

Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов

В.И. Якушев, М.В. Покровский, Е.А. Бесхмельница, О.В. Мясичева,
А.С. Литвинова, И.И. Кривошапова, С.А. Демченко

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет», 308015, Белгород, Россия

Резюме: В обзоре рассмотрена роль аргиназы в патогенезе эндотелиальной дисфункции и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Аргиназа катализирует гидролиз L-аргинина, субстрата для синтеза оксида азота, до L-орнитина и мочевины. В организме человека обнаружены две изоформы аргиназы. Аргиназа I локализуется в цитоплазме клеток и экспрессируется преимущественно в печени. Аргиназа II – это митохондриальный белок, который экспрессируется в почках, простате, сосудистой стенке. Аргиназа II гидролизует L-аргинин, снижая тем самым синтез оксида азота, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и возникновению целого ряда патологий сердечно-сосудистой системы. Аргиназа является перспективной фармакологической мишенью в коррекции эндотелиальной дисфункции и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, однако создание высокоселективных ингибиторов аргиназы II по-прежнему остается трудноразрешимой задачей

Ключевые слова: L-аргинин; аргиназа I; аргиназа II; эндотелиальная дисфункция; диабет; гипертензия; эндотелиальная синтаза оксида азота.

Библиографическое описание: Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельница Е.А., Мясичева О.В., Литвинова А.С., Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 26–30.

ARGINASE II – A NEW TARGET IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIUM PROTECTORS

V.I. Yakushev, M.V. Pokrovsky, E.A. Beskhmel'nitsyna, O.V. Myasishcheva,
A.S. Litvinova, I.I. Krivoshepova, S.A. Demchenko

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod National Research University «Belgorod State University», 308015, Belgorod, Russia

Abstract: The article describes arginase's role in pathogenesis of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular diseases. Arginase catalyzes the hydrolysis of L-arginine, the substrate for nitric oxide synthesis, to L-ornithine and urea. Two isoforms of arginase were found in the human organism. Arginase I is located in the cells cytoplasm and is predominantly expressed in the liver. Arginase II is a mitochondrial protein that is expressed in the kidney, prostatic gland and vascular wall. Arginase II hydrolyzes L-arginine, thereby reducing the synthesis of nitric oxide and leading to the development of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular disorders. Arginase is a promising pharmacological target in the treatment of endothelial dysfunction and a number of cardio-vascular diseases, though the development of highly-selective arginase II inhibitors is still a difficult task.

Key words: L-arginine; arginase I; arginase II; endothelial dysfunction; diabetes; hypertension; endothelial nitric oxide synthase.

Bibliographic description: Yakushev V.I., Pokrovsky M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Myasishcheva O.V., Litvinova A.S., Krivoshepova I.I., Demchenko S.A. Arginase II – a new target in the development of endothelium protectors. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 26–30.

Современные исследования доказали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. ИБС и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счет таких осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт [2].

Эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который, как правило, характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров [3, 5, 7].

Целью данного литературного обзора явилась оценка роли аргиназы в патогенезе эндотелиальной дисфункции и целого ряда кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) является дефицит эндогенного оксида азота (NO) [4, 5]. В физиологических условиях синтез NO осуществляется из L-аргинина под действием фер-

мента эндотелиальной NO-синтазы. L-аргинин – это катионная полузаменимая аминокислота, вовлеченная в многочисленные физиологические процессы [3, 4, 5]. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза NO [3, 4, 6]. Действие NO разнонаправлено и включает в себя: вазодилатирующее действие; антиатеросклеротическое действие (тормозит клеточную пролиферацию); антитромботическое действие; антиадгезивное действие (препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию); регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции [3, 6, 7, 11]. Пониженная биодоступность NO является общим механизмом, вовлеченным в патогенез различных сосудистых расстройств (в том числе гипертензии, атеросклероза, диабета и ишемически-

реперфузионного повреждения) [4, 20, 25]. Интересно, что клинические и экспериментальные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия показывают, что прием L-аргинина восстанавливает синтез NO и сосудистую функцию при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Это наводит на предположение о том, что пониженная доступность L-аргинина лежит в основе данных сосудистых патологий [4, 6, 15, 34]. Тот факт, что L-аргинин влияет на генерацию NO, четко подкрепляется фенотипом редкого генетического дефицита L-аргинина у людей [27]. Недостаток L-аргинина может вызываться диетическими факторами, повышением активности аргиназы, окисленными липопротеидами низкой плотности, увеличением присутствия эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA). Преодолеть дефицит L-аргинина и ингибирующее влияние ADMA на эндотелиальную NO-синтазу возможно путем его приема в очень больших дозах (порядка 60 г в сутки), что крайне неудобно. Однако, полученные в последнее время новые данные наводят на предположение о том, что повысить доступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы, а также нивелировать ингибирующее влияние ADMA возможно путем уменьшения его катаболизма со стороны аргиназы.

