с сульфгидрильными группами железа, нарушая электронтранспортную цепь и разобщая окислительное фосфорилирование, в результате чего клетки могут погибнуть. Однако NO предотвращает вазоконстрик-

цию и потенциально разрушительный эффект ишемии слизистой, которую рассматривают как основной патогенный механизм при болезни Крона. NO также предотвращает агрегацию нейтрофилов. Есть доказательства того, что iNOS (ингибитор) может иметь важное значение в репарации поврежденного эпителия кишечника (Fotiadis и соавт., 2004).

L-аргинин-NO-путь принимает участие в регуляции моторики желчного пузыря. Точно не известно, в чем заключается механизм влияния L-аргинина на объем желчного пузыря: в стимуляции синтеза NO в нервах NANC или собственных гладкомышечных клетках желчного пузыря. Влияние L-аргинина на опорожнение желчного пузыря может также быть объяснено торможением холецистокинин-индуцированного сокращения желчного пузыря, так как ингибитор NOS L-NMMA снижает объем желчного пузыря и увеличивает холецистокинин — или пищеиндуцированное опорожнение желчного пузыря.

При долгосрочном оральном приеме L-аргинин влияет на давление в нижнем пищеводном сфинктере путем снижения базального постпрандиального давления и подавления физиологического постпрандиального увеличения давления. Кроме того, он способен увеличивать остаточный объем желчного пузыря [19].

Усиленный синтез NO под влиянием введения L-аргинина уменьшает степень некроза и апоптоза путем ослабления экспрессии Bcl-2 при повреждении печени вследствие ишемии-реперфузии. Аргинин также оказывает протективное действие на гепатобилиарную систему и ультраструктуру печени при повреждении печени у экспериментальных животных [8].

L-аргинин отпускают в аптеках без рецепта. Существуют различные лекарственные его формы: капсулы, раствор L-аргинина гидрохлорида для инфузий, раствор для питья. В инструкции указаны следующие показания: коррекция рациона питания: для поддержки нормального уровня артериального давления, снижения уровня холестерина, улучшение коронарной микроциркуляции, улучшение функционирования иммунной системы, улучшения заживления язв, ран, ожогов, повышение концентрации сперматозоидов в сперме, способствует выделению гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение суточного использования нитроглицерина, нивелирование побочного действия бета-адреноблокаторов — эректильной дисфункции, идиопатическая легочная гипертензия, острый и хронический гепатит различной этиологии, гипергаммонемия, астенические

состояния в процессе реконвалесценции, поддержка развития плода и преэклампсия.

В 2009 г. Y. Bai и соавт. провели метаанализ 13 проспективных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований, выполненных с целью изучения эффекта перорального приема L-аргинина на функцию эндотелия. Количество участников отдельных исследований составляло от 10 до 36 человек, общее количество — 589. В 4 исследованиях изучали эффект перорального применения L-аргинина при стабильной ишемической болезни сердца, в остальных — у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, детей с хронической почечной недостаточностью, здоровых лиц молодого возраста, клинически бессимптомных участников пожилого возраста, пациентов с заболеванием периферических артерий или гиперхолестеринемией. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения аргинина при таких состояниях, как стенокардия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, перемежающаяся хромота/заболевания периферических сосудов. Кроме того, пероральное применение аргинина оказывает воздействие на функцию эндотелия у здоровых лиц пожилого возраста и курильщиков молодого возраста (А.В. Бабушкина, 2010). В настоящее время только L-аргинин, тестостерон и эстроген одобрены Food and Drug Administration для лечения рефрактерной стенокардии, что открывает перспективы для его применения у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца и прежде всего стенокардии (Л.Ф. Коноплева, Е.В. Андреев, 2010).

Аргинин используют при гепатозах, гепатитах и циррозах печени. Морфологическими исследованиями доказано, что он значительно уменьшает выраженность жировой дистрофии гепатоцитов, некроза, воспаления и фиброза в печени. С помощью иммуногистохимического анализа продемонстрировано, что *in vivo* аргинин уменьшает индуцированные этанолом перичеллюлярный фиброз и коллагенообразование в печени. Наличие донатора NO является патогенетическим обоснованием для назначения препарата больным с циррозом печени при наличии портальной гипертензии. В процессе лечения у больных значительно улучшаются показатели портальной и печеночной гемодинамики и микроциркуляции (в частности увеличивается объемная скорость кровотока в воротной вене), уменьшается степень гипоксии гепатоцитов [2].

