

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

L-АРГИНИН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И КОМОРБИДНОСТЬ

Щербак В.А.,
Медведева А.С.,
Аксенова Т.А.,
Щербак Н.М.,
Аксенов К.О.

ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская академия»
Минздрава России (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Щербак Владимир Александрович,
e-mail: shcherbak2001@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Роль аргинина в развитии первичной артериальной гипертензии до настоящего времени продолжает уточняться. Во время естественных обменных процессов в клетках образуются метилированные формы аргинина – симметричный (SDMA, symmetric dimethylarginine) и асимметричный (ADMA, asymmetric dimethylarginine) диметиларгинин. ADMA является ингибитором синтазы окиси азота и в настоящее время рассматривается в качестве общепризнанного маркера эндотелиальной дисфункции. SDMA не является ингибитором синтазы окиси азота, однако может косвенно снижать продукцию окиси азота посредством конкурентного взаимодействия с клеточным L-аргиномом.

В настоящее время препараты аргинина практически не используются для лечения первичной артериальной гипертензии. Это явилось обоснованием данного научного обзора. Статья обобщает имеющуюся в литературе информацию (2018–2022 гг.), посвященную патогенетическим механизмам взаимосвязи аргинина с развитием нарушения сосудистого тонуса. Использованы базы данных PubMed, РИНЦ. По ключевым словам найдены 1784 публикации за последние 5 лет. Критериями окончательного отбора были временные рамки и совпадение ключевых слов. В обзоре приведены данные о повышении концентрации ADMA у экспериментальных гипертензивных животных и лиц с эссенциальной гипертензией; обсуждена роль метаболитов аргинина в генезе эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии и перспективы терапевтического использования данного соединения.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, аргинин, симметричный диметиларгинин, асимметричный диметиларгинин, цитруллин, оксид азота, синтаза оксида азота, коморбидность

Статья поступила: 01.03.2023
Статья принята: 17.01.2024
Статья опубликована: 26.03.2024

Для цитирования: Щербак В.А., Медведева А.С., Аксенова Т.А., Щербак Н.М., Аксенов К.О. L-аргинин и артериальная гипертензия: клинико-патогенетические взаимосвязи и коморбидность. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 32-41. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.4

THE ROLE OF L-ARGININE IN THE PATHOGENESIS OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

**Shcherbak V.A.,
Medvedeva A.S.,
Aksenova T.A.,
Shcherbak N.M.,
Aksenov K.O.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir A. Shcherbak,
e-mail: shcherbak2001@mail.ru

ABSTRACT

The role of arginine in the development of primary arterial hypertension continues to be clarified up to the present moment. During natural metabolic processes in cells, methylated forms of arginine are produced – symmetric (SDMA) and asymmetric (ADMA) dimethylarginine. ADMA is a nitric oxide synthase inhibitor and is now considered a well-established marker for endothelial dysfunction. SDMA is not a nitric oxide synthase inhibitor, but may indirectly reduce nitric oxide production through competitive interaction with cellular L-arginine.

Currently, arginine preparations are practically not used for the treatment of primary arterial hypertension. This was the rationale for the given scientific review. The article summarizes the information available in the literature (2018–2022) on the pathogenetic mechanisms of the relationship between arginine and the development of impaired vascular tone. We used PubMed and RSCI databases for our review. Using keywords, 1784 publications were found over the past 5 years. The final selection criteria were time frame and matching keywords. The review provides data on the increased ADMA concentrations in experimental hypertensive animals and individuals with essential hypertension. The role of arginine metabolites in the genesis of endothelial dysfunction and arterial hypertension and the prospects for the therapeutic use of this compound are discussed.

Key words: primary arterial hypertension, arginine, symmetrical dimethylarginine, asymmetrical dimethylarginine, citrulline, nitric oxide, nitric oxide synthase, comorbidity

Received: 01.03.2023
Accepted: 17.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Shcherbak V.A., Medvedeva A.S., Aksenova T.A., Shcherbak N.M., Aksenov K.O. The role of L-arginine in the pathogenesis of essential arterial hypertension. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 32-41. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.4

Эссенциальная гипертензия является наиболее распространённым неинфекционным заболеванием, имеющимся более чем у 30–45 % населения в мире и Российской Федерации. Распространённость данной патологии обуславливает риск развития ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда, инсультов, деменции, хронической болезни почек [1]. Это определяет неизменное внимание учёных и клиницистов к патогенезу повышения артериального давления (АД). В нашей стране традиционно используется термин «гипертоническая болезнь», предложенный в 1948 г. Г.Ф. Лангом, для определения заболевания, основным симптомом которого является повышение АД, не связанное с патологией, приводящей к вторичной гипертензии. За рубежом синонимами данного диагноза являются термины «эссенциальная гипертензия» и/или «артериальная гипертензия» (АГ).

Основоположниками разработки патогенетических звеньев формирования и прогрессирования гипертензии являются Г.Ф. Ланг и А.Л. Мясников, описавшие нейрогенную теорию возникновения гипертонической болезни. В наши дни это признанный раздел патогенеза, связанный с активацией симпатoadренальной системы. Поскольку данный механизм повышения АД реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы, в клинике широко применяются блокаторы бета-адренорецепторов [2]. Альфа-блокаторы используются реже, преимущественно при резистентной к терапии гипертензии и у лиц с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Эссенциальная гипертензия исследуется с различных точек зрения, начиная от генетики [3, 4], физиологии [5], а в последние годы и микробиоты [6–8] как ранее недооценённых областей знаний, способствующих выявлению этиологии заболевания. Важную роль в становлении гипертензии играет дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций при одновременном уменьшении выработки брадикинина, оксида азота, простаглицлина и других соединений, снижающих сосудистый тонус.

