

УДК: 543.272.3:611.018.74:616-008.6-053.2:614.876

Є. І. Степанова✉, І. Є. Колпаков, В. М. Зигало, В. Ю. Вдовенко, В. Г. Кондрашова,
О. С. Леонович, В. В. Крижановська

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м.Київ, 04050, Україна

ДОСВІД КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ, ЗА ДОПОМОГОЮ ПОТЕНЦІЙНОГО ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ – ЦИТРУЛІНУ

Мета роботи: визначити ефективність застосування цитруліну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для оцінки ефективності корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням потенційного донатора NO цитруліну за даними селективного скринінгу була відібрана група дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій, з наявністю клінічних та параклінічних ознак ендотеліальної дисфункції. Визначалися біохімічні показники вмісту стабільних метаболітів NO, L-аргініну, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантних ферментів у сироватці крові; показники клітинного та гуморального імунітету, інструментальні показники ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу, вентиляційної спроможності легенів, біоелектричної активності міокарду, вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Обстежені діти отримували курс цитруліну малату.

Результати та висновки. У дітей з ендотеліальною дисфункцією, які отримували курс цитруліну малату встановлено підвищення вмісту в сироватці крові L-аргініну, нітриту, суми метаболітів NO. Після застосування препарату спостерігалось усунення бронхоспазму у значної частини обстежених. Оцінка показників ендотеліальної вазодилатації судин за допомогою термографічного методу визначила зменшення періоду відновлення і збільшення періоду гіперкомпенсації термографічного показника кровообігу в пробі з постоклюзійною реактивною гіперемією, що свідчить про підвищення вазомоторної спроможності ендотелію. Відмічалася тенденція до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'яза. Визначено антиоксидантний вплив застосованого курсу цитруліну малату: зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, при підвищенні активності антиоксиданту – каталази. В динаміці застосування цитруліну малату відмічалось підвищення відсотка Т-лімфоцитів, нормалізація їх субпопуляційного складу.

Ключові слова: діти, радіоактивно забруднені території, ендотеліальна дисфункція, корекція, цитрулін.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 463–475.

✉ Степанова Євгенія Іванівна, e-mail: profstepanova@i.ua

Ye. I. Stepanova✉, I. Ye. Kolpakov, V. M. Zygalo, V. Yu. Vdovenko, V. H. Kondrashova,
O. S. Leonovich, V. V. Kryzhanivska

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical

Experience of correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas by nitric oxide potential donator citrulline

Objective: to determine the effectiveness of citrulline use for correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated areas.

Materials and methods. A group of children-residents of radioactively contaminated areas with the presence of clinical and paraclinical signs of endothelial dysfunction was selected to assess the effectiveness of correcting endothelial dysfunction by the usage of NO potential donator – citrulline according to the data of selective screening. There were determined the biochemical parameters of the content of NO stable metabolites, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant enzymes in the blood serum; the indices of cellular and humoral immunity; the instrumental indices of vascular endothelium-dependent reaction on occlusion test, the lung ventilation capacity, the bioelectric activity of the myocardium, the autonomic regulation of the cardiovascular system.

Examined children were received a course of citrulline malate.

Results and conclusions. An increased content of serum L-arginine, nitrite, and amounts of NO metabolites was established in children with endothelial dysfunction who were received a course of citrulline malate. Bronchospasm elimination was noted in the significant part of examined patients after the drug use. Decreased recovery period and increased period of hypercompensation for thermographic circulation index in the test with post occlusion reactive hyperemia were detected by an evaluation of indicators for vascular endothelium dependent vasodilatation using thermographic method indicating an increased endothelial vasomotor capacity. There was tendency to improve the processes of autonomic regulation of the heart rhythm and repolarization of the heart muscle. The antioxidant effect of used citrulline malate course was determined as: decreased content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid under elevated activity of antioxidant – catalase. An increase in the percentage of T lymphocyte, normalization of their subpopulation composition was noted in dynamics of citrulline malate application.

Key words: children, radioactively contaminated territories, endothelial dysfunction, correction, citrulline.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:463–475.

ВСТУП

Тривалий вплив факторів радіаційної та нерадіаційної природи зумовив стійкі негативні зміни стану здоров'я дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях (РЗТ). Спостерігається підвищення показників захворюваності майже за всіма основними класами хвороб. Проте механізми, що лежать в основі несприятливих медико-біологічних наслідків, остаточно не з'ясовані [1, 2].

Нині доведено, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним з основних ланцюгів патогенезу різноманітної соматичної патології. Механізми участі ендотелію у виникненні та розвитку різних патологічних станів багатогранні та пов'язані з провідною роллю ендотелію і біологічно активних речовин, які він продукує, у комплексній регуляції функціональної активності та структурних змін судинної стінки, процесів тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судин тощо [3, 4].

INTRODUCTION

The persistent negative changes in the health of children living in radioactively contaminated territories (RCT) were caused by prolonged exposure to the radiation and non-radiation. There is an increase in morbidity rate almost by all major classes of diseases. However, the mechanisms underlying the adverse biomedical consequences, are not fully clarified [1, 2].

Now it is demonstrated that endothelial dysfunction (ED) is one of the main chains in the pathogenesis of various somatic diseases. Pathways of endothelial participation in the different pathological conditions are many-sided and associated with the leading role of endothelium and produced biologically active substances in the complex regulation of the functional activity and structural changes in the vascular wall, the processes of thrombosis formation, atherogenesis, protection of the blood vessels integrity etc. [3, 4].

Нашими попередніми дослідженнями визначено, що у віддалений період Чорнобильської катастрофи у дітей, мешканців РЗТ, спостерігається ряд ознак ЕД, що сприяє розвитку функціональних розладів з боку багатьох органів та систем з подальшою трансформацією у патологічні процеси, які потребують своєчасної корекції [5, 6].

Для корекції ЕД вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Нестача субстрату є найважливішою перешкодою на шляху стабілізації функціонального стану ендотелію, що можна пояснити особливостями синтезу оксиду азоту, які полягають у тому, що єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін.

На теперішній час достатньо велика увага приділяється вивченню ролі і місця L-аргініну, як попередника оксиду азоту, в корекції ЕД [7, 8].

Відомо, що метаболізм L-аргініну здійснюється двома альтернативними шляхами: 1) окисним (NO-синтазним) – з утворенням NO і L-цитруліну (цей шлях є основним); 2) неокисним (аргіназним) з утворенням L-орнітину та сечовини [9].