Аргинин хорошо переносится большинством людей в исследованиях продолжительностью до

6 мес, хотя не исключена возможность побочных эффектов. На фоне приема аргинина может возникнуть чувство дискомфорта в животе, тошнота, спастические абдоминальные боли и диарея. Люди, страдающие бронхиальной астмой, могут испытать усиление симптомов, что может быть связано с аллергической реакцией при вдыхании аргинина. Другие возможные побочные эффекты включают снижение артериального давления и изменение уровня электролитов в крови. Так, возможно повышение уровня калия, хлорида в плазме крови, снижение содержания натрия, фосфатов, высокий уровень азота и мочевины в крови, креатинина. Люди с болезнями печени или почек могут быть особенно чувствительны к этим осложнениям, потому им следует использовать препарат только под наблюдением врача. После инъекций аргинина возможны боли в пояснице, приливы, головная боль, онемение, синдром беспокойных ног и некроз окружающих тканей.

Теоретически аргинин может увеличить риск кровотечения, так как, по данным литературы, он способен ингибировать тромбин [6]. Пациенты, использующие антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты или имеющие сопутствующие нарушения свертываемости крови, должны проконсультироваться с врачом перед применением аргинина. Препарат может усилить симптомы серповидно-клеточной анемии.

Эстрогены могут усиливать действие аргинина на гормон роста, глюкагон и инсулин. Применение прогестинов может уменьшить действие аргинина на секрецию гормона роста. При использовании с аргинином некоторых мочегонных средств, таких как спиронолактон, или АПФ-ингибиторов, таких как эналаприл, возможно повышение уровня калия в крови. В таком случае необходим мониторинг уровня калия крови. Аргинин следует использовать осторожно с препаратами, такими как нитроглицерин или силденафил, так как артериальное давление может упасть слишком низко. Могут возникнуть другие побочные эффекты, такие как головная боль и приливы. Аргинин может вызвать усиление продукции соляной кислоты, поэтому он может уменьшить эффективность таких препаратов, как ранитидин или эзомепразол. Теоретически аргинин может увеличить риск кровотечения при использовании антикоагулянтов или антиагрегантов (варфарин, гепарин, клопидогрель). Некоторые обезболивающие препараты также могут повысить риск кровотечений при использовании с аргинином. Например, ибупрофен и напроксен. Аргинин может поднять уровень сахара в крови. Пациенты, принимающие пероральные или инъекционные препараты для лече-

ния диабета, при использовании аргинина должны наблюдаться медицинскими работниками. Исследования показывают, что комбинация ибупрофена и аргинина (ibuprofen-arginate) быстрее устраняет, чем один ибупрофен. Использование других ибупрофен-основанных препаратов, таких как ибупрофен-аргинат, может повысить риск токсичного действия [16].

Применение L-аргинина обоснованно и в экспериментальной медицине. Так, аргинин используют с целью создания экспериментального панкреатита у крыс, мышей и кроликов.

В исследованиях разных авторов (S. Tani и соавт., 1990; J. Sakagami и соавт., 1996; M. Tashiro и соавт., 2001) установлено, что использование этого вещества в дозе 2,5 г/кг вызывает воспалительные и некротические изменения поджелудочной железы, которые являются частично обратимыми в течение 3 сут. Более существенные изменения происходят при применении доз 4,5 и 5 г/кг.

S. Tani и соавт. (2006) продемонстрировали, что инъекция L-аргинина (5 г/кг) вызывает биологические и морфологические изменения, характерные для острого некротического панкреатита [21]. Морфологические исследования выявили дегенеративные изменения интрацеллюлярных органелл и ядер ацинарных клеток.

Степень некротических изменений экзокринной ткани поджелудочной железы с инфильтрацией нейтрофилами максимальна на 72-й час после инъекции. Регенерация панкреатических клеток отмечается на 7-е сутки, практически полное восстановление морфологии железы — через 14 дней после инъекции аргинина.