Каждое направление в отдельности внесло уникальный вклад в понимание различных механизмов регуляции АД. Вместе с тем метаболическая дисфункция как одно из звеньев патогенеза первичной артериальной гипертензии (ПАГ) изучена недостаточно. Аминокислота L-аргинин служит основным субстратом для выработки оксида азота (NO) в сосудах. NO назван «молекулой XX века», поскольку с применением препаратов на его основе значительно улучшался прогноз для пациентов не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с другой патологией. Ранее было показано, что L-аргинин снижает системное артериальное давление при некоторых формах экспериментальной гипертензии, однако коморбидная патология изучена недостаточно. Предыдущие исследования, хотя и не единообразные, показали положительные результаты влияния приёма добавок L-аргинина на функцию эндотелия. Однако широкого применения в клинической практике они пока не нашли. Вышеизложенное явилось обоснованием данного научного обзора.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

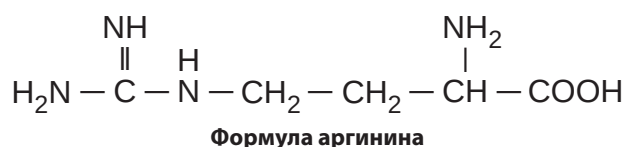
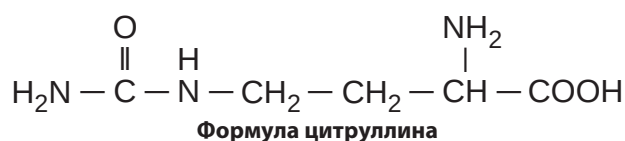
Изучение роли аргинина в регуляции эндотелиальной функции и сосудистого тонуса.

Обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию (2018–2022 гг.), посвящённую патогенетическим механизмам взаимосвязи аргинина с развитием нарушения сосудистого тонуса. Используются базы данных PubMed, РИНЦ. Ключевыми словами для поиска являлись: «первичная артериальная гипертензия», «аргинин», «симметричный диметиларгинин», «асимметричный диметиларгинин», «цитруллин», «оксид азота», «синтаза оксида азота». По ключевым словам найдены 1784 публикации, в основном за последние 5 лет. Критериями окончательного отбора были временные рамки и совпадение ключевых слов.

1. РОЛЬ АРГИНИНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

В 1998 г. американские учёные Луис Игнаро (Louis J. Ignarro), Ферид Мурад (Ferid Murad) и Роберт Фрэнсис Фёрчготт (Robert Francis Furchgott) были награждены Нобелевской премией по физиологии и медицине с формулировкой «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы». С открытием роли NO появились новые возможности для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

L-аргинин, в дальнейшем именуемый аргинином, является полузаменимой или условно незаменимой аминокислотой, поскольку может синтезироваться здоровыми людьми [9]. Название происходит от греческого слова ἄργυρος (серебро), типичного цвета кристаллов нитрата аргинина. Его химическая формула – 2-амино-5-гуанидинопентановая кислота. В организме синтез аргинина происходит из L-цитрулина. Молекула L-цитрулина с помощью ферментов аргининсукцинатсинтазы превращается в промежуточный продукт – аргининсукцинат, который расщепляется аргининсукцинатлиазой до аргинина и фумарата. Через фумарат осуществляется связь цикла превращения аргинина и образования NO с циклом трикарбоновых кислот. Аргинин используется в клетках для синтеза не только NO, но и белков, мочевины, креатинина, полиаминов, пролина, глутамата [10]. Аргинин участвует в ряде биологических процессов, является основой многих реакций для синтеза других аминокислот, а также субстратом для двух ферментов: синтазы оксида азота (NOS) и аргиназы, являющихся основными для образования NO и мочевины соответственно.



Под определением «оксид азота» понимается восстановленная форма NO с периодом полураспада от 2 до 30 с [11, 12]. Его стабильными конечными метаболитами являются нитриты (NO_2^-) и нитраты (NO_3^-). Суммарный показатель (нитрит и нитрат) – продукт NO, являющийся косвенным маркером концентрации оксида азота в организме. В биологических жидкостях организма, включая плазму, большинство нитрита конвертируется в нитрат [13].

Семейство синтазы оксида азота включает эндотелиальную NOS (eNOS), нейрональную NOS (nNOS) и индуцируемую NOS (iNOS). Эти изоформы NOS катализируют превращение аргинина и L-гомоаргинина в NO – один из наиболее мощных физиологических сосудорасширяющих средств и ингибиторов агрегации тромбоцитов [14]. Выявлено, что NO и другие эндотелиальные вещества, включая простагландин (вазодилатор) и эндотелин (вазоконстриктор), играют важную роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы [15]. Установлено, что изменение гомеостаза эндотелиального NO из-за дисфункции эндотелия приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям [16].

