УДК 616-092.6

А.В. Коцюруба, Є.П. Свіщенко, О.М. Буханевіч, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев, В.В. Радченко, Л.А. Міщенко, Н.М. Гула

Дія ірбезартану — антагоніста АТ1-рецепторів ангіотензину II на обмін аргініну за умов артеріальної гіпертензії

Изучали влияние антагониста АТ1-рецепторов ангиотензина II ирбезартана на интенсивность обмена L-аргинина по окислительному NO-синтазному и неокислительному аргиназному путях метаболизма в плазме и эритроцитах крови людей с артериальной гипертензией. Установили, что у людей при артериальной гипертензии по сравнению с нормотензией значительно усиливается интенсивность неокислительного пути метаболизма L-аргинина в плазме и эритроцитах, тогда как активность альтернативного окислительного — наоборот, снижается. Ингибирование АТ1-рецепторов ангиотензина-II высокоафинным антагонистом ирбезартаном нормализовало соотношение двух альтернативных путей обмена L-аргинина путем ингибирования аргиназного и реципрокного активирования NO-синтазного путей метаболизма L-аргинина как в плазме, так и в эритроцитах людей.

ВСТУП

Аналіз результатів використання антагоніста рецепторів ангіотензину II з високою селективністю до рецепторів типу АТ1 — ірбезартану за умов артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та інших порушень серцево-судинної системи довів [4], що ірбезартан має дозозалежний протекторний ефект, тоді як біохімічні механізми такої його дії залишаються невідомими. Відомо, що при артеріальній гіпертензії відбуваються суттєві зміни обміну L-аргініну. Те, що L-аргінін є субстратом як аргінази, перетворюючись при неокисному метаболізмі в сечовину й орнітин, так і NO-синтази, яка окиснює його в цитрулін з утворенням оксиду азоту, було передбачено [9,10, 14,19,21], а потім і доведено [17,23], що підвищення аргіназної активності може обмежувати продукцію оксиду азоту внаслідок зменшення пулів ендогенного аргініну. Цей реципрокний метаболічний механізм регуляції синтезу оксиду азоту особливо актуальний при різних патологічних станах, за яких спостерігається або індукція високоактивної ізоформи NO-синтази (так званої індуцибельної NOS) або, навпаки, активація аргінази, в тому числі її індуцибельної ізоформи. Як було доведено нами раніше [1,2,5,6,7,18,22], у разі артеріальної гіпертензії у людей і тварин зменшується вміст у плазмі крові нітрит-аніона (NO_2^-), що вказує на інгібування окисного шляху метаболізму L-аргініну за цієї патології. В експериментах на щурах ліній SHR [7] нами було показано, що інгібування синтезу оксиду азоту може бути зумовлено значною активацією аргіназного шляху обміну L-аргініну.

Деякі дані про механізми дії ангіотензину II на клітини кардіоваскулярної системи [25] передбачають можливість модуляції біосинтезу оксиду азоту інгібіторами АТ1-рецепторів цього вазоконскрикторного пептиду.

© А.В. Коцюруба, Є.П. Свіщенко, О.М. Буханевіч, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев, В.В. Радченко, Л.А. Міщенко, Н.М. Гула

Мета нашої роботи — дослідити інтенсивність функціонування двох альтернативних (окисного NO-синтазного і неокисного аргіназного) шляхів метаболізму L-аргініну в крові людей за умов нормального артеріального тиску, при артеріальній гіпертензії та при дії за умов артеріальної гіпертензії антагоніста AT1-рецепторів ангіотензину II — ірбезартану.

МЕТОДИКА

Кров для дослідження забирали у практично здорових людей з нормальним артеріальним тиском (АТ) - систолічний АТ 120±18 і діастолічний — 80 мм рт.ст. ± 2 мм рт.ст., а також у хворих на артеріальну гіпертензію (систолічний АТ становив 166±3 і діастолічний — 91 мм рт.ст. ± 2 мм рт.ст.) до вживання ірбезартану, через 4 тиж щодобового його вживання (систолічний АТ становив 146±5 і діастолічний — 87 мм рт.ст .± 2 мм рт.ст.) і через 8 тиж його щодобового вживання (систолічний АТ становив 139±4 і діастолічний — 79 мм рт.ст. ± 2 мм рт.ст.).