При применении аргинина изменения в поджелудочной железе варьируют от интерстициального отека, воспалительно-клеточной инфильтрации, ацинарной дегрануляции до массивного некроза (дозы 2,5 и 5,0 г/кг). Использование аргинина с целью экспериментального панкреатита обосновано тем, что он обладает минимальным эффектом на другие ткани, в том числе и на островки Лангерганса. Перипанкреатическая жировая ткань также претерпевает изменения в виде жирового некроза. Инфильтрация полиморфнонуклеарными лейкоцитами наблюдается на периферии некротических участков. При обследовании печени выявляется незначительная вакуолярная дегенерация, но жирового перерождения не наблюдается. При инъекции аргинина в дозе 600 мг/100 г массы тела практически все мыши погибают.

C.P. Delaney (1993) сообщили, что у крыс одна интраперитонеальная инъекция L-аргинина в дозе 5 г/кг, а затем 3 инъекции в дозе 2,5 г/кг в течение 10 дней сопровождается деструкцией поч-

ти 90 % ацинарных клеток и замещением жировой тканью [10]. Эти изменения сохранялись в течение 6 мес после инъекции. Хотя описанная технология предлагается в качестве новой, простой и воспроизводимой методики моделирования хронического панкреатита, гистологические особенности полностью отличаются от таких при хроническом панкреатите в организме человека. Фиброз не обнаруживается, но 85 % разрушенных ацинарных клеток были полностью заменены жировой тканью. P. Hegyi и соавт. (2004) показали, что ежедневные инъекции низких доз аргинина (3,5 г/кг) в течение 4 нед вызывают прогрессирующую деструкцию поджелудочной железы [11]. В волокнистой соединительной ткани матрицы смежных протоков, кровеносных сосудов, нервов и островков были выявлены лишь единичные ацинарные клетки.

Доказано, что инъекция L-аргинина экспериментальным животным сопровождается увеличением уровня амилазы в плазме по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о повреждении ацинарных клеток. Незначительное повышение уровня амилазы в плазме наблюдается через 24 ч после инъекции аргинина, значительное повышение — через 48 ч, такой уровень сохранялся до 72 ч. Данный показатель возвращался к норме к 96-му часу. Достоверно увеличенный уровень трипсина наблюдали через 24 ч, что подтверждает данные о влиянии высоких доз аргинина на поджелудочную железу.

Таким образом, роль NO в патогенезе острого панкреатита зависит от концентрации NO. При низких концентрациях обеспечиваются процессы клеточной и межклеточной сигнализации. Такие концентрации не вредят клеткам, поскольку организм постоянно испытывает действие этих концентраций и, несомненно, к ним адаптирован. К тому же высокий уровень активности супероксиддисмутазы (СОД) препятствует образованию пероксинитрита. При повышении концентрации NO до 50 мкмоль/л (через 24 ч после введения L-аргинина), способность СОД конкурировать с NO за супероксид-анион резко снижается, и синтез пероксинитрита увеличивается, что сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, снижением активности СОД, каталазы, а также морфологически подтвержденными признаками воспаления ткани ПО [7].

Как уже отмечено выше, изменения в других тканях при использовании L-аргинина минимальны. Однако исследования выявили достоверные изменения в легких: истончение стенок альвеол, геморрагии и инфильтрацию клетками воспалительного ответа. Поскольку аргинин является потенциальным источником формирова-

ния NO, то возникает вопрос, вызваны ли изменения в легких панкреатитом или прямым эффектом NO на организм? Установлено, что доза аргинина, провоцирующая панкреатит, одновременно может вызывать повреждение легких. Это может объясняться тем, что NO контролирует такие легочные функции, как активность макрофагов, бронхokonстрикция и дилатация легочных капилляров. Так, у больных с идиопатической легочной гипертензией отмечают снижение уровня L-аргинина наряду с повышением активности аргиназы. Нарушенный метаболизм асимметричного диметиларгинина в легких может инициировать или поддерживать течение хронических заболеваний легких. Усиленный синтез NO является защитной реакцией, противодействующей чрезмерному повышению давления в легочной артерии в момент острой вазоконстрикции (Л.Ф. Коноплева, 2010).

При исследовании влияния высоких доз других аминокислот (глицина, лизина и аланина) повреждения поджелудочной железы не было выявлено. Предполагается, что дисбаланс в содержании аминокислот является одним из механизмов, с помощью которого аргинин может вызвать развитие острого панкреатита. Однако назначение других аминокислот в сходных концентрациях не ведет к развитию острого панкреатита. Назначение D-аргинина также не вызывает развитие панкреатита.