Аргиназа является двуядерным марганцевым металлоферментом, который катализирует гидролиз L-аргинина до L-орнитина и мочевины. В организме млекопитающих обнаружены два типа этого фермента, кодирующиеся различными генами. Аргиназа I локализуется в цитоплазме клеток и экспрессируется преимущественно в печени, но также обнаружена в эритроцитах, в ткани молочной железы в период лактации. Аргиназа II – это митохондриальный белок, который широко распространен в тканях. В большей степени его экспрессия осуществляется в почках и простате, в меньшей степени – в печени [1, 8, 35]. Недавно проведенные исследования зарегистрировали наличие аргиназы в сосудистой сети. В частности, было обнаружено, что культивируемые клетки гладких мышц аорты крыс демонстрируют существенную активность аргиназы, при этом большая часть L-аргинина поглощалась для производства мочевины, нежели для производства NO, а также что ингибирование аргиназы или дополнительное введение культуральных сред с L-аргином приводило к увеличению синтеза NO. Совсем недавно было показано, что ингибирование аргиназы стимулирует синтез NO в эндотелиальных клетках [12]. Кроме того, гиперэкспрессия аргиназы I или аргиназы II подавляет генерацию NO в эндотелиальных клетках. Это связано с существенным снижением внутриклеточного содержания L-аргинина [8, 26]. Интересно, что существенная экспрессия аргиназы в эндотелиальных клетках микрососудов противостоит опосредованной NO дилатации, что наводит на предположение о том, что аргиназа содействует вазоконстрикторной функции [1, 21, 38].

Генетические исследования также подтверждают роль аргиназы в регуляции доступности L-аргинина. Нокаут гена, кодирующего аргиназу I у мышей, приводит к тяжелой гиперуремии и гибели в течение 10–12 дней после рождения [13, 19]. При этом нокаут гена аргиназы II не вызывает гиперуремии и не влияет на жизнеспособность мышей. У мышей с нокаутом гена аргиназы II отмечается нулевое содержание аргиназы II и приблизительно двукратное увеличение концентрации L-аргинина в плазме

[31, 32]. Так или иначе, в отличие от животного с дефицитом аргиназы I, фенотип животного с удаленной аргиназой II не различим от фенотипа мышей дикого типа. Данные открытия предполагают, что обе изоформы аргиназы играют важную роль в регуляции концентраций циркулирующего L-аргинина, однако они осуществляют различные биологические действия.

Эндотелиальная дисфункция, опосредованная аргиназой, также была обнаружена и в кровеносных сосудах стареющих животных [9]. Ингибирование аргиназы приводит к существенно более интенсивной дилатации предварительно суженных изолированных аортных колец старых крыс (в сравнении с молодыми крысами), что связано с повышенной степенью экспрессии аргиназ I и II. Кроме того L-аргинин приводит к существенной дилатации предварительно суженных колец молодых животных (в то время как дилатация отсутствовала у старых крыс). Как бы то ни было, фармакологическое ингибирование аргиназы полностью восстанавливает вазодилатацию на L-аргинин в сосудах старых животных таким образом, что эффект аналогичен эффекту, наблюдаемому в аортных кольцах молодых животных. Совсем недавно нокдаун экспрессии аргиназы I с использованием антисенсорного олигонуклеотидного подхода также продемонстрировал восстановление синтеза NO в сосудистой сети старых животных [36]. Также было показано, что аргиназа противодействует опосредованной NO дилатации коронарных артерий после ишемии с последующей реперфузией [13]. Ишемия–реперфузия коронарных сосудов ингибирует синтез NO артериолами и эндотелийзависимую вазодилатацию, что связано с четким повышением степени сосудистой экспрессии аргиназы и ее активности. Кроме того, ингибирование аргиназы или дополнительное введение L-аргинина восстанавливает синтез NO и вазодилатационную функцию после ишемии–реперфузии. Это наводит на предположение о важной патофизиологической роли аргиназы при данном условии. Интересно, что высокие концентрации глюкозы повышают сосудистую активность аргиназы и что аргиназа также может способствовать эндотелиальной дисфункции при ожирении и диабете [16]. Уровень экспрессии аргиназы II повышается под действием оксидантного стресса, так как потенциальные, чувствительные к окислению восстановлению, реактивные элементы были идентифицированы в промоторной области аргиназы II [24]. Кроме того, активность и экспрессия аргиназы I повышены в эндотелиальных клетках коронарных артерий у свиней с реноваскулярной гипертензией [38]. Кроме того, коронарные артериолы данных гипертензивных животных демонстрируют пониженную степень продукции NO и опосредованную оксидом азота дилатацию на аденозин, которые частично восстанавливаются при ингибировании аргиназы или при инкубации с L-аргином [38]. Кроме того, активность аргиназы в аорте и экспрессия аргиназы I и II повышены у спонтанно гипертензивных крыс. Это связано с ослабленными вазодилатационными реакциями на ацетилхолин [1, 8, 14]. Знаменательно, что постоянное пероральное лечение неселективным ингибитором аргиназы, α -диформетилорнитинном, улучшает вазодилатационную реакцию на ацетилхолин и препятствует развитию гипертензии у крыс. Применение неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина у крыс в эксперименте с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота оказывало эндотелиопротективное и кардиопротективное действие.