В той же час дослідження останніх років визначили існування так званого циклу аргінін-цитрулін, механізм якого полягає в тому, що клітини, які містять NO-синтазу, мають спроможність реутилізувати L-цитрулін в L-аргінін [9, 10].

Таким чином, препарати цитруліну, можуть розглядатися як потенційні донатори NO.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність застосування цитруліну для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах клініки ННЦРМ із застосуванням комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження обстежено 20 дітей шкільного віку (від 10 до 17 років), мешканців РЗТ з ендотеліальною дисфункцією. Відбір пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією проведено за допомогою розробленої нами методики [11]. Обстежені діти постійно проживали у Народицькому, Овруцькому, Коростенському та Олевському районах Житомирської області.

Окрім базисної терапії вони отримували курс препарату Стимол[®], діючою речовиною якого є цитруліну малат (виробник БІОКОДЕКС, Франція. Затверджено наказом МОЗ України №1048 від 14.12.2012. Реєстраційне посвідчення №UA/6937/01/01). Стимол[®] призначався per os нас-

A number of ED signs with the development of functional disorders on the side of many organs and systems, and the subsequent transformation into the pathological processes needed the temporal correction was determined in children-residents of radioactively contaminated territories in remote period of the Chornobyl disaster by our previous studies [5, 6].

An extremely important is to provide the substrate from which the endothelium can synthesize necessary substances to correct ED. Lack of substrate is most important impediment to the stabilization of the endothelial functional state, that can be explained by the peculiarities of the nitric oxide synthesis, that is in fact the only substrate for NO synthesis is L-arginine.

The sufficiently large attention is paid to studying the role and place of L-arginine, as a precursor of nitric oxide, in a correction of the ED at present [7, 8].

It is known that L-arginine metabolism occurs by two alternative ways: oxidative (NO synthase) – the formation of NO and L-citrulline (this is the main pathway). Non-oxidative (arginase pathway) – with the formation of L-ornithine and urea [9].

However, recent studies have identified the existence of so-called cycle of arginine – citrulline, which mechanism is that cells containing NO-synthase, have the ability of reutilization of L-citrulline to L-arginine [9, 10].

Thus, drugs citrulline can be considered as potential donators of NO.

OBJECTIVE

To determine the effectiveness of citrulline use for correcting endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated territories.

MATERIALS AND METHODS

Using a complex of the clinical, laboratory and instrumental studies, 20 children of school age (from 10 to 17 years) with ED – the residents of the RCT were examined in the clinic of NRCRM. Patients with endothelial dysfunction were selected using the following method developed by us [11]. Examined children were permanently resided in Narodychi, Ovruch, Korosten and Olevsk regions of Zhytomyr area.

They had received a course of drug Stymol[®] with citrulline malate as active ingredient (manufacturer BИOKODEKS, France. Approved by the order of Ministry of Health of Ukraine №1048 from 14.12.2012. The registration certificate is №UA/6937/01/01) in addition to standard treat-

тупним чином: вміст 1 пакетика розводили у половині склянки (100 мл) питної води кімнатної температури і давали дітям по 1 пакетик 2 рази на добу після їжі впродовж 14 дб.

Дослідження рівнів азотистих сполук (NO^{2-} та NO^{3-}) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса [12].

Вміст аргініну в сироватці крові визначали за методом К. Н. Веремеєнко [13].

Для реєстрації ендотеліязалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Для цього застосовували Індикатор ендотеліальної реактивності ІЕР-3 вітчизняного виробництва (ДП «НОРТ»).

Відповідно до результатів термографічного дослідження кожного пацієнта на міліметровому папері креслили криву постоклюзійної гіперемії, за якою визначили ряд показників [14].

Біоелектричну активність міокарду вивчали методом ЕКГ у стандартних відведеннях.

Стан вегетативної нервової системи вивчався за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною кліноортостатичною пробою (КОП).

Показники перекисного окислення ліпідів (вміст продуктів ПОЛ, що реагують з тиобарбітуровою кислотою) та антиоксидантного захисту (церулоплазмін, каталаза) досліджували за методами [15].

Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії, за даними аналізу петлі «потік-об'єм», на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОЙСК»). Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприємного бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширювальним препаратом – сальбутамол, що впливає на β_2 -адренергічні рецептори легенів [16].

Визначення популяційного і субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин периферичної крові проводили методом прямої імунофлуоресценції. Панель антитіл включала: CD3/19, CD4/8, CD3/16/56. Аналіз проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі FACScan (BectonDickenson, США).

Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів А, М, G визначали за допомогою імуноферментної тест-системи «Vitrotest» (ТОВ «Інноваційно-виробнича компанія «Рамінтек», Україна) у плазмі крові людини.

Для оцінки функціонального стану нейтрофілів периферичної крові визначали їх поглинальну

ment. Stymol® was prescribed per os as follows: the contents of 1 package was diluted in 1/2 cup (100 mL) of drinking water at room temperature and 1 package was given to children BID after meals for 14 days.

The investigation of the levels of nitrogen compounds (NO^{2-} and NO^{3-}) was performed by the standard method using Griess reagent [12].

The content of serum arginine was determined by the K.N. Veremeenko method [13].

The thermographic method was used to register the endothelium-dependent response of vasculature bed to changes in blood supply conditions. The indicator of endothelial reactivity IER-3 of domestic production (SC «North») was used for this.

The curve of postocclusive hyperemia identifying a number of indicators was drawing on graph paper for each patient in accordance with the results of thermographic study [14].

Bioelectric activity of the myocardium was studied by the ECG method in the standard deviations.

State of the autonomic nervous system was studied by analyzing the cardiac rhythm variability (cardiointervalography) combined with active clino-ortostatic test (COT).

Indices of lipid peroxidation (content of LPO products that react with thiobarbituric acid) and antioxidant protection (ceruloplasmin, catalase) were studied by the following methods [15].

An examination of lung ventilation capacity was carried out by pneumotachographic method, according to the data analyzing the loop «flow-volume» with automated pneumotachograph PTA-01 of national production (NTP «POISK»). Pharmacological inhalation test with bronchial dilator – salbutamol effecting the β_2 -adrenergic receptors of the lung was used to detect the early changes in lung ventilation capacity – bronchial hyperresponsiveness (hidden and overt bronchospasm) [16].