NO синтезируется из аргинина ферментом NOS в реакции, включающей перенос электронов от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) – через флавинадениндинуклеотид и флавиномононуклеотид в C-концевом редуктазном домене – к гему в N-концевом оксигеназном домене, где субстрат аргинин окисляется до цитруллина и NO [17]. Образование NO происходит в два этапа. Сначала NOS гидроксилирует аргинин до N ω -гидрокси-аргинина (который остаётся в значительной степени связанным с ферментом). Затем NOS окисляет N ω -гидроксиаргинин до цитруллина и NO [18]. В нормальных условиях NOS катализирует превращение электронов аргинина, O_2 и НАДФН в NO и цитруллин. Однако при наличии патологических состояний, таких как атеросклероз и сахарный диабет, функция NOS изменяется, и фермент катализирует восстановление O_2 до супероксида (O_2^-) – явление, которое обычно называют «разобщением NOS» [19, 20].

2. РОЛЬ АРГИНИНА В ПАТОЛОГИИ

Одним из главных механизмов развития ПАГ является эндотелиальная дисфункция [21–23]. Кроме ПАГ, она играет роль в развитии других заболеваний, в том числе, сахарного диабета, атеросклероз и других. Более того, многие авторы показали, что системные проявления, наблюдаемые при COVID-19, могут быть объяснены дисфункцией эндотелия [24–26]. Действительно, изменения эндотелиальной функции были связаны с гипертензией, сахарным диабетом, тромбоэмболией и почечной недостаточностью, которые в разной степени проявлялись у пациентов с COVID-19 [27–30]. Н.М. Al-Kuraishy и соавт. [31] установили, что благодаря противовирусному и иммуномодулирующему эффектам L-аргинин и высвобожденный NO имеют взаимосвязанные эффекты против инфекции SARS-CoV-2.

В последние годы растёт интерес к потенциальным терапевтическим эффектам добавок аргинина, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях. Нарушение синтеза NO считается основным признаком дисфункции эндотелия [32]. В то же время некоторые авторы показывают, что приём аргинина у здоровых людей не приводит к значительному увеличению выработки NO [33]. Так, ежедневное введение цитруллина либо аргинина в течение 8 дней 15 хорошо тренированным пловцам не влияло на концентрацию в сыворотке NO, а также не улучшало их результаты на дистанциях 100 и 200 м [34].

При этом другие работы показывают положительное влияние добавок аргинина на здоровых людей. Так, добавки с аргинином были протестированы на спортсменах, поскольку расширение сосудов способствует перфузии кислорода во время тренировки, повышая мышечную силу и восстановление [35]. В этих исследованиях получены противоречивые результаты, иногда не обнаруживающие влияния добавок аргинина на физическую работоспособность, а иногда демонстрирующие значительное улучшение переносимости нагрузок [36, 37].

Парадокс аргинина заключается в том, что несмотря на то, что его внутриклеточные физиологические концентрации составляют всего несколько сотен микромолей на литр, тем самым превышая Km eNOS, острое введение экзогенного аргинина ещё больше увеличивает продукцию NO [38]. Один из механизмов, который может помочь объяснить парадокс аргинина, связан с открытием асимметричного диметиларгинина (ADMA, asymmetric dimethylarginine), эндогенного ингибитора NOS [39].

Симметричный диметиларгинин (SDMA, symmetric dimethylarginine) не является ингибитором NOS, однако может косвенно снижать продукцию NO посредством конкурентного взаимодействия с клеточным L-аргинином [40]. SDMA – это метилированная аминокислота аргинин. SDMA вместе со своим биологически активным структурным изомером ADMA образуется в результате внутриядерного метилирования L-аргининовых остатков различных регуляторных белков и после протеолиза выходит в цитоплазму. SDMA экскретируется почками, в то время как ADMA в значительной степени метаболизируется [41].

Повышение концентрации ADMA выявлено при гипертензии у экспериментальных животных [42, 43]. Увеличение концентрации ADMA было зарегистрировано при ПАГ. Так, у детей 12–17 лет установлено возрастание данного показателя до $0,640 \pm 0,017$ мкмоль/л, что статистически значимо ($p < 0,01$) превышало уровень контрольной группы – $0,27 \pm 0,02$ мкмоль/л [44]. При ПАГ у детей уровень ADMA прямо коррелировал с бета-салусином, однако не выявлено взаимосвязи бета-салуцина с SDMA [45]. В перекрёстном исследовании с участием школьников в возрасте 6–9 лет из Восточно-Капской провинции ЮАР выявлена прямая корреляционная связь между ожирением, гипертензией и ADMA [46].

В.И. Подзолковым и соавт. выявлено статистически значимое повышение концентрации ADMA у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией по срав-

нению с физиологической нормой. Причём это увеличение было более значительным в группе с неконтролируемой АГ (НАГ) по сравнению с контролируемой АГ (КАГ). При межгрупповом анализе у пациентов с НАГ отмечена выраженная положительная корреляционная связь концентрации ADMA с уровнем креатинина ($r = 0,615; p < 0,05$), а также выявлена статистически значимая отрицательная связь уровня ADMA с фильтрационной функцией почек, оцененной с помощью скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,444; p < 0,05$). С нарастанием уровня ADMA в сыворотке регистрировалось статистически значимое уменьшение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$). Также в группе пациентов с НАГ выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между содержанием ADMA и прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий ($r = 0,5; p < 0,05$). Авторы считают, что установление статистически значимой корреляционной зависимости уровня ADMA у больных НАГ с параметрами снижения функции почек и прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий свидетельствует о потенциальной возможности использования аргинина в качестве маркера поражения органов-мишеней и прогноза течения заболевания [47].