тективное действие, проявляющееся в нормализации коэффициента эндотелиальной дисфункции, адренореактивности, сократимости миокарда, концентрации стабильных метаболитов оксида азота [1, 8]. Совместно с ролью аргиназы в стимуляции эндотелиальной дисфункции у людей также сообщалось о повышенной экспрессии аргиназы II и пониженной степени синтеза NO в эндотелиальных клетках пациентов с легочной гипертензией [37].

Наконец, роль аргиназы в модуляции синтеза NO не ограничивается лишь эндотелием сосудов. Совсем недавно было обнаружено, что пещеристые (кавернозные) тела больных сахарным диабетом с эректильной дисфункцией демонстрируют более высокую степень активности аргиназы, пониженную степень синтеза NO и сниженную релаксацию гладких мышц [10]. Интересно, что фармакологическое ингибирование активности аргиназы корректирует дефицит синтеза NO и релаксации в диабетической ткани. Повышенная экспрессия аргиназы также способствует снижению синтезу NO и заживлению ран при диабете. Это наводит на предположение о том, что аргиназа может способствовать многочисленным клиническим осложнениям, связанным с диабетом [23]. Совсем недавно экспрессия аргиназы II была идентифицирована в кардиальных миоцитах. Было обнаружено, что она снижает объем синтеза NO в миокарде [24]. Кроме того, на модели компенсированной гипертрофии левого желудочка степень экспрессии аргиназы была снижена, что облегчало синтез NO [24]. Весьма провокационным является размышление о том, что повышенная активность аргиназы может привести к декомпенсированной форме сердечной недостаточности.

Накапливающиеся доказательства наводят на предположение о том, что аргиназа может также способствовать пролиферации клеток гладких мышц сосудов и внеклеточному матричному отложению, генерируя биологически важные молекулы. В то время как один продукт аргиназы — мочевины — быстро выделяется через почки, другой продукт аргиназы — L-орнитин — подвергается процессу дальнейшего метаболизма со стороны декарбоксилазы орнитина до полиамина, путресцина, который формирует последующие полиамины, спермин и спермидин [33]. Полиамины играют существенную роль в мутагенной реакции клеток. Пролiferации клеток гладких мышц сосудов предшествуют повышению активности декарбоксилазы орнитина и синтеза полиаминов, а ингибирование формирования полиаминов ингибирует рост клеток гладких мышц. L-орнитин также преобразуется аминотрансферазой орнитина до пирролин-5-карбоксилата, который в дальнейшем метаболизируется до L-пролина, являющегося важным

для синтеза большого количества структурных белков (в том числе и коллагена) [33].