Definition of population and subpopulation composition of peripheral blood immune cells was performed by direct immunofluorescence. The panel includes antibodies: CD3/19, CD4/8, CD3/16/56. Analysis was performed on laser flow cytometry FACScan (Becton Dickenson, USA).

The level of serum immunoglobulins of major classes A, M, G was determined using test system «Vitrotest» (Ltd «Innovation and production company» Ramintek», Ukraine) in the human plasma.

The absorbing ability was determined by setting the phagocytosis reaction with latex particles to

здатність шляхом постановки реакції фагоцитозу з частинками латексу.

Рівень циркулюючих імунних комплексів досліджували шляхом селективної преципітації комплексів у 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним вимірюванням світлопоглинання проб на спектрофотометрі [17].

Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини Скринер-3М. Рівень інкорпорованого цезію коливався від 269 до 6253 Бк.

Обстежені діти з ендотеліальною дисфункцією не мали патології органів дихання та патології серцево-судинної системи органічного характеру.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com та SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В динаміці застосування курсу цитруліну малату визначено, що у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій, в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалось достовірне підвищення в сироватці крові вмісту L-аргініну – з $(59,72 \pm 5,54)$ до $(79,33 \pm 6,23)$ мкмоль/л, $p < 0,05$; рівня нітриту – з $(7,09 \pm 1,17)$ до $(12,71 \pm 1,51)$ мкмоль/л, $p < 0,02$; суми стабільних метаболітів NO – з $(32,72 \pm 1,44)$ до $(38,04 \pm 2,14)$ мкмоль/л, $p < 0,05$. Рівень нітрату практично не змінився – $(25,68 \pm 2,03) : (25,33 \pm 1,95)$ мкмоль/л, $p > 0,05$ (табл. 1)

Пояснення до результатів наших досліджень системи оксиду азоту можна знайти шляхом залучення да-

assess the functional status of peripheral blood neutrophils.

The level of circulating immune complexes was investigated by selective precipitation of complexes in 3.75 % solution of polyethylene glycol, followed by measuring the light absorption of samples with spectrophotometer [17].

The content of ^{137}Cs in children body was determined using human radiation counter Skrinер-3M. The level of incorporated cesium ranged from 269 to 6253 Bq.

No respiratory pathology and pathology of the cardiovascular system of organic nature were noted in examined children with endothelial dysfunction.

Software Misrosoft® Exel 2002, StatSoft, Inc. (2011); STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com and SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013) were used for statistical processing of the data obtained.

RESULTS AND DISCUSSION

The children-residents of radioactively contaminated territories compared with the data of initial examination had a significant increase in serum L-arginine content – from $(59.72 + 5.54)$ to (79.33 ± 6.23) mmol/L, $p < 0.05$; nitrite levels – from (7.09 ± 1.17) to (12.71 ± 1.51) mmol/L, $p < 0.02$; the amount of NO stable metabolites – from (32.72 ± 1.44) to (38.04 ± 2.14) mmol/L, $p < 0.05$ in dynamics of citrulline malate course. No changes were practically noted in the level of nitrate – $(25.68 \pm 2.03) : (25.33 \pm 1.95)$ mmol/L, $p > 0.05$ (Table 1).

An explanation for the results of our studies for nitric oxide system can be found through the

Таблиця 1

Динаміка вмісту аргініну та стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей, мешканців РЗТ, в процесі застосування курсу цитруліну малату ($X \pm m$).

Table 1

Dynamics of serum arginine content and stable nitric oxide metabolites of children-residents of RCA in the process of citrulline malate course ($X \pm m$).

Показник / indices	До застосування препарату Before use	Після застосування препарату After use	p
L-аргінін, мкмоль/л L-arginine, mmol/L	59,72 ± 5,54	79,33 ± 6,23	< 0,05
Нітрит, мкмоль/л Nitrite, mmol/L	7,09 ± 1,17	12,71 ± 1,51	< 0,02
Нітрат, мкмоль/л Nitrate, mmol/L	25,68 ± 2,03	25,33 ± 1,95	> 0,05
Сума метаболітів NO (нітрит+нітрат) мкмоль/л Integral NO metabolites i.e. (nitrite+nitrate) mmol/L	32,72 ± 1,44	38,04 ± 2,14	< 0,05

них літератури про метаболізм L-аргініну та L-цитруліну [10, 18].

Гомеостаз плазменної концентрації L-аргініну залежить від споживання аргініну з їжею, синтезу L-аргініну, кругообігу білків і рівня метаболізму в організмі.

Основним органом, в якому відбувається синтез L-аргініну, є нирки, де аргінін формується з L-цитруліну. При цьому ті ж клітини, які містять NOS, мають спроможність реутилізувати L-цитрулін в L-аргінін в так званому циклі аргінін-цитрулін. Тому при надходженні L-цитруліну ззовні синтез L-аргініну посилюється [18].

L-аргінін безпосередньо підвищує рівень утворення NO. За даними клінічних та експериментальних досліджень [19, 20], при підвищенні концентрації L-аргініну в крові відмічається суттєве зростання вмісту стабільних метаболітів NO. Таким чином, в динаміці застосування курсу цитруліну малату для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців РЗТ, виявлено зростання вмісту аргініну, нітриту, суми метаболітів NO в сироватці крові. Це свідчить про те, що цитрулін можна розглядати як ефективний засіб корекції порушення метаболізму оксиду азоту.

В динаміці застосування цитруліну малату визначені позитивні зміни ендотеліозалежної реакції судин на оклюзійну пробу. На це вказувало зменшення тривалості періоду відновлення (на 26,3 %, $p < 0,05$) і збільшення тривалості періоду гіперкомпенсації (на 30,8 %, $p < 0,05$) термографічного показника кровообігу після оклюзійної проби.

Отримані нами результати ендотеліозалежної реакції судин знаходять певне підтвердження в ряді повідомлень.

Як свідчать роботи [10, 21], при аеробному (основному) шляху метаболізму L-аргінін гідроксильюється в N-гідрокси-L-аргінін з наступним окислюванням до NO та L-цитруліну. NO дифундує у гладеньком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу і індукує циклічний гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ), з яким пов'язане розслаблення гладеньком'язових клітин шляхом активації цГМФ-залежної протеїнкінази G з наступним фосфорилуванням білків калієвих каналів, зниженням рівня іонів кальцію в цитозолі клітин і деполаризацією легких ланцюгів міозину. Цей процес, який називається ендотеліозалежною вазодилатацією, лежить в основі регуляції регіонального кровотоку. Тому при збільшенні рівня NO в крові (про що свідчить підвищення вмісту метаболітів NO) зрос-

involvement of the literature data regarding the L-arginine and L-citrulline metabolism [10, 18].