Учитывая структуру, сходную с аргинином, ADMA является прямым конкурентом за связывание NOS. Более того, и ADMA, и аргинин транспортируются в клетку с помощью высокоаффинного Na^+ -независимого переносчика основных аминокислот [48], и, следовательно, также соревнуются друг с другом на этом уровне. Поскольку ADMA конкурирует с аргинином за NOS и клеточный транспорт, биодоступность NO зависит от баланса между ними.

Введение аргинина может уравновесить соотношение аргинин/ADMA, восстанавливая выработку NO. Другими словами, повышенная доступность аргинина в результате приёма конкурирует с ADMA в связывании eNOS. Этот интересный механизм проливает свет на эффективность повышенной доступности аргинина, предполагая его дальнейшие терапевтические возможности [49].

3. НАРУШЕНИЕ ПРОДУКЦИИ NO КАК МЕХАНИЗМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВМЕШАТЕЛЬСТВО АРГИНИНА

Способность эндотелия регулировать сосудистый гомеостаз в значительной степени зависит от продукции NO, что делает недостаточность эндотелиальных вазодилаторов основным признаком эндотелиальной дисфункции. Нарушенная эндотелиальная доступность NO в сосудистой сети может быть связана со снижением синтеза NO или, косвенно, с увеличением продукции активных форм кислорода, что инактивирует источник NO [50]. В дополнение к противодействию окислительному стрессу стимуляция синтеза NO представляет собой альтернативный и потенциально эффективный под-

ход, например, путём предоставления дополнительных субстратов NO-синтазы. Теоретически саплементация аргинином удовлетворяет эти потребности, и поэтому они были протестированы при многих сердечно-сосудистых заболеваниях в качестве потенциальной терапевтической стратегии [51]. Тем не менее, исследования применения аргинина на людях часто вызывали споры. Действительно, у здоровых людей, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровни аргинина в плазме колеблются от ~45 до ~100 мкмоль/л [52], что значительно выше, чем eNOS Km, равное 2,9 мкмоль/л. Эндокринные механизмы также могут способствовать расширению сосудов, вызванному аргинином. Действительно, аргинин стимулирует высвобождение инсулина и глюкагона островками Лангерганса поджелудочной железы [53].

Многочисленные данные указывают на то, что эндотелиальная дисфункция широко распространена при многих заболеваниях. А.А. Khan и соавт. выявили её при мерцательной аритмии и связали высокий риск развития осложнений именно с эндотелиальной дисфункцией [54]. Эндотелиальная дисфункция и C-реактивный белок предсказывают частоту сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией [55]. Эндотелиальная дисфункция также связана с возрастным снижением когнитивных и физических функций [56], а также с патогенезом инсульта [57], сахарного диабета [58], эректильной дисфункции [59] и сердечной недостаточности [60].

Клинические исследования, проверяющие влияние аргинина на эндотелиальную дисфункцию, вызванную старением, дали противоречивые результаты. Острая внутривенная инфузия аргинина (1 г/мин в течение 30 мин) не влияла на эндотелиально-зависимую вазодилатацию у здоровых пожилых людей [61]. Вместе с тем внутривенное введение аргинина вызывало значительное увеличение почечного плазматического потока, скорости клубочковой фильтрации, натрийуреза и калийуреза у молодых, но не у пожилых гипертоников [62].

4. ПРИЁМ АРГИНИНА ПРИ ГИПЕРТОНИИ

Большинство исследований на животных моделях подтверждают положительное влияние добавок цитруллин и аргинина при повышенном АД. Аргиназный путь отвечает за катаболизм 76–85 % и 81–96 % аргинина во внекишечных тканях свиней и крыс соответственно. Пищевые добавки с аргинином (315 и 630 мг Arg/(кг массы тела в сутки) в течение 91 дня) не оказывали неблагоприятного воздействия на самцов и самок свиней. Точно так же никаких проблем с безопасностью не наблюдалось у самцов или самок крыс, получавших добавки с 1,8 и 3,6 г аргинина/(кг массы тела в день) в течение не менее 91 дня. Внутривенное введение Arg-HCl беременным овцам в дозах 81 и 180 мг Arg/(кг массы тела в день) безопасно в течение как минимум 82 и 40 дней соответственно. Животные, получающие обычный рацион, могут хорошо переносить большие количества

Arg (до 630 мг Arg/(кг массы тела в день) для свиней или 3,6 г Arg/(кг массы тела в день) для крыс) в течение 91 дня, что эквивалентно 573 мг Arg/(кг массы тела в сутки) для человека. В совокупности эти результаты могут помочь в исследованиях по определению безопасности длительного перорального приёма Arg у людей [63].