Несколько линий доказательств подкрепляют роль аргиназы в процессе роста клеток гладких мышц. В пролиферационных клетках имеет место повышенная степень экспрессии аргиназы и образование полиаминов [14]. Кроме того, стабильная гиперэкспрессия аргиназы I в клетках гладких мышц аорты крыс связана с повышенным объемом производства полиаминов и более высокими скоростями пролиферации клеток. Кроме того, фармакологическое ингибирование активности аргиназы снижает объем производства полиаминов и ингибирует рост клеток гладких мышц. Способность аргиназы напрямую стимулировать пролиферацию клеток гладких мышц методом повышения степени синтеза полиаминов также может усиливаться опосредованным аргиназой угнетением синтеза NO, которая является ингибитором роста клеток гладких мышц. Гиперплазия интимы в маточных артериях предклимактерического периода связана с повышенной активностью аргиназы в эндотелиальных клетках и слое гладких мышц [28]. Интересно, что аргиназа также была идентифицирована в качестве потенциального гена-кандидата, влияющего на восприимчивость к атеросклеротическому повреждению [33].

Опосредованное аргиназой ухудшение синтеза NO также было обнаружено и при других патологических состояниях: при астме, муковисцидозе, гломерулонефрите, псориазе, артрите и серповидно-клеточной (дрепаноцитарной) анемии [28, 29, 30].

Таким образом, аргиназа является перспективной фармакологической мишенью в коррекции эндотелиальной дисфункции и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве потенциальных ингибиторов аргиназы могут быть использованы следующие вещества: L-орнитин, L-лизин, L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, L-норвалин, L-пролин, L-цитруллин, гидроксилламин и возможно некоторые другие. При этом создание высокоселективных ингибиторов аргиназы II по-прежнему остается трудноразрешимой задачей. Все существующие на сегодняшний день агенты даже такие как *ng-NOHA* обладают сравнительно низкой селективностью, всего в 2–3 раза большей в отношении к аргиназе II по сравнению с аргиназой I. При этом по-прежнему остается открытым вопрос о токсикологической безопасности селективных ингибиторов аргиназы II. Потенциально возможны гепато- и нефротоксичность, а также эмбриотоксическое и тератогенное действие. Всё это может создавать определенные препятствия и ограничения к клиническому применению селективных ингибиторов аргиназы II [1, 8, 14, 19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабко АВ, Покровский МВ, Терехова ЕГ и др. Влияние сочетанного применения ингибитора аргиназы L-норвалина и фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида в одной таблетке на эндотелиальную дисфункцию при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Кубанский научный медицинский вестник 2011; (4): 24–28.
2. Бокарев ИН. Артериальная гипертензия – болезнь или фактор риска? Клиническая медицина 2004; (9): 69–71.
3. Покровская ТГ. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы. Аллергология и иммунология 2008; 9(3): 328.
4. Покровская ТГ. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/NO при моделировании дефицита оксида азота. Кубанский науч. мед. вестник 2008; (4): 122–125.
5. Покровская ТГ, Кочкарков ВИ, Даниленко ЛМ и др. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирова-

REFERENCES

1. Babko AV, Pokrovsky MV, Terehova EG, et al. Effect of combined application of arginase inhibitor L-norvaline and the fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide in one tablet on endothelial dysfunction in experimental L-NAME-induced deficiency of nitric oxide method modeling. Kuban Research Medical Journal 2011; (4): 24–28 (in Russian).
2. Bokarev IN. Is arterial hypertension disease or risk factor? Clinical medicine 2004; (9): 69–71 (in Russian).
3. Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Pokrovsky MV, et al. The use of L-arginine for the prevention of endothelial dysfunction in inhibiting endothelial and inducible NO-synthase. Allergy and Immunology 2008; 9(3): 328 (in Russian).
4. Pokrovskaya TG. The role of pharmacological correction of L-arginine / NO pathway for modeling deficit of nitric oxide. Kuban Research Medical Journal 2008; (4): 122–125 (in Russian).
5. Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Danilenko LM, et al. Endothelial protective effect of L-arginine in pharmacological deficiency of nitric oxide method