Homeostasis of plasma L-arginine concentration is dependent on the arginine consumption with food, L-arginine synthesis, protein circulation and level of the body's metabolism.

The kidneys are the main organ, where L-arginine synthesis is occurred, and arginine is formed from L-citrulline. At the same time, the same cells containing NOS have the ability to reutilize L-citrulline into L-arginine in the so-called arginine-citrulline cycle. Therefore, when L-citrulline is introduced from the outside, the L-arginine synthesis is enhanced [18].

The level of NO formation is directly increased by L-arginine. According to clinical and experimental studies [19, 20] the significant increase of NO stable metabolite content is noted with an increase of the blood L-arginine concentration. Thus, an increase in the content of arginine, nitrite, the amount of NO metabolites in blood serum was found in the dynamics of citrulline malate course used for correcting endothelial dysfunction in children-residents of RCT. This indicates that citrulline can be considered as an effective means for correcting the disorders of nitric oxide metabolism.

The positive changes in vascular endothelium dependent reaction on occlusion test are determined in the dynamics of citrulline malate usage, indicating the reduced recovery period (by 26.3 %, $p < 0.05$) and increased duration of the hypercompensation period (by 30.8 %, $p < 0.05$) of thermographic circulation index after occlusive test.

The results of vascular endothelium dependent reaction obtained by us are apparently confirmed in several reports.

According to the following studies [10, 21] arginine is hydroxylated into N-hydroxy-L-arginine, followed by oxidation to NO and L-citrulline under aerobic (primary) pathway. NO diffuses into vascular smooth muscle cells, activates guanylate cyclase and induces cyclic guanosine-3.5-monophosphate (cGMP), which is associated with the relaxation of smooth muscle cells by activating the cGMP-dependent protein kinase G, followed by phosphorylation of potassium channel protein, a decrease in the level of calcium ions in the cell cytosol and depolarization of myosin light chains. This process that is called endothelium dependent vasodilation underlies in the basis of the regional blood flow regulation. Therefore, indices of endothelium dependent vasodilatation are increased with increasing the

тають показники ендотелійзалежної вазодилатації. За останні роки рядом дослідників опубліковані роботи, в яких підтверджується позитивний вплив препаратів L-аргініну на ендотелійзалежну вазодилатацію [22, 23].

Отже в динаміці застосування цитруліну малату визначено позитивні зміни ендотелійзалежної вазодилатації при термографічному дослідженні.

За результатами комплексної оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи у дітей в процесі лікування цитруліну малатом мала місце тенденція до поліпшення адаптаційно-приспосувальних механізмів. На початку терапії знижений стан адаптаційно-приспосувальних механізмів визначався у 60,0 % дітей, а наприкінці терапії – у 45,0 % дітей.

Вивчення вегетативної реактивності за допомогою активної кліноортопроби (КОП) в динаміці застосування препарату показало, що переважна більшість дітей мала нормальну вегетативну реактивність при первинному обстеженні (65,0 %), з тенденцією до підвищення наприкінці курсу лікування (75,0 %). Частота патологічних варіантів вегетативної реактивності в динаміці застосування препарату також не мала вірогідних відмінностей.

При аналізі результатів вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД), нормальний варіант ВЗД на початку лікування визначався у 60,0 % дітей, а наприкінці курсу лікування – у 70,0 %. Серед патологічних варіантів домінували варіанти з недостатнім включенням симпато-адреналової системи, а саме, асимпатикотонічний (35,0 і 25,0 %) та симпатикоастенічний (5,0 % на початку та наприкінці терапії).

Аналіз результатів стандартної ЕКГ в динаміці застосування цитруліну малату свідчить про наявність тенденції до поліпшення процесів реполяризації (при первинному обстеженні негативні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу виявилися у 70,0 % дітей, а після курсу проведеної терапії у 45,0%). Проте, не встановлено зменшення частоти номотопних і гетеротропних порушень серцевого ритму та провідності.

Аналіз результатів застосування цитруліну малату для корекції проявів ендотеліальної дисфункції з боку серцево-судинної системи у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій, показав наявність тенденції до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'яза.

NO levels in the blood (as evidenced by the increase in the content of NO metabolites). The positive effect of L-arginine drugs on endothelium dependent vasodilation is confirmed by a number of recently published scientific articles [22, 23].

So, the positive changes in the endothelium dependent vasodilatation are identified in dynamics of citrulline malate usage under thermographic examination.

There was a tendency to improvement of adaptation and adaptive mechanisms in children during treatment process with citrulline malate by the results of a comprehensive evaluation of autonomic regulation of the cardiovascular system. The decreased state of adaptation and adaptive mechanisms was determined in 60.0 % of children at the beginning of therapy, and in 45.0 % of children – at the end of therapy.

The study of autonomic reactivity using the active clino-ortostatic test (COT) in the dynamics of the drug usage showed that the vast majority of children had normal autonomic reactivity during the initial examination (65.0 %), with a tendency to an increase at the end of treatment course (75.0 %). No significant differences were also noted in the frequency of abnormal autonomic reactivity variations in the dynamics of the drug use.

Analyzing the results of vegetative support activities (VSA), normal variant of VSA was determined in 60.0 % of children at the beginning of treatment, and in 70.0 % at the end of treatment. The variants with the insufficient inclusion of sympathetic system, namely asympathicotonic (35.0 and 25.0 %) and sympathicotonic variants (5.0 % at the beginning and end of therapy) were dominated among pathological variants.

Analysis of the standard ECG results in the dynamics of citrulline malate use indicates the tendency to improved processes of repolarization (the negative changes were detected in the final part of ventricular complex in 70.0 % of children, and after a course of therapy – in 45.0 %). However, no a decrease in the frequency of nomotopic and heterotrophic disorders of cardiac rhythms and conduction were revealed.

Analyzing the results of citrulline malate usage for the correction of endothelial dysfunction manifestations on the side of the cardiovascular system in children-residents of radioactively contaminated territories showed the presence of a tendency to improving the processes of autonomic regulation of cardiac rhythm and repolarization of the heart muscle.