Бразильские авторы оценивали, нарушена ли эндотелиальная функция позвоночных артерий (ПА) у мужчин с гипертензией. У 13 мужчин с артериальной гипертензией (46 ± 3 года) и 8 мужчин из группы контроля того же возраста (46 ± 4 года) определяли АД (фотоплетизмография), кровоток в вертебральной (VA) и в общей сонной артерии (ОСА) методом дуплексного ультразвукового исследования. Результаты фиксировали в покое и в течение 30 мин после внутривенного введения L-аргинина (30 г) или изотонического раствора. Контрольная группа и пациенты с гипертензией продемонстрировали одинаковый кровоток в покое (601 ± 30 мл/мин против 570 ± 43 мл/мин в контрольной группе; $p = 0,529$) и кровоток в VA (119 ± 11 мл/мин против 112 ± 9 мл/мин в контрольной группе; $p = 0,878$). Во время введения L-аргинина кровоток в ОСА увеличился одинаково между группами (в группе с АГ – на $12 \pm 3\%$, в контрольной группе – на $13 \pm 2\%$; $p = 0,920$). Напротив, увеличение кровотока в VA отсутствовало у субъектов с гипертензией ($0,8 \pm 3\%$ по сравнению с контрольной группой – $16 \pm 4\%$; $p = 0,015$) без значительного изменения АД. Потoki как в ОСА, так и в VA возвращались к значениям, близким к состоянию покоя, в течение 30 минут после инфузии, а у четырёх пациентов с гипертензией и трёх из группы контроля не было значительного влияния на кровоток в VA или ОСА. Результаты демонстрируют эндотелиальную дисфункцию в заднем мозговом кровообращении у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией [64].

Иранские авторы изучили влияние добавок L-аргинина на АД путём проведения систематического обзора и метаанализа зависимости доза-эффект в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях (РКИ). Они провели поиск в онлайн-базах данных по релевантным ключевым словам до апреля 2021 г., чтобы выявить РКИ с применением перорального приёма L-аргинина для измерения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у взрослых. Критериями включения были взрослые участники и продолжительность вмешательства ≥ 4 дней. Критериями исключения были инфузии L-аргинина и неотложные вмешательства. Модель случайных эффектов использовалась для оценки разности взвешенных средних (WMD, weighted mean difference) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В этот метаанализ были включены 22 РКИ. Объединённый анализ продемонстрировал значительное снижение САД (WMD = $-6,40$ мм рт. ст.; 95% ДИ: $-8,74$; $-4,05$; $p < 0,001$) и ДАД (WMD = $-2,64$ мм рт. ст.; 95% ДИ: $-3,94$; $-1,40$; $p < 0,001$) после приёма L-аргинина. Анализ в подгруппах показал значительное снижение САД и ДАД независимо от исходной категории АД (нормотензивное, гипертензивное), продолжительности исследования (≤ 24 дней, > 24 дней), пола (женщи-

ны, мужчины), состояния здоровья (здоровый, нездоровый) и индекса массы тела (нормальный, избыточный вес, ожирение). Никаких существенных изменений не наблюдалось при дозах > 9 г/сут., продолжительности испытаний > 24 дней или у лиц с ожирением. Добавка L-аргинина также снижает ДАД более эффективно у женщин, чем у мужчин. Более того, мета-регрессионный анализ ДАД продемонстрировал значительную связь между дозой приёма L-аргинина и изменениями ДАД ($p = 0,020$). В нелинейном анализе «доза – реакция» было обнаружено, что эффективная доза L-аргинина составляет ≥ 4 г/день для САД ($p = 0,034$) независимо от продолжительности исследования. В целом авторы считают, что добавка L-аргинина может быть эффективной для снижения АД [65].

Китайские авторы исследовали воздействие загрязнения воздуха, связанного с дорожным движением, на АД, сердечно-сосудистые заболевания и смертность. Они стремились оценить потенциальную эффективность добавок L-аргинина в смягчении неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов у взрослых с повышенным АД при ходьбе на улице в условиях загрязнения воздуха автомобилями с помощью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Было набрано 118 взрослых с повышенным АД, которые были случайным образом распределены либо в группу плацебо, либо в группу вмешательства с добавлением L-аргинина в дозе 9 г/сут. в течение 2 недель. На 14-й день участники из двух групп в паре шли по проезжей части в течение 2 часов. АД в покое, метаболиты L-аргинин-оксида азота и биомаркеры воспаления измерялись до, во время и после 2-часового воздействия, а измерение АД и холтеровское мониторирование выполнялись во время 2-часовой прогулки на свежем воздухе. Участники основной группы имели значительно повышенный уровень L-аргинина в плазме по сравнению с группой плацебо после приёма добавки. Обе группы подвергались одинаковому воздействию загрязнителей воздуха, связанных с дорожным движением. Тем не менее, участники основной группы показали значительное снижение на 5,3 мм рт. ст. (95% ДИ: $-9,9$; $-0,7$) САД в покое, на 4,3 мм рт. ст. – ДАД в покое, на 4,6 мм рт. ст. (95% ДИ: $-7,9$; $-1,3$) – среднего артериального давления (СрАД) в покое через 30 минут после 2-часовой прогулки на свежем воздухе по сравнению с группой плацебо. Также наблюдалось значительное снижение амбулаторных САД, ДАД и СрАД ($7,5$ – $9,9$ мм рт. ст., $5,3$ – $7,6$ мм рт. ст. и $4,7$ – $7,9$ мм рт. ст. соответственно) во время ходьбы в основной группе по сравнению с группой плацебо. Не было обнаружено существенных изменений уровня сегмента ST, метаболитов L-аргинина (NO) и воспалительных биомаркеров, а также не было выявлено статистически значимых ассоциаций между конкретными загрязнителями воздуха, связанными с дорожным движением, и показателями здоровья сердечно-сосудистой системы. Исследование показывает, что пероральный приём L-аргинина был безопасным и хорошо переносимым, а также мог улучшить уровни АД у взрослых с повышенным АД во время прогулок на воздухе, даже при его за-

грязнении вследствие дорожного движения [66]. Другие авторы также показывают благоприятный эффект добавок аргинина на течение ПАГ [67–69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аминокислота аргинин – это молекула, участвующая в регуляции АД. Асимметричный диметиларгинин и его структурный изомер – симметричный диметиларгинин – являются предикторами развития осложнённого течения сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее проведённые исследования терапевтического применения аргинина являются противоречивыми, что затрудняет внедрение результатов в практику.