- ния дефицита оксида азота. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та 2006; 3(23): 43–51.
6. Покровский МВ, Покровская ТГ, Кочкарков ВИ, Артюшкова ЕБ. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008; 71(2): 29–31.
 7. Солонин ДЛ, Сыренский АВ, Галагудза ММ и др. Роль оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия 2002; (6): 57–64.
 8. Цепелева СА, Покровский МВ, Покровская ТГ. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Кубанский научный медицинский вестник 2011; (4): 185–87.
 9. Berkowitz D, White R, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; (108): 2000–2006.
 10. Bivalacqua T, Hellstrom W, Kadowitz P, et al. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; (283): 923–27.
 11. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007; (137): 1650–55.
 12. Chicoine LG, Paffet ML, Young TL, et al. Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; (287): 60–68.
 13. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metabol.* 2005; (84): 243–51.
 14. Demougeot C, Prigent-Tessier A, Marie C., et al Arginase inhibition reduced endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005; (23): 971–8.
 15. Drexler H., Zeiher M., Meinzer K. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; (67): 1301–08.
 16. Durante W, Johnson FK, Johnson RA, et al. Arginase induces endothelial dysfunction and hypertension in obese Zucker rats. *Diabetes* 2005; (54): 120–124.
 17. Hein TW, Zhang C, Wang W. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.* 2003; (17): 2328–30.
 18. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH. Role of arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; (98): 4202–08.
 19. Iyer RK, Yoo PK, Kern RM, et al. Mouse model for human arginase deficiency. *Mol Cell Biol* 2002; (22): 4491–98.
 20. John S, Schmeider RE. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep.* 2003; (5): 199–207.
 21. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, et al. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; (288): 1057–62.
 22. Jung AS, Wilson RM, Houser SR, et al. Modulation of contractility by myocyte-derived arginase in normal and hypertrophied feline myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; (34): 298–305.
 23. Kampf H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isozymes during normal and diabetic-impaired skin repair. *J Invest Dermatol.* 2003; (121):1544–51.
 24. Kawamoto S, Amaya Y, Murakami K, et al. Complete nucleotide sequence of cDNA and deduced amino acid sequence of the rat liver arginase. *Amaya J Biol Chem.* 1987; (262): 6280–83.
 25. Lefer A, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovas Res.* 1996; (32): 743–51.
 26. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, et al. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline synthesis in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; (280): 75–82.
 27. Loscalzo J. An experiment in nature: genetic L-arginine deficiency and NO insufficiency. *J Clin Invest.* 2001; (108): 663–64.
 28. Loyaga-Rendon R, Sakamoto S, Beppu M, et al. Accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors, enhanced arginase activity, attenuated dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and intimal hyperplasia in premenopausal human uterine arteries. *Atherosclerosis.* 2005; (178): 231–39.
 29. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *TIPS* 2003; (24): 450–54.
 30. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and limited substrate availability in sickle cell disease. *JAMA* 2005; (294): 81–90.
 31. Morris SM, Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene. Mol Genet Metabol.* 1997; (193): 157–61.
 32. Shi O, Morris MS, Zoghbi H, et al. Generation of a mouse model for arginase II deficiency by targeted disruption of the arginase II gene. *Mol Cell Biol.* 2001; (21): 811–13.
 33. modeling. Scientific statements of Belgorod State University 2006; 3(23): 43–51 (in Russian).
 6. Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Artushkova EB. Endothelial protective effects of L-arginine in experimental modeling of nitric oxide deficit. *Experimental and clinical pharmacology* 2008; 71(2): 29–31 (in Russian).
 7. Solonin DL, Syrensky AV, Galagudza MM, et al. The role of nitric oxide in the regulation of arterial distensibility vessels in normal and hypertensive rats. *Arterial hypertension* 2002; (6): 57–64 (in Russian).
 8. Tsepeleva SA, Pokrovsky MV, Pokrovskaya TG, et al. Cardiac and endothelial protective effects of arginase inhibitor L-norvaline in experimental L-NAME-induced deficiency of nitric oxide method modeling. *Kuban Research Medical Journal* 2011; (4): 185–87 (in Russian).
 9. Berkowitz D, White R, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; (108): 2000–2006.
 10. Bivalacqua T, Hellstrom W, Kadowitz P, et al. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; (283): 923–27.
 11. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007; (137): 1650–55.
 12. Chicoine LG, Paffet ML, Young TL, et al. Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; (287): 60–68.
 13. Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metabol.* 2005; (84): 243–51.
 14. Demougeot C, Prigent-Tessier A, Marie C., et al Arginase inhibition reduced endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005; (23): 971–8.
 15. Drexler H., Zeiher M., Meinzer K. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; (67): 1301–08.
 16. Durante W, Johnson FK, Johnson RA, et al. Arginase induces endothelial dysfunction and hypertension in obese Zucker rats. *Diabetes* 2005; (54): 120–124.
 17. Hein TW, Zhang C, Wang W. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.* 2003; (17): 2328–30.
 18. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH. Role of arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; (98): 4202–08.
 19. Iyer RK, Yoo PK, Kern RM, et al. Mouse model for human arginase deficiency. *Mol Cell Biol* 2002; (22): 4491–98.
 20. John S, Schmeider RE. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep.* 2003; (5): 199–207.
 21. Johnson FK, Johnson RA, Peyton KJ, et al. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; (288): 1057–62.
 22. Jung AS, Wilson RM, Houser SR, et al. Modulation of contractility by myocyte-derived arginase in normal and hypertrophied feline myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; (34): 298–305.
 23. Kampf H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isozymes during normal and diabetic-impaired skin repair. *J Invest Dermatol.* 2003; (121):1544–51.
 24. Kawamoto S, Amaya Y, Murakami K, et al. Complete nucleotide sequence of cDNA and deduced amino acid sequence of the rat liver arginase. *Amaya J Biol Chem.* 1987; (262): 6280–83.
 25. Lefer A, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovas Res.* 1996; (32): 743–51.
 26. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, et al. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline synthesis in endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; (280): 75–82.
 27. Loscalzo J. An experiment in nature: genetic L-arginine deficiency and NO insufficiency. *J Clin Invest.* 2001; (108): 663–64.
 28. Loyaga-Rendon R, Sakamoto S, Beppu M, et al. Accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors, enhanced arginase activity, attenuated dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and intimal hyperplasia in premenopausal human uterine arteries. *Atherosclerosis.* 2005; (178): 231–39.
 29. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *TIPS* 2003; (24): 450–54.
 30. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and limited substrate availability in sickle cell disease. *JAMA* 2005; (294): 81–90.
 31. Morris SM, Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D. Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene. Mol Genet Metabol.* 1997; (193): 157–61.
 32. Shi O, Morris MS, Zoghbi H, et al. Generation of a mouse model for arginase II deficiency by targeted disruption of the arginase II gene. *Mol Cell Biol.* 2001; (21): 811–13.
 33. Teupser D, Burkhardt DR, Wilfert W, Haffner I, et al. Identification of