Можна відмітити, що на сьогодні існує достатньо доказів того, що шлях L-аргінін-NO-цГМФ відіграє важливу нейромодуючу роль у функціонуванні вегетативної нервової системи: збільшує вагусний вплив та інгібує симпатичний компонент [10].

Проведено аналіз впливу курсу цитруліну малату на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту (табл. 2)

В динаміці застосування цитруліну малату в порівнянні з даними первинного обстеження спостерігалося достовірне зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою: ($2,74 \pm 0,51$) проти ($5,13 \pm 0,71$) нмоль/мл, $p < 0,02$. Мало місце підвищення активності каталази – з ($20,95 \pm 2,57$) до ($28,71 \pm 2,71$) мкат/л, $p < 0,05$, при виразній тенденції до підвищення вмісту в сироватці крові церулоплазміну – з ($141,77 \pm 25,34$) до ($205,43 \pm 24,58$) мг/л, $p > 0,05$.

Виявлені в динаміці застосування цитруліну малату (препарат Стімо[®]) зміни показників балансу про- та антиоксидантів, які полягають у зниженні вмісту в сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, та підвищення рівня антиоксиданта каталази, знаходять певне підтвердження в інформації, наведеній у джерелах літератури.

Так, за даними [10], механізм метаболічної корекції полягає в тому, що малат виступає в ролі метаболічного посередника, що допомагає обійти аміачний блок окисного шляху і обмежити накопичення молочної кислоти за допомогою переорієнтації її у бік глюконеогенезу, а цитрулін, як проміжний про-

You can see that today there is sufficient evidence that the way of L-arginine-NO-cGMP plays an important neuromodulating role in functioning the autonomic nervous system: increases the impact of vagal effect and inhibits the sympathetic component [10].

The effect of citrulline malate course on indices of LPO and antioxidant protection was analyzed (Table 2).

A significant decrease of serum LPO end products content that react with thiobarbituric acid (2.74 ± 0.51) nmol/ml vs (5.13 ± 0.71) nmol/ml, $p < 0.02$ was observed in the dynamics of citrulline malate use compared with the data of initial examination. There was the increased activity of catalase – from (20.95 ± 2.57) mcat/L to (28.71 ± 2.71) mcat/L, $p < 0.05$, with a clear tendency to increased content of serum ceruloplasmin – from (141.77 ± 25.34) mg/L to (205.43 ± 24.58) mg/L, $p > 0.05$.

The changes in the balance indices of pro- and antioxidants, discovered in the dynamics of citrulline malate (drug Stimol[®]) use, which consists in reducing the content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid and increasing the level of antioxidant, catalase, are confirmed by the definite information given in some literature sources.

So, according to the following data [10], the mechanism of metabolic correction is that malate acts as a metabolic mediator that helps to bypass the ammonia block of oxidative path and to limit the accumulation of lactic acid using its reorientation toward gluconeogenesis side, and citrulline, as an

Таблиця 2

Динаміка вмісту кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантів у сироватці крові у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій, в процесі застосування курсу цитруліну малату ($X \pm m$).

Table 2

Dynamics of end products of lipid peroxidation and antioxidants in serum of children-residents of radioactively contaminated territories in the process of using cutrulline malate course ($X \pm m$).

Показник / indices	До застосування препарату Before use	Після застосування препарату After use	p
Кінцеві продукти ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, нмоль/мл End products of LPO, reacting to thiobarbituric acid (nmol/mL)	$5,13 \pm 0,71$	$2,74 \pm 0,51$	$< 0,02$
Каталаза, мкат/л Catalase (mcat/L)	$20,95 \pm 2,57$	$28,71 \pm 2,71$	$< 0,05$
Церулоплазмін, мг/л Ceruloplasmin (mg/L)	$141,77 \pm 25,34$	$205,43 \pm 24,58$	$> 0,05$

дукт циклу сечовини, сприяє прискоренню даного циклу і виведенню аміаку. Препарат ефективно стимулює цикл Кребса, запобігає розвитку молочного ацидозу. Все це, з одного боку, сприяє зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, а з іншого – може стимулювати вироблення основного внутрішньоклітинного антиоксиданта – каталази. Крім цього, як видно з наведених вище даних нашого дослідження, після застосування курсу цитруліну малату у обстежених дітей спостерігалось підвищення рівня в сироватці крові L-аргініну, підтвердження антиоксидантних властивостей якого надається у повідомленнях ряду дослідників [21–23].

Так, у роботі [24] автори досліджували радіопротекторну і антистресову активність L-аргініну в експерименті. Для оцінки рівня перекисного окислення ліпідів в організмі, визначали в сироватці крові вміст кінцевих продуктів ПОЛ, які реагують з тиобарбітуровою кислотою – малонного діальдегіду (МДА). Встановлено, що опромінення і стресовий вплив збільшували в організмі лабораторних тварин рівень вираженості пероксидації ліпідів, про що свідчило підвищення вмісту МДА в сироватці крові. Пероральне введення тваринам L-аргініну призводило до зниження рівня МДА в сироватці крові як при опроміненні, так і при стресовому впливі.

А. В. Бабушкіна [20, 22] повідомляє про дослідження осіб з гіперхолестеринемією, у яких після інфузії L-аргініну виявлено зниження концентрації маркерів ліпідної пероксидації – речовин, які реагують з тиобарбітуровою кислотою.

П. П. Голиков та співавт. [25], які вивчали характер взаємозв'язку оксиду азоту з МДА в сироватці крові, виявили обернену кореляцію між сумарним вмістом метаболітів NO і рівнем МДА.

Певне підтвердження виявлених нами змін антиоксидантної системи при застосуванні L-аргініну наведено у роботах [26, 27]. Автори досліджували зміни активності антиоксидантів – супероксиддисмутази, церулоплазміну, каталази, а також сумарної концентрації нітрату/нітриду у пацієнтів і експериментальних тварин, яким проводили терапію L-аргініном для запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції та синдрому поліорганної недостатності при шоківих станах. Визначено, що після застосування препаратів L-аргініну сумарний рівень метаболітів NO в сироватці крові достовірно підвищувався. При цьому антиоксидантна активність ферментів крові зазнавала значних змін на початку та наприкінці лікування, а також залежно від типу патологічного процесу. В цілому активність супероксид-

intermediate product of the urea cycle, contributes to the acceleration of this cycle and the ammonia excretion. The drug effectively stimulates the Krebs cycle, prevents the development of lactic acidosis. All this helps to reduce the intensity of LPO processes on the one hand, and can stimulate the production of the main intracellular antioxidant – catalase, on the other hand. In addition, an increase in serum L-arginine levels, confirmation of which antioxidant properties is provided in the notices of some researchers, was noted in examined children after using the course of citrulline malate as one can see from the above data of our study [21–23].