У дослідах використовували інгібітор AT1-рецепторів ангіотензину II — ірбезартан фірми "Sanofi" (комерційна назва "Апровель"). Ірбезартан хворим на гіпертонічну хворобу призначали в дозі 235 мг на добу одноразово після двотижневого безмедикаментозного періоду.

Визначали біохімічні показники, що характеризують інтенсивність обміну L-аргініну в плазмі й еритроцитах крові. Інтенсивність обміну L-аргініну за окисного метаболізму оцінювали за допомогою визначення активності NO-синтази і незалежного визначення вмісту двох стабільних метаболітів оксиду азоту — нітрит (NO_2^-) та нітрат (NO_3^-) - аніонів. Інтенсивність обміну L-аргініну за неокисного метаболізму оцінювали, досліджуючи активність аргінази та вміст одного з продуктів реакції — сечовини.

Кров для дослідження забирали натще-серце о 9 год ранку в пробірки з цитратом натрію. Еритроцити відділяли від плазми центрифугуванням крові при 2000хв$^{-1}$. Суспензію еритроцитів декілька разів промивали охолодженим фізрозчином. Для досліджень використовували інтактні еритроцити і плазму крові.

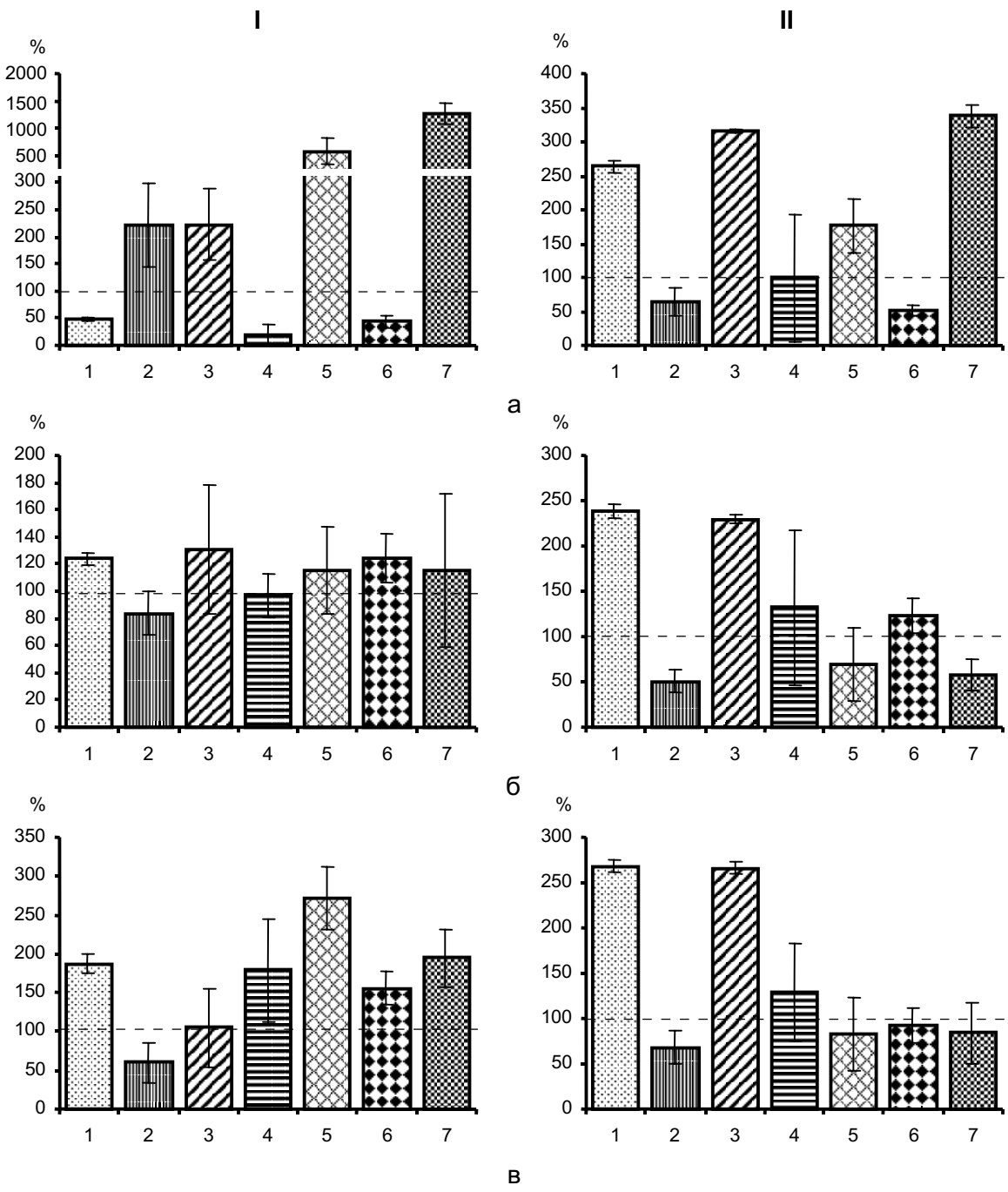
Активність NO-синтази визначали [26] за утворенням NO_2^- вміст якого вивчали за допомогою реактиву Гріса [15]. Вміст NO_3^- досліджували за допомогою бруцинового реактиву [24]. Активність аргінази визначали [13] за утворенням сечовини, вміст якої досліджували за її реакцією з діацетилмонооксимом [3]. Вміст загального білка в пробах визначали загальновживаним методом Бредфорда.