Механизм, вследствие которого инъекция L-аргинина индуцирует развитие панкреатита, до конца не раскрыт. Тем не менее, в L-аргининовой модели панкреатита у крыс доказано, что изменение цитоскелета, свободные радикалы кислорода, NO и воспалительные медиаторы играют роль в развитии патологического процесса.

С.Н. Kubisch и соавт. (2005) предполагают, что эндоплазматический стресс является медиатором L-аргинин-индуцированного панкреатита у крыс [13]. Показано, что эндоплазматический стресс возникает достаточно рано (через 4 ч после введения аргинина), но каким образом назначение высоких доз препарата вызывает этот стресс, пока неизвестно.

В настоящее время большинство исследователей полагают, что цитотоксическое/цитостатическое действие NO обусловлено его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит. Кроме того, нервные и сосудистые эндотелиальные клетки, которые находятся в непосредственной близости от ацинарных клеток поджелудочной железы, могут способствовать повышению уровня NO.

При экспериментальном аргининовом панкреатите наблюдаются изменения перекисного

окисления липидов и уровня окисленного и восстановленного глутатиона, СОД, каталазы и H_2O_2 -продуцирующих СОД.

Исследования последних лет показывают, что введение антиоксидантов крысам, получавшим L-аргинин, уменьшает степень повреждения поджелудочной железы.

Т. Mizunuma и соавт. (2004) изучали влияние внутрибрюшинного введения высоких доз L-аргинина (500 мг/100 г массы тела) у крыс. Наблюдала дегенерацию клеток печени, но никаких изменений в массе печени, почек, селезенки и вилочковой железы не установлено. Это может быть связано с относительно высокой текучестью белков в клетках поджелудочной железы, что приводит к импорту большого количества аминокислот и накоплению большого количества L-аргинина.

Предварительные данные показывают, что высокие концентрации L-аргинина могут вызвать изменения концентрации Ca^{2+} или ее необратимое увеличение. Предполагается, что токсичные эффекты высоких доз L-аргинина на ацинарные клетки поджелудочной железы могут быть связаны с перегрузкой Ca^{2+} и, как следствие, вызывать некротическую гибель клеток. Аргинин в экспериментальных моделях вызывает нарушение актинового цитоскелета, а также промежуточных филаментов в ацинарных клетках. Аргинин-индуцированный острый панкреатит сопровождается увеличением экспрессии стрессовых белков.

NO в почках играет важную роль не только в модуляции почечной гемодинамики, но и в регуляции функций почечных канальцев и клубочкового аппарата. Избыток NO вследствие избытка аргинина является важнейшим фактором повреждения почки. L-аргинин способен значительно ингибировать пролиферацию мезангиоцитов и увеличивать концентрацию NO.

Е. Lechin и В. van der Dijs (2007) сообщают о том, что 50 мг L-аргинина, принимаемого мышами перорально, может привести к значительным изменениям уровня плазменных нейротрансмиттеров [14]. Эта доза вызывает повышение уровня норэпинефрина, допамина и свободного серотонина в плазме крови, тогда как содержание плазменного эпинефрина снижается. Таким образом, доказано, что аргинин может увеличивать активность симпатической и парасимпатической нервной системы. Это подтверждено аргинин-индуцированным повышением серотонина. Предполагается, что аргинин-индуцированный панкреатит может быть связан с парасимпатической гиперсекрецией панкреатического сока, который не может дренироваться через

панкреатические протоки вследствие суживающего эффекта симпатических нервов, высвобождающих норадреналин. Доказано, что нарушение дренирования секрета характерно не только для поджелудочной железы, но и для печени.

Аргинин используют спортсмены. В последнее время проведены многочисленные исследования L-аргинин-индуцированного острого панкреатита. Однако найти описание случаев аргинин-индуцированного панкреатита у людей в литературе достаточно сложно.