В целом данные литературы рекомендуют использование добавок аргинина при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно для предотвращения развития гипертонии и атеросклероза. Одним из ограничений использования добавок с аргинином остаётся выбор оптимальной целевой группы. В этом отношении мы считаем, что уровни ADMA могут быть очень полезными при выборе целевой популяции, а пациенты с повышенным соотношением ADMA/аргинин, вероятно, являются наиболее подходящей группой, для которой добавка аргинина действительно может быть эффективной. Другое ограничение использования аргинина касается его дозы. Действительно, доступные данные предлагают ряд различных доз – иногда эффективных, иногда нет. К сожалению, многие данные о влиянии аргинина на гипертонию получены в результате небольших клинических исследований, и, несмотря на многообещающую эффективность, необходимы дальнейшие, особенно крупные, рандомизированные и контролируемые испытания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: An individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 397(10285): 1625-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0
3. Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Витковский Ю.А. Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов RYR2, CACNA1H, CACNA1C в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. *Забайкальский медицинский вестник*.

- 2022; 3: 9-17. [Bolshakova OV, Pushkarev BS, Pokoeva ZA, Vitkovsky YuA. The role of genetic polymorphism of calcium ion channels RYR2, CACNA1H, CACNA1C in the development of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2022; 3: 9-17. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2022_3_9
4. Maaliki D, Itani MM, Itani HA. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension. *Front Physiol*. 2022; 13: 1001434. doi: 10.3389/fphys.2022.1001434
5. Kurtz TW, Pravenec M, DiCarlo SE. Mechanism-based strategies to prevent salt sensitivity and salt-induced hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2022; 136(8): 599-620. doi: 10.1042/CS20210566
6. Zhong HJ, Zeng HL, Cai YL, Zhuang YP, Liou YL, Wu Q, et al. Washed microbiota transplantation lowers blood pressure in patients with hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 679624. doi: 10.3389/fcimb.2021.679624
7. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients*. 2020; 12(10): 2982. doi: 10.3390/nu12102982
8. Tain YL, Hsu CN. Hypertension of developmental origins: Consideration of gut microbiome in animal models. *Biomedicines*. 2022; 10(4): 875. doi: 10.3390/biomedicines10040875
9. Guccione E, Richard S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(10): 642-657. doi: 10.1038/s41580-019-0155-x
10. Tilwala R, Thompson PR. Peptidyl arginine deiminases: Detection and functional analysis of protein citrullination. *Curr Opin Struct Biol*. 2019; 59: 205-215. doi: 10.1016/j.sbi.2019.01.024
11. Гончаров Н.П. Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция). *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21(3): 75-79. [Goncharov NP. Nitric oxide (NO): Physiology and metabolism (lecture). *Andrology and Genital Surgery*. 2020; 21(3): 75-79. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-75-79
12. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res*. 2021; 128(7): 993-1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063
13. Чеботарёва А.А., Комаревцева И.А., Юсуф Р.М.С., Черных Ю.А., Вишницкая И.А., Комаревцева Е.В., и др. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016; 2: 90-95. [Chebotareva AA, Komarevtseva IA, Yusuf RMS, Chernykh YuA, Vishnitskaya IA, Komarevtseva EV, et al. Nitric oxide metabolites in tissues, blood serum, mononuclear and mesenchymal stem cells. *Kursk Scientific and Practical bulletin "Man and His Health"*. 2016; 2: 90-95. (In Russ.)]. doi: 10.21626/vestnik/2016-2/17
14. Burov ON, Kletskii ME, Kurbatov SV, Lisovin AV, Fedik NS. Mechanisms of nitric oxide generation in living systems. *Nitric Oxide*. 2022; 118: 1-16. doi: 10.1016/j.niox.2021.10.003
15. Rajapakse NW, Giam B, Kuruppu S, Head GA, Kaye DM. Impaired L-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2019; 133(20): 2061-2067. doi: 10.1042/CS20190851
16. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 277. doi: 10.3390/biomedicines8080277
17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1332: 167-187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10