Результати експериментів оброблено статистично з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значення показників у плазмі й еритроцитах крові донорів з нормальним артеріальним тиском наведено в таблиці. Вплив ірбезартану на біохімічні показники (рисунок), що характеризують стан обміну L-аргініну, показано через відносні значення (відсоток від значення за умов нормотензії, що прийняті за 100 %).

Як видно з рисунка, за умов гіпертензії суттєво знижується вміст нітрита-аніона і, навпаки, підвищується вміст нітрата-аніона в плазмі крові відносно її вмісту у разі нормального артеріального тиску (див. таблицю). Враховуючи особливості утворення цих двох стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_2^- утворюється при взаємодії NO з киснем, тим часом як NO_3^- в основному при взаємодії NO з супероксид-аніоном у кислому середовищі — $NO + O_2^{-\cdot} \rightarrow ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH \rightarrow NO_3^- + OH^\cdot$, спостережувані реципрокні зміни вмісту NO_2^- і NO_3^- корелюють з добре відомим фактом ішемізації ендотелію судин за умов артеріальної гіпертензії. Як відомо, у разі ішемії спостерігається інтенсифікація окисних процесів, що супроводжується генерацією великої кількості активних метаболітів кисню, в тому числі і супероксид-аніона.



Значення досліджених показників за умов артеріальної гіпертензії до (а) і після вживання ірбезартану (б-4 тиж; в-8 тиж): 1-вміст NO_2^-; 2-вміст NO_3^-;3-вміст сечовини;4-величина співвідношення $NO_2^- \cdot 10^3$/(сечовина+ NO_3^-);5-активність аргінази;6-активність NO-синтази;7-величина співвідношення активностей аргіназа/NO-синтаза; I - у плазмі крові; в еритроцитах (значення при нормотензії прийняті за 100%).

Значення досліджених показників у крові здорових донорів (M±m; n=16)

Об'єкт дослідження	NO_{2-}, пмоль·мг$^{-1}$ білка	NO_3^-, нмоль·мг$^{-1}$ білка	Сечовина, нмоль·мг$^{-1}$ білка	$\frac{NO_2^- \cdot 10^3}{\text{Сечовина} + NO_3^-}$	Аргіназа, нмоль·хв$^{-1}$·мг$^{-1}$ білка	NO-синтаза, нмоль·хв$^{-1}$·мг$^{-1}$ білка	$\frac{\text{Аргіназа}}{\text{NOS}}$
Плазма	162,70±12,92	4,21±0,55	3,08±0,29	22,32±1,72	0,95±0,09	47,02±6,91	20,21±3,31
Еритроцити	25,14±2,29	1,82±0,13	4,60±0,36	3,64±0,52	1,22±0,08	22,50±0,22	57,82±8,98

Активність NO-синтази в плазмі за умов гіпертензії (див. рисунок) нижча порівняно з нормотензією більше, ніж удвічі. В такому випадку можливим поясненням збільшення вмісту нітрат-аніона, що ми спостерігали за умов гіпертензії, могло б бути порушення видалення нирками цього аніона із циркуляції з сечею, що здається вірогідним, враховуючи добре відомий факт спряження артеріальної гіпертензії та ниркової недостатності.