S. Mendane описал клинический случай возникновения острого панкреатита вследствие приема аргинина [17]. 16-летний пациент поступил в больницу с острой болью в верхней части живота, тошнотой, рвотой и анорексией. Симптомы возникли за два дня до поступления после обеда. Известно, что пациент принимал L-аргинин в дозе 500 мг/сут и оксид цинка в дозе 10 г/сут более 5 мес для наращивания мышечной массы. Он принимал эти препараты по собственному желанию, без консультации с врачом. Масса тела пациента — 75 кг, рост — 193 см. Прием алкоголя отрицает, травмы в анамнезе отсутствовали. Физикальное обследование не выявило патологических изменений, за исключением болезненности живота при пальпации. Температура тела — 37,5 °С. Другие жизненно важные функции были стабильными. Данные лабораторных методов обследования: лейкоциты — $14,4 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 7 мм/ч, амилаза в плазме — 177 Ед/л (норма — 25–9 Ед/л), в моче — 2288 Ед/л (норма — 0–480 Ед/л). Гиперлипидемии не выявлено. Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормы. Обзорная рентгенография и компьютерная томография не выявили патологических изменений. Фиброгастродуоденоскопию не проводили из-за отказа пациента. На 2-е сутки уровень амилазы в плазме увеличился до 510 Ед/л, в моче — до 2813 Ед. Основываясь на этих данных, был поставлен диагноз: «L-аргинин-индуцированный острый панкреатит». Ципрофлоксацин и омепразол были назначены парентерально. Оральное питание было прекращено. Отмечен быстрый ответ на терапию. На 4-е сутки уровень амилазы в плазме уменьшился до 199 Ед, в моче — до 1155 Ед. Пациент выписан по собственному требованию в тот же день. Атлеты и бодибилдеры принимают от 3 до 30 г аргинина ежедневно. У данного пациента биохимические изменения были ограничены увеличением содержания амилазы в плазме крови и моче. Возможно, это связано с низкой дозой аргинина. Эффект аргинина увеличивается при комбинации с приемом цинка. Этот случай мы привели с целью акцентирования внимания на

возможных последствиях использования L-аргинина атлетами.

Таким образом, многоплановая роль L-аргинина в метаболизме обуславливает широкий спектр его терапевтических эффектов, однако имеются достоверные данные о токсичности данного вещества как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, что может объясняться «аргининовым парадоксом».

Результаты проведенных исследований с позиции доказательной медицины свидетельствуют об эффективности применения аргинина при таких состояниях, как стенокардия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, перемежающаяся хромота/заболевания периферических сосудов. Кроме того, пероральное применение аргинина оказывает воздействие на функцию эндотелия у здоровых людей пожилого возраста и курильщиков молодого возраста.

В гастроэнтерологии назначение L-аргинина оправданно при гепатозах, гепатитах и циррозах печени, воспалительных заболеваниях кишечника, дискинезии желчевыводящих путей. Однако необходимо быть крайне осторожным при назначении его пациентам с заболеваниями поджелудочной железы. Способность аргинина вызывать некротические изменения ткани поджелудочной железы имеет дозозависимый характер, при этом наблюдаются выраженная реакция со стороны печеночной микроциркуляции, повреждения почечной и легочной ткани. Продолжительная инъекция адекватных доз аргинина экспериментальным животным ведет к деструкции ацинарных клеток поджелудочной железы и замещению жировой тканью, однако не вызывает фиброз железы. Единой сформулированной теории патогенеза аргинин-индуцированного панкреатита на данный момент не существует, хотя большинство авторов связывают цитотоксическое/цитостатическое действие с синтезом NO из аргинина и его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит с последующим оксидативным стрессом, а также аргинин-обусловленным изменением уровня нейротрансмиттеров. Максимальная выраженность поражения поджелудочной железы может быть связана с относительно высокой текучестью белков в клетках поджелудочной железы, что приводит к импорту большого количества аминокислот и накоплению высокой концентрации L-аргинина. Эндогенный NO участвует в формировании отека в ткани поджелудочной железы путем увеличения сосудистой проницаемости и экстравазации белка. Применение L-NAME позволяет снизить

деятельность cNOS и уменьшить выраженность отеков, но не влияет на степень клеточного повреждения в случае аргинин-индуцированного острого панкреатита.

В литературе описаны случаи поражения поджелудочной железы человека при передозировке L-аргинином, что должны учитывать практические врачи.