The radioprotective and anti-stress activities of L-arginine was investigated in the experiment by the following scientists [24]. The serum LPO content of end products that react with thiobarbituric acid – malonic dialdehyde (MDA) was detected to assess the level of lipid peroxidation in the body. It was established that the level of the manifested lipid peroxidation was increased in the body of laboratory animals by the radiation and the stress effects, as evidenced by increased content of serum MDA. Oral administration of L-arginine into animals led to decrease in serum MDA level both in radiation and in stress exposure.

A. V. Babushkina [20, 22] reported on the studies of persons with hypercholesterolemia, indicating the decreased concentration of lipid peroxidation markers – substances which react with thiobarbituric acid after L-arginine infusion.

An inverse correlation between the total content of NO metabolites and MDA was found by P. P. Golikov et al. [25] who studied the character of the relationship between serum nitric oxide and MDA.

The certain confirmation of changes in antioxidant system identified by us using L-arginine is given in the following articles [26, 27]. The authors investigated the changes in activity of antioxidants-superoxide dismutase, ceruloplasmin, catalase and also total concentration of nitrate / nitrite in patients and experimental animals that were undergoing to L-arginine therapy to prevent the development of endothelial dysfunction and syndrome of polyorgan failure under shock conditions. It was determined that total level of NO metabolites in serum was significantly increased after the use of L-arginine drugs. The antioxidant activity of blood enzymes was undergone to significant changes at the beginning and at the end of treatment, and was also dependent on the type of pathological process. In general,

дисмутази і каталази мали стійку тенденцію до підвищення. Зміни в рівні церулоплазміну суттєво відрізнялися між різними групами обстежених: від достовірного підвищення до достовірного зниження. Такі зміни вмісту антиоксидантів автори пояснюють їх витратами на взаємодію з продуктами ПОЛ.

Дослідження вентиляційної спроможності легенів у динаміці застосування цитруліну малату виявило зниження частоти бронхоспазму при повторному обстеженні з 60,0 до 25,0 %, $p < 0,05$. Виявлене поліпшення вентиляційної спроможності легенів можна пояснити, спираючись на дані літератури [28], згідно з якими призначення донаторів NO в багатьох випадках створює бронхолітичний ефект. При цьому встановлено значне підвищення L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO.

Показники клітинної ланки імунітету після застосування курсу цитруліну малату, характеризувалися певними позитивними змінами, а саме: зросла відносна кількість $CD3^+19^-$ лімфоцитів до $(68,54 \pm 1,11)$ % – порівняно з $(60,12 \pm 1,09)$ %, $p < 0,05$; збільшився відсоток $CD4^+8^-$ лімфоцитів до $(34,76 \pm 1,01)$ % – порівняно з $(28,24 \pm 1,04)$ %, $p < 0,05$; суттєво підвищився і майже нормалізувався імунорегляторний індекс, який збільшувався до $(1,17 \pm 0,04)$ порівняно з $(0,90 \pm 0,04)$, $p < 0,05$.

Аналіз концентрації дрібнодисперсних та великодисперсних циркулюючих імунних комплексів після застосування курсу цитруліну малату виявив чітку тенденцію до їх зниження з $(184,12 \pm 14,15)$ до $(151,33 \pm 10,08)$ од. опт. щ. та з $(19,8 \pm 1,7)$ до $(15,4 \pm 1,5)$ од. опт. щ., відповідно ($p > 0,05$). З боку показників гуморальної ланки імунітету також спостерігалися позитивні тенденції до нормалізації концентрації всіх основних класів сироваткових імуноглобулінів, однак вірогідної різниці з даними, які були отримані до застосування курсу цитруліну малату, вони не набували.

Вірогідних змін з боку показників функціональної активності нейтрофілів після застосування препарату встановлено не було.

Отримані дані підтверджуються тим, що L-аргінін є потенційним імуномодулятором. Застосування препарату регулює імунні фактори. При підвищенні концентрації в плазмі L-аргінину підвищується активність лімфоцитів – нормальних і лімфокінактивованих кілерів, посилюється продукція інтерлейкіну-2. L-аргінін підвищує активність T-клітин та має імуностабілізуючий ефект [10].

superoxide dismutase and catalase activities had the steady tendency to increase. The changes in the level of ceruloplasmin were significantly different between the various groups of examined patients: from significant increase to a significant decrease. Such changes in antioxidants content the authors explain by their spending for interaction with LPO products.

Investigation of lung ventilation capacity in the dynamics of citrulline malate use showed a decrease in bronchospasm frequency from 60.0 to 25.0 %, $p < 0.05$ with repeated examination. The observed improvement in lung ventilation capacity can be explained based on the literature data [28], according to which the prescription of NO donors creates the broncholytic effect in many cases. A significant increase in plasma L-citrulline, indicating the increased production of NO was established in this case.

Indicators of cellular immunity were characterized by certain positive changes after use of the citrulline malate course, namely: the increased relative number of $CD3^+19^-$ lymphocytes to (68.54 ± 1.11) % compared to (60.12 ± 1.09) %, $p < 0.05$; the increased percentage of $CD4^+8^-$ lymphocytes to (34.76 ± 1.01) % compared to (28.24 ± 1.04) %, $p < 0.05$; immunoregulatory index was significantly increased and was almost returned to norm, which was increased to (1.17 ± 0.04) compared to (0.90 ± 0.04) , $p < 0.05$.

Analyzing the concentration of finely dispersed and highly dispersed circulating immune complexes a clear tendency to their decrease was showed from (184.12 ± 14.15) u.opt.density to (151.33 ± 10.08) u.opt.density and (19.8 ± 1.7) u.opt.density to (15.4 ± 1.5) u.opt.density $p > 0.05$ after use of citrulline malate course. A positive tendencies to normalizing the concentration of all major classes of serum immunoglobulins was also observed from the side of humoral immunity indices, but no significant difference was noted between the data received before the course of citrulline malate.