Активність аргінази та вміст сечовини (див. рисунок) у плазмі крові за умов артеріальної гіпертензії значно вищі від норми, що засвідчує підвищення інтенсивності неокисного шляху метаболізму L-аргініну. На це саме вказує величина відношення аргіназа/NOS, що за умов артеріальної гіпертензії на порядок вища від такої при нормальному тиску (див. рисунок).

В еритроцитах у разі гіпертензії спостерігали дещо інші зміни досліджених показників відносно їх значень за умов нормотензії. Як і в плазмі, активність ферментів двох шляхів обміну L-аргініну в еритроцитах за умов гіпертензії змінювалися реципрокно — підвищувалась активність аргінази і, навпаки, суттєво знижувалась активність NO-синтази (див. рисунок). На відміну від плазми, в еритроцитах крові за умов артеріальної гіпертензії спостерігається збільшення вмісту нітрит - аніона і сечовин, тим часом вміст нітрат -аніона, навпаки, знижувався (див. рисунок).

Значення власного синтезу сечовини й оксиду азоту в еритроцитах поки що остаточно не встановлено [11], проте, можливо, що синтезований in situ в еритроцитах або адсорбований еритроцитами оксид азоту використовується в регуляції кров'яного тиску. Реципрокні зміни вмісту нітрит-аніона в плазмі (зниження) і еритроцитах (підвищення) крові за умов артеріальної гіпертензії описані нами раніше [16] при дослідженні ефективності антигіпертензивних препаратів.

Як видно з рисунка добре відома антигіпертензивна дія ірбезартану супроводжувалась активацією утворення NO, що проявлялася повною нормалізацією активності NO - синтази в плазмі й еритроцитах уже після 4 тиж його використання. При цьому нормалізувалися вміст нітрит- і нітрат-аніонів у плазмі крові, але не в еритроцитах, де вміст нітрат - аніона залишався високими і після використання антагоніста AT1-рецепторів ангіотензину II ірбезартану (див. рисунок).

Слід зазначити, що використання ірбезартану повністю нормалізувало вміст сечовини в плазмі крові, але не в еритроцитах. Активність аргінази в плазмі крові транзитно нормалізувалася через 4 тиж і знову підвищувалася на 8-й тиждень вживання ірбезартану. В еритроцитах, як і у випадку з нітрит-аніоном, вміст сечовини при використанні ірбезартану практично не змінювався, тоді як активність аргінази нормалізувалася (див. рисунок).

У цій роботі досліджено дію антагоніста AT1-рецепторів ангіотензину II ірбезартану на обмін L-аргініну за двома альтернативними шляхами у разі артеріальної гіпертензії. Як уже згадувалось, основними шляхами метаболізму L-аргініну в різних типах клітин, в тому числі і в еритроцитах крові, є нещодавно відкритий його окисний метаболізм з утворенням оксиду азоту [6,11,16,22] і давно відомий неокисний метаболізм з утворенням сечо-

вини. Наші результати [7] і літературні дані [9,10,14,17,19,21,23] вказують на можливість корегуляції інтенсивності цих двох альтернативних шляхів — синхронної їх активації, чи інгібування, або ж реципрокних змін. Деякі автори [2,18] говорять про існування за певних умов, особливо патофізіологічних, власне останнього (реципрокного) механізму корегуляції цих двох шляхів обміну L-аргініну. Наші дослідження проведені з метою встановлення особливостей обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії, що є фактором ризику ішемічної хвороби серця і коронарного атеросклерозу. Для останніх встановлено суттєві зміни обміну L-аргініну за окисного метаболізму і його нормалізацію при використанні екзогенного аргініну [8,12,20]. Для цього досліджували зміни біохімічних показників, що характеризують інтенсивність обох альтернативних шляхів обміну L-аргініну: вміст NO (його стабільних метаболітів) та активність NO-синтази для характеристики інтенсивності окисного метаболізму і вміст сечовини та активність аргінази для характеристики інтенсивності неокисного метаболізму L-аргініну.