18. Gawrys J, Gajecki D, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Intraplatelet L-arginine-nitric oxide metabolic pathway: From discovery to clinical implications in prevention and treatment of cardiovascular disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 1015908. doi: 10.1155/2020/1015908
19. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В., и др. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология*. 2022; 10(2): 130-153. [Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, Kovalev NS, Dubrovina MA, Borisov AV, et al. Activity modulation of various nitric oxide synthases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022; 10(2): 130-153. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153
20. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. 2022; 185(16): 2853-2878. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.010
21. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(5): 136. doi: 10.3390/jcdd9050136
22. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology*. 2021; 72(7): 604-615. doi: 10.1177/0003319720987752
23. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021; 73(3): 924-967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096
24. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9: 1417. doi: 10.3390/jcm9051417
25. Mosleh W, Chen K, Pfau SE, Vashist A. Endotheliitis and endothelial dysfunction in patients with COVID-19: It's role in thrombosis and adverse outcomes. *J Clin Med*. 2020; 9: 1862. doi: 10.3390/jcm9061862
26. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020; 24: 353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7
27. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, Gambardella J, Eacobacci M, Jankauskas SS, et al. L-arginine and COVID-19: An update. *Nutrients*. 2021; 13(11): 3951. doi: 10.3390/nu13113951
28. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022; 20(5): 270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0
29. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res*. 2021; 138: 104224. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104224
30. Ergül E, Yılmaz AS, Öğütveren MM, Emlek N, Kostakoğlu U, Çetin M. COVID 19 disease independently predicted endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilatation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022; 38(1): 25-32. doi: 10.1007/s10554-021-02356-3
31. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Batiha GE. COVID-19 and L-arginine supplementations: Yet to find the missed key. *Curr Protein Pept Sci*. 2022; 23(3): 166-169. doi: 10.2174/1389203723666220512104039
32. Kakabadze K, Megreladze I, Khvichia N, Mitagvaria N, Kipiani N, Dumbadze M, et al. Some aspects of role of nitric oxide in the mechanisms of hypertension (experimental study). *Cardiol Res*. 2021; 12(1): 16-24. doi: 10.14740/cr1172
33. Meirelles CM, Matsuura C, Silva RS Jr, Guimaraes FF, Gomes PSC. Acute effects of L-arginine supplementation on oxygen consumption kinetics and muscle oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin during treadmill running in male adults. *Int J Exerc Sci*. 2019; 12: 444-455.
34. Esen O, Eser MC, Abdioglu M, Benesova D, Gabrys T, Karayigit R. Eight days of L-citrulline or L-arginine supplementation did not improve 200-m and 100-m swimming time trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8): 4462. doi: 10.3390/ijerph19084462
35. Macuh M, Knap B. Effects of nitrate supplementation on exercise performance in humans: A narrative review. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3183. doi: 10.3390/nu13093183
36. Hlinský T, Gonzalez AM, Trexler ET. Effects of citrulline supplementation on exercise performance in humans: A review of the current literature. *J Strength Cond Res*. 2020; 34(5): 1480-1495. doi: 10.1519/JSC.0000000000003426
37. San Juan AF, Dominguez R, Lago-Rodríguez Á, Montoya JJ, Tan R, Bailey SJ. Effects of dietary nitrate supplementation on weightlifting exercise performance in healthy adults: A systematic review. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2227. doi: 10.3390/nu12082227
38. Tsikas D, Bollenbach A, Hanff E, Kayacelebi AA. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): The ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 1. doi: 10.1186/s12933-017-0656-x
39. Keller A, Becker C, Nienhaus K, Beck K, Vincent A, Sutter R, et al. Arginine and arginine/ADMA ratio predict 90-day mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest-results from the prospective, observational COMMUNICATE trial. *J Clin Med*. 2020; 9(12): 3815. doi: 10.3390/jcm9123815
40. Tain YL, Hsu CN. Toxic dimethylarginines: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017; 9(3): 92. doi: 10.3390/toxins9030092
41. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Терешков П.П., Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия. Совместный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом синтеза оксида азота. *Сибирский медицинский вестник*. 2020; (1): 3-7. [Stafeev AN, Logvinenko NI, Tereshkov PP, Melnik AV, Astrakov SV. Bronchial asthma and arterial hypertension. Combined contribution to the development of endothelial dysfunction related to the nitric oxide synthesis deficiency. *Siberian Medical Bulletin*. 2020; (1): 3-7. (In Russ.)].
42. Ibrahim MA, Eraqi MM, Alfaiz FA. Therapeutic role of taurine as antioxidant in reducing hypertension risks in rats. *Heliyon*. 2020; 6(1): e03209. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03209
43. Dovinová I, Hrabárová E, Jansen E, Kvandová M, Majzúnová M, Berenyiová A, et al. ADMA, homocysteine and redox status improvement affected by 7-nitroindazole in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 1478-1483. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.096
44. Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю., Ревенко Н.А. Роль асимметричного диметиларгинина в патогенезе артериальной гипертензии у детей. *Здоровье ребенка*. 2013; (5): 77-80. [Kaladze NN, Yanina TYu, Revenko NA. The role of asymmetric dimethylarginine

in the pathogenesis of hypertension in children. *Child's Health*. 2013; (5): 77-80. (In Russ.).

45. Kołakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olański W, Wasilewska A. Correlation of salusin beta with hs-CRP and ADMA in hypertensive children and adolescents. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(30): 3551-3557. doi: 10.2174/1381612824666180607124531

46. Matjuda EN, Engwa GA, Letswalo PB, Mungamba MM, Sewani-Rusike CR, Nkeh-Chungag BN. Association of hypertension and obesity with risk factors of cardiovascular diseases in children aged 6–9 years old in the Eastern Cape province of South Africa. *Children (Basel)*. 2020; 7(4): 25. doi: 10.3390/children7040025

47. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9): 108-114. [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(9): 108-114. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000344

48. Mangoni AA, Rodionov RN, McEvoy M, Zinellu A, Carru C, Sotgia S. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age Ageing*. 2019; 48(6): 776-782. doi: 10.1093/ageing/afz083