33. Teupser D, Burkhardt DR, Wilfert W, Haffner I, et al. Identification of macrophage arginase I as a new candidate gene of atherosclerosis resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; (26): 365–71.
34. Tousoulis D, Antoniades C, Tentolouris C. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc Med.* 2002; (7): 203–11.
35. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, et al. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Vockley* 1996; (2): 118–23.
36. White AR, Ryoo S, Li D, et al. Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats. *Hypertension* 2007; (19): 57–62.
37. Xu W, Kaneko T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary artery hypertension. *FASEB J.* 2004; (18): 1746–1748.
38. Zhang C, Hein TW, Wang W, et al. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J.* 2001; (15): 1264–66.
- macrophage arginase I as a new candidate gene of atherosclerosis resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; (26): 365–71.
34. Tousoulis D, Antoniades C, Tentolouris C. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc Med.* 2002; (7): 203–11.
35. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, et al. Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Vockley* 1996; (2): 118–23.
36. White AR, Ryoo S, Li D, et al. Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats. *Hypertension* 2007; (19): 57–62.
37. Xu W, Kaneko T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary artery hypertension. *FASEB J.* 2004; (18): 1746–1748.
38. Zhang C, Hein TW, Wang W, et al. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J.* 2001; (15): 1264–66.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет». Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.
 Якушев Владимир Иванович. Аспирант кафедры фармакологии.
 Покровский Михаил Владимирович. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.
 Бесхмельницкая Евгения Александровна. Аспирант кафедры фармакологии.
 Мясичева Ольга Викторовна. Аспирант кафедры фармакологии.
 Литвинова Анна Сергеевна. Студент.
 Кривошапова Ирина Ивановна. Студент.
 Демченко Сергей Александрович. Аспирант кафедры фармакологии.

AUTHORS:

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod National Research University «Belgorod State University», 85 Pobedy street, Belgorod, 308015, Russian Federation.
 Yakushev VI. Postgraduate student of pharmacological department.
 Pokrovsky MV. Chief of the pharmacological department. Doctor of Medical Sciences.
 Beskhmel'nitsyna EA. Postgraduate student of pharmacological department.
 Myasishcheva OV. Postgraduate student of pharmacological department.
 Litvinova AS. Student.
 Krivoshapova II. Student.
 Demchenko SA. Postgraduate student of pharmacological department.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Якушев Владимир Иванович; vladi-yakus@yandex.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

Принята к печати 10.02.2015 г.

**ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ
НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2015 ГОДА**



Оформить подписку на журнал
**«ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
 МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства
 «Роспечать» «Газеты. Журналы»
 на первое полугодие 2015 года – **25122**