No significant changes were established from the side of indices regarding neutrophil functional activity after the drug usage.

The obtained data are confirmed by the fact that L-arginine is a potential immunomodulator. Use of the drug regulates the immune factors. With increasing the plasma L-arginine concentration, the activity of lymphocytes – normal and lymphokine-activated killers – is increased, the production of interleukin-2 is intensified. The activity of T-cells is increased by L-arginine and has immunostabilizing effect [10].

ВИСНОВКИ

Застосування курсу цитруліну малату для корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, мешканців радіоактивно забруднених територій,

➤ призводило до підвищення вмісту у сироватці крові L-аргініну та стабільних метаболітів NO (нітрит, сума нітриту і нітрату);

➤ сприяло зменшенню тривалості періоду відновлення і збільшенню тривалості періоду гіперкомпенсації термографічного показника кровообігу в оклюзійній пробі з реактивною гіперемією, що свідчить про підвищення ендотеліальної вазодилатації і вазомоторної спроможності ендотелію;

➤ мало антиоксидантний вплив: зниження вмісту у сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують тіобарбітуровою кислотою при підвищенні активності антиоксиданту каталази;

➤ призводило до суттєвого зниження частоти бронхоспазму у обстежених дітей;

➤ здійснювало імуномодулюючий ефект: підвищення відсотку Т-лімфоцитів, нормалізацію їх субпопуляційного складу;

➤ характеризувалося наявністю тенденції до поліпшення процесів вегетативної регуляції серцевого ритму і реполяризації серцевого м'яза.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанова Е. И., Вдовенко В. Ю., Кондрашова В. Г., Колпаков И. Е. Чернобыльская катастрофа и здоровье детей. Новая медицина тысячелетия. 2010. № 4. С. 18-22.
2. Степанова Е. И., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Литвинец О. М. Оксид азота і перекисне окислення ліпідів у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 261-269
3. Поляков В. В., Сенаторова А. С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Міжнародний медичний журнал. 2012. Т. 18, № 2. С. 32-36.
4. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium medicum Ukraina. 2008. № 11. С. 38-40.
5. Степанова Е. И., Березовський В. Я., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Литвинец О. М. Ендотеліальна реакція судин та вегетативний гомеостаз у дітей, які проживають на радіоактивно забруднених територіях. Лікарська справа. 2013. № 2. С. 32-38.
6. Степанова Е. И., Колпаков И. Е., Кондрашова В. Г., Вдовенко В. Ю., Литвинец О. М., Скварська О. О., Зигало В. М. Поліморфізм генів NO-синтази, як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій. 3б.

CONCLUSIONS

Use of the citrulline malate course to correct endothelial dysfunction in children-residents of radioactively contaminated territories

➤ resulted in the increased content of serum L-arginine and NO stable metabolites (nitrite, amount of nitrite and nitrate);

➤ it contributed to reduce the duration of recovery period and to increase the duration of the hypercompensation period of thermographic circulation index at occlusive test with reactive hyperemia, indicating an increase of endothelium dependent vasodilatation and endothelial vasomotor capacity;

➤ it had the antioxidant effect: a decrease in content of serum LPO end products that react with thiobarbituric acid under the increased activity of antioxidant catalase;

➤ it led to significant decrease in frequency of bronchospasm in examined children;

➤ it made the immunomodulatory effect: an increase of T-lymphocytes percentage, and normalization of their subpopulation composition;

➤ it was characterized by the presence of a tendency to improve the processes of autonomic regulation of cardiac rhythm and repolarization of the heart muscle.

REFERENCES

1. Stepanova Yel, Vdovenko YuV, Kondrashova VG, Kolpakov IYe. [Chernobyl catastrophe and health of children]. Novaya Medicina Tsyacheletiya. 2010;(4):18-22. Russian.
2. Stepanova Yel, Kondrashova VG, Kolpakov IYe, Litvinets OM. [Nitric oxide and lipid peroxidation in children-residents of radioactively contaminated territories]. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013;(18):261-9. Ukrainian.
3. Polyakov W, Senatorova AS. [The clinical significance of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma]. Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2012;18(2):32-6. Russian.
4. Holovchenko YuY, Treshchynskaia MA. [The review of modern concepts of endothelial dysfunction]. Consilium medicum of Ukraine. 2008;(11):38-40. Ukrainian.
5. Stepanova Yel, Berезovskij VYa, Kolpakov IYe, Kondrashova VG, Lytvynets OM [Endothelium dependent vascular reaction and vegetative homeostasis in children living in radioactively contaminated areas]. Likars'ka sprava. 2013;(2):328. Ukrainian.
6. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Kondrashova VH, Vdovenko WYu, Lytvynets OM, Skvarska OO, Zyhala VM. [Polymorphism of NO-synthase genes as a risk factor in the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory system and the autonomic nervous system in children, residents of radioactively

- наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2015. Вип. 24 (3). С. 354-263.
7. Bai Y., Sun L., Yang T., Sun K., Chen J., Hui R. 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.* 2009. Vol. 89, no. 1. P. 77-84.
8. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Therapia.* 2011. Т. 56, №3. С. 26-30.
9. Болотна Л. А., Кучук Ю.В. Метаболізм L-аргініну та оксид азоту у хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія.* 2006. Т. 34, №4. С.10-16.
10. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. *Укр. мед. часопис.* 2011. Т. 5 (85), № IX/X.C. 97-109.
11. Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях: патент № 93262 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) / Степанова Є. І., Колпаків І. Є., Василенко В. В., Вдовенко В. Ю., Литвинец О. М., Кондрашова В. Г., Леонович О. С. ; заявник Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України. № u201403793; заявл. 11.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18, 2014 р.
12. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. A. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry.* 1982. Vol. 126, no. 1. P. 131-138.
13. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. Київ : Здоров'я, 1971. 216 с.
14. Березовський В. Я., Динник О. Д., Літовка І. Г. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію. *Медична гідрологія та реабілітація.* 2006. Т. 6, № 1. С. 4-11.
15. Методи оцінки вільнорадикального окислення та стану антиоксидантної системи організму у клінічній практиці : методичні рекомендації. Київ : Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 2007. 23 с.
16. Савельев Б. П., Ширяева И. С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков : руководство для врачей. М. : Медицина, 2001. 231 с.
17. Романенко А.Е., Бебешко В. Г., Чумак А. А. [и др.]. Иммунологические методы в оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации : методические рекомендации. Киев : Научный центр радиационной медицины АМН Украины, 1998. 21 с.
18. Orea-Tejeda A., Orozco-Gutierrez J.J., Castiello-Martinez L., Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrylline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Carchiology Jourhal.* 2010. Vol. 17, no. 5. P. 464-470.
19. Вхгер R. H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007. Vol. 137, no. 6. P. 1650S-1655S.
20. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. *Укр. мед. часопис.* 2010. Т. 75, № 1. С. 24-30.
- contaminated areas]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka.* 2015;24(3):354-63. Ukrainian.
7. Bai Y, Yang T, Sun K, Sun K, Chen J, Hui R. 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.* 2009;89(1):77-84.
8. Konopleva LF. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease and methods of its correction]. *Therapia.* 2011;56(3):26-30. Russian.
9. Bolotna LA, Kuchuk YuV. [The metabolism of L-arginine and nitric oxide in patients with atopic dermatitis]. *Dermatology and Venerology (Kyiv).* 2006;34(4):10-16. Ukrainian.
10. Treshchinskaya MA. [Theoretical and practical aspects of L-arginine use for the purpose of the prevention of cerebrovascular pathology]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2011;5(85):97-109. Russian.
11. Stepanova Yel, Kolpakov IYe, Vasylenko V.V. et al. inventors; State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine», assignee. [Method of forming high-risk groups for the development of endothelial dysfunction in children living in radiation contaminated areas]. *Ukraine patent 93262 UA,* 2014 September 25. Ukrainian.
12. Green LC, Wagner DA, Glogowski JA. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. *Analytical biochemistry.* 1982;126(1):131-8.
13. Veremeenko KN. [Proteolytic enzymes and their inhibitors in clinical practice]. *Kyiv: Zdorov'ya;* 1971. 216 p. Russian.
14. Berzovs'kyi VyA, Dynnyk OD, Litovka IH. [Reactive hyperemia how Quality Score of functioning endothelium]. *Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya.* 2006;6(1):4-11. Ukrainian.
15. [Methods for evaluation of free radical oxidation and antioxidant system of the organism in clinical practice: guidelines]. *Kyiv: National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine;* 2007. 23 p. Ukrainian.
16. Savel'ev BP, Shiryayeva IS. [Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents: A Guide for Physicians]. *Moscow: Meditsina;* 2001. 231 p. Russian.
17. Romanenko AE, Bebeshko VG, Chumak AA et al. [Immunological methods in the assessment of the health status of persons exposed to ionizing radiation: guidelines]. *Kyiv: SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»;* 1998. 21 p. Russian.
18. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castiello-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J.* 2010;17(5):464-70.
19. Bxger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007;137(6):1650-5.

21. Oka R. K., Szuba A., Giacomini J. C., Cooke J. P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2005. Vol. 10, no. 4. P. 265-274.
22. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины (обзор литературы). *Укр. мед. часопис.* 2009. Т. 74, № 6. С. 11-16.
23. Коноплева Л. Ф., Андреев Е. В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. *Therapie.* 2010. Т. 51, № 10. С. 64-68.
24. Рябченко Н. И., Конопляников А. Г., Иванник Б. П., Рябченко В. И., Конопляникова О. А., Дзиковская Л. А., Синькова Р. В., Антошина М. М., Насонова В. А., Фесенко Э. В. Радиопротекторные и антистрессовые свойства модуляторов продукции оксида азота. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005. Т. 45, №1. С. 68-72.
25. Голиков П. П., Леманев В. Л., Ахметов В. В. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии. *Клин. медицина.* 2004. № 7. С. 15-19.
26. Победьонна Г. П. Роль змін показників перекисного окислення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми. *Лікарська справа (Врачебное дело).* 2005. № 5-6. С. 36-40.
27. Федорова Г. О., Богатирьова О. В. Мідь-залежні антиоксиданти та вміст нітратів/нітритів при лікуванні важкообпечених препаратами L-аргініну. *Кровообіг та гемостаз (Circulation and haemostasis).* 2015. Т. 47-48, № 1-2. С. 158-159.
28. Звягина Т. В., Аникеева Т. В., Белоконев Т. М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии. *Український пульмонологічний журнал.* 2002. № 1. С. 66-68.
20. Babushkina AB. [Efficiency of oral L-arginine in patients with endothelial disfunction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2010;75(1):24-30. Russian.
21. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2005;10(4):265-74.
22. Babushkina AB. [L-arginine in terms of evidence-based medicine (literature review)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2009;74(6):11-6. Russian.
23. Konoplyova LF, Andreev EB. [L-arginine in patients with coronary heart disease: studies are continued]. *Therapie.* 2010;51(10):64-8. Russian.
24. Ryabchenko NI, Konoplyannikov AG, Ivannik BP, Ryabchenko VI, Konoplyannikova OA, Dzikovskaya LA, Sin'kova RV, Antoshchina MM, Nasonova VA, Fesenko EV. [Radioprotective and anti-stress properties of the modulators of the production of nitric oxide]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2005;45(1):68-72. Russian.
25. Golikov PP, Lemenev VL, Akhmetov WV. [The character of relationship of nitric oxide with angiotensin-converting enzyme and malonyl dialdehyde in patients with atherogenic stenosis of internal carotid artery]. *Klin. meditsina.* 2004;7:15-9. Russian.
26. Pobed'onna HP. [The role of changes in the indices of lipid peroxidation, enzymes of antioxidant protection and nitric oxide metabolites in the formation of systemic oxidative stress in patients with exacerbation of bronchial asthma]. *Likars'ka sprava (Vrachebnoe delo).* 2005;5-6:36-40. Ukrainian.
27. Fedorova HO, Bogatyriova OV. Copper dependent antioxidants and nitrates / nitrites content in the treatment of heavily burned patients by L-arginine drugs. *Krovoobih ta hemostaz (Circulation and haemostasis).* 2015;47-48(1-2):158-9. Ukrainian.
28. Zviyagina TV, Anikeeva TV, Belokon TM. [The clinical significance of changes in the metabolism of nitric oxide in pulmonology]. *Ukrayins'kyi pul'monolohichnyi zhurnal.* 2002;(1):66-8. Russian.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2017

Received: 05.04.2017