49. Rodrigues-Krause J, Krause M, Rocha IMGD, Umpierre D, Fayh APT. Association of L-arginine supplementation with markers of endothelial function in patients with cardiovascular or metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 20; 11(1): 15. doi: 10.3390/nu11010015

50. Maccallini C, Amoroso R. Preface to nitric oxide modulators in health and disease I. *Molecules*. 2022; 12; 27(20): 6820. doi: 10.3390/molecules27206820

51. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1679. doi: 10.3390/nu11071679

52. Fender AC, Dobrev D. Nitric oxide as a fragile switch between cardioprotection and cardiac injury. *Int J Cardiol*. 2021; 343: 102-103. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.09.001

53. Kim A, Knudsen JG, Madara JC, Benrick A, Hill TG, Abdul Kadir L. Arginine-vasopressin mediates counter-regulatory glucagon release and is diminished in type 1 diabetes. *Elife*. 2021; 7(10): e72919. doi: 10.7554/eLife.72919

54. Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Ann Med*. 2020; 52(1-2): 1-11. doi: 10.1080/07853890.2019.1711158

55. Maio R, Perticone M, Suraci E, Sciacqua A, Sesti G, Perticone F. Endothelial dysfunction and C-reactive protein predict the incidence of heart failure in hypertensive patients. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(1): 399-407. doi: 10.1002/ehf2.13088

56. Csipo T, Cassidy BR, Balasubramanian P, Drevets DA, Ungvari ZI, Yabluchanskiy A. Endothelial dysfunction and impaired neurovascular coupling responses precede cognitive impairment in a mouse model of geriatric sepsis. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 644733. doi: 10.3389/fnagi.2021.644733

57. Tian DS, Qin C, Zhou LQ, Yang S, Chen M, Xiao J, et al. FSAP aggravated endothelial dysfunction and neurological deficits in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 6. doi: 10.1038/s41392-021-00802-1

58. Yao Y, Song Q, Hu C, Da X, Yu Y, He Z, et al. Endothelial cell metabolic memory causes cardiovascular dysfunction in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2022; 118(1): 196-211. doi: 10.1093/cvr/cvab013

59. De Leonardis F, Colalillo G, Finazzi Agrò E, Miano R, et al. Endothelial dysfunction, erectile deficit and cardiovascular disease: An overview of the pathogenetic links. *Biomedicines*. 2022; 10(8): 1848. doi: 10.3390/biomedicines10081848

60. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073

61. Sandgren JA, Deng G, Lingonegoro DW, Scroggins SM, Perschbacher KJ, Nair AR, et al. Arginine vasopressin infusion is sufficient to model clinical features of preeclampsia in mice. *JCI Insight*. 2018; 3(19): e99403. doi: 10.1172/jci.insight.99403

62. Giani JF, Janjulia T, Kamat N, Seth DM, Blackwell WL, Shah KH, et al. Renal angiotensin-converting enzyme is essential for the hypertension induced by nitric oxide synthesis inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(12): 2752-2763. doi: 10.1681/ASN.2013091030

63. Wu Z, Hou Y, Hu S, Bazer FW, Meininger CJ, McNeal CJ, et al. Catabolism and safety of supplemental L-arginine in animals. *Amino Acids*. 2016; 48(7): 1541-52. doi: 10.1007/s00726-016-2245-9

64. Vianna LC, Fernandes IA, Barbosa TC, Amaral TG, Rocha NG, Secher NH, et al. Absent increase in vertebral artery blood flow during L-arginine infusion in hypertensive men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 315(4): R820-R824. doi: 10.1152/ajpregu.00088.2018

65. Shiraseb F, Asbaghi O, Bagheri R, Wong A, Figueroa A, Mirzaei K. Effect of L-arginine Supplementation on blood pressure in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr*. 2022; 13(4): 1226-1242. doi: 10.1093/advances/nmab155

66. Li H, Liu Q, Zou Z, Chen Q, Wang W, Baccarelli AA, et al. L-arginine supplementation to mitigate cardiovascular effects of walking outside in the context of traffic-related air pollution in participants with elevated blood pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Environ Int*. 2021; 156: 106631. doi: 10.1016/j.envint.2021.106631

67. Casonatto J, Cavalari JV. A single dosage of L-arginine oral supplementation induced post-aerobic exercise hypotension in hypertensive patients. *J Diet Suppl*. 2022; 29: 1-14. doi: 10.1080/19390211.2022.2106006

68. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1679. doi: 10.3390/nu11071679

69. Abukhodair AW, Abukhudair W, Alqarni MS. The effects of L-arginine in hypertensive patients: A literature review. *Cureus*. 2021; 13(12): e20485. doi: 10.7759/cureus.20485

Сведения об авторах

Щербак Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Медведева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: nastena1996.09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9173-0161>

Аксенова Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tatianaks@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4957-5908>

Щербак Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>

Аксенов Константин Олегович – ординатор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aks.kosta2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5101-462X>

Information about the authors

Vladimir A. Shcherbak – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Pediatric Department, Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Anastasiya S. Medvedeva – Postgraduate at the Pediatric Department, Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: nastena1996.09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9173-0161>

Tatiana A. Aksenova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Chita State Medical Academy, e-mail: tatianaks@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4957-5908>

Natalia M. Shcherbak – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Pediatric Department, Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>

Konstantin O. Aksenov – Resident at the Department of Intermediate-Level Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: aks.kosta2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5101-462X>