Список литературы

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. журн.— 2009.— № 6 (74).
2. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лоба Е.В. Алкоголь, ожирение и поджелудочная железа // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 19 (227).
3. Дмитренко Н.П., Кишко Т.О., Шандренко С.Г. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота // Укр. химиотер. журн.— 2008.— № 1—2 (22).
4. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // Therapia.— 2011.— № 3 (56).— С. 28—29.
5. Северина И.С. Оксид азота. Роль растворимой гуанилатциклазы в механизмах его физиологических эффектов // Вопр. мед. химии.— 2002.— № 1.— С. 4—30.
6. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журн. АМН України.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 340—352.
7. Федорович А.О. Діагностична та прогностична цінність системи оксиду азоту при хірургічному лікуванні різних форм гострого панкреатиту (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ...канд. мед. наук 14.01.03 / Дніпропетр. держ. мед. акад.— Д., 2006.— 20 с.
8. Chattopadhyay P., Gunjan Shukla, Arun Kumar Wahi. Protective effect of L-arginine against necrosis and apoptosis induced by experimental ischemic and reperfusion in rat liver // Saudi J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 15.— P. 156—162.
9. Dawra R., Sharif R., Phillips Ph. et al. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine // Am. J. Physiol.— Gastrointest. Liver Physiol.— 2006.— Vol. 292.— P. G1009—G1018.
10. Delancy C.P., McGeeney K., Dervan P., Fitzpatrick J. Pancreatic Atrophy: A new model using serial intra-peritoneal injections of L-arginine // Scand. J. Gastroenterol.— 1993.— Vol. 28, N12.— P. 1086—1090.
11. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr., Sari R., Csaba Gog. L-arginine-induced experimental pancreatitis // World J. Gastroenterol.— 2004.— N 10 (14).— P. 2003—2009.
12. Konturek S.J., Bilski J., Konturek P.K. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow // Gastroenterol. J.— 1993.— Vol. 104.— P. 896—902.
13. Kubisch C.H. Early activation of endoplasmic reticulum stress is associated with arginine-induced acute pancreatitis // Am. J. Physiol.— 2006.— Vol. 291, N 2.— P. G238—245.
14. Lechin F., van der Dijs B. Arginine-induced pancreatitis: involvement of the autonomic nervous system? // Am. J. Physiol.— Gastrointest. Liver Physiol.— 2008.— Vol. 294.— P. G1450—G1451.
15. Massara F., Cagliero E., Bisbocci D. et al. The risk of pronounced hyperkalaemia after arginine infusion in the diabetic // Diabete Metab.— 2001.— Vol. 7.— P. 149—53.
16. McKeovoy G.K. Drug Information // American Society of Health-System Pharmacists.— 1998.
17. Mendane S., Baggi S., Karaeren N., Dagalp K. Acute pancreatitis possibly due to arginine use: A case report // Turk. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 15 (1).— P. 56—58.
18. Mizunuma T., Kawamura S., Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas // J. Nutr.— 1984.— Vol. 114 (3).— P. 467—471.
19. Smout Akkerman L., LuikingY., Weusten B. et al. Effects of long-term oral-arginine on esophagea motility and gallbladder dynamics in healthy humans // Am. J. Physiol.— Gastrointest. Liver Physiol.— 1998.— Vol. 274.— P. 984—991.
20. Takacs T., Czako L., Morschl E. et al. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis // Pancreas.— 2002.— Vol. 25.— P. 277—282.
21. Tani S., Hiroshi Itoh, Yoshinori Okabayashi et al. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats // Dig. Dis. Sci.— 2006.— Vol. 35, N 3.— P. 367—374.
22. Tsai P., Weaver J., Cao G. et al. L-Arginine regulates neuronal nitric oxide synthase production of superoxide and hydrogen peroxide // Biochem. Pharmacol.— 2005.— Vol. 69.— P. 971—979.

Ю.М. Степанов, І.В. Твердохліб, О.Ю. Сіренко

L-аргінін: властивості, застосування в медицині, токсичність і аргінін-індуковане ураження підшлункової залози

Проведено аналіз даних літератури щодо використання L-аргініну, його властивостей з позицій доказової медицини, щодо побічних ефектів та можливої токсичності. Акцентовано увагу на аргінін-індукованому ураженні підшлункової залози, патогенезі цього явища і необхідності настороженості з боку практичних лікарів.

Yu.M. Stepanov, I.V. Tverdokhleba, O.Yu. Sirenko

L-arginine: properties, application in medicine, toxicity, and arginine-induced acute pancreatitis

The article presents analysis of literature data on the application of L-arginine, its properties from the standpoint of evidence-based medicine, as well as side effects and possible toxicity. The arginine-induced lesions of the pancreas, the pathogenesis of this phenomenon and the need for awareness of practitioners have been emphasized.

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96. Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 9 лютого 2012 р.