У таблиці (нормотензія) і на рисунку (гіпертензія до і після використання ірбезартану) показано величину співвідношення активностей двох альтернативних шляхів обміну L-аргініну через відношення активностей ферментів аргіназа/NOS. За нормотензії (див.таблицю) це відношення становило 20,21 од. ± 3,31 од. у плазмі та 57,02 од. ± 8,98 од. в еритроцитах. Ці значення вказують на значне превалювання неокисного метаболізму L-аргініну, особливо в еритроцитах, за нормального артеріального тиску. Підвищення артеріального тиску супроводжується ще більшим значенням вказаного відношення як у плазмі, так і в еритроцитах. Ці зміни зумовлені інтенсифікацією неокисного метаболізму і, навпаки, реципрокним зниженням інтенсивності окисного метаболізму L-аргініну. Таким чином, за умов артеріальної гіпертензії спостерігається реципрокний механізм корегуляції інтенсивності обміну L-аргініну по альтернативних шляхах його метаболізму. Значне превалювання аргіназного шляху обміну L-аргініну над NO-синтазним окисним його метаболізмом ми раніше [7] спостерігали також у щурів ліній SHR. Інгібування AT1-рецепторів ангіотензину II ірбезартаном супроводжувалося значним зниженням значення відношення аргіназа/NOS (див. рисунок) і корелювало зі зниженням артеріального тиску.

У таблиці і на рисунку наведено також значення відношення вмісту нітрит-аніона до суми вмісту сечовини і нітрат-аніона ($NO_2^- 10^3$/(сечовина+NO_3^-)). Це відношення показників ми назвали "індексом оксигенації", втім, можливо, його можна назвати "індексом безпеки", оскільки він не просто враховує три дуже важливих параметри, що утворюються при окисному (NO_2^-, NO_3^-) і неокисному (сечовина) метаболізмі L-аргініну, але й співвідношення власне двох стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_2^-/NO_3^-), що утворюються, як згадано вище, різними шляхами залежно від наявності кисню і його активних форм.

Нами встановлено (дані готуються до публікації), що значення цього "індексу оксигенації" чітко корелює з доступністю кисню, зменшуючись зі зниженням парціального тиску останнього (залежно від висоти над рівнем моря). У цій роботі ми вперше представляємо значення цього індексу при нормотензії, а також при гіпертензії без і з використанням інгібітора AT1-рецепторів ангіотензину II. За умов нормотензії вищевказаний "індекс оксигенації" становив 22,32 од. ± 1,72 од. (див. таблицю), знижуючись у 4 рази при гіпертензії в плазмі і повністю нормалізувався при нетривалому використанні інгібітора AT1-рецепторів ангіотензину II ірбезартану. На відміну від плазми, в еритроцитах нормотензивних донорів цей індекс становив 3,64 од. ± 0,92 од. (див. таблицю) і практично не відрізнявся від норми за умов гіпертензії без і при інгібуванні AT1-рецепторів ангіотензину II (див. рисунок). Фізіологічне значення цих відмінностей у динаміці

величини $NO_2^- 10^3$ / (сечовина+NO_3^-) в плазмі і в еритроцитах нам поки що невідоме.

ВИСНОВКИ

1. При підвищенні артеріального тиску в плазмі крові людей і, особливо, в їхніх еритроцитах підвищується інтенсивність неокисного метаболізму L-аргініну, що супроводжується збільшенням активності аргінази і вмісту сечовини. Активність окисного метаболізму L-аргініну при підвищенні артеріального тиску, навпаки, знижується, що супроводжується зниженням вмісту нітрит-аніону і активності NO-синтази в плазмі крові.

2. Інгібування AT1-рецепторів ангіотензину II антагоністом цих рецепторів ірбезартаном супроводжується зниженням активності неокисного метаболізму і, навпаки, підвищенням активності окисного метаболізму L-аргініну. Ці результати свідчать на користь існування реципрокного механізму корегуляції двох альтернативних шляхів метаболізму L-аргініну за умов артеріальної гіпертензії і включення ангіотензину II через свої AT1-рецептори в регуляцію обміну L-аргініну.

3. При гіпертензії спостерігається підвищення вмісту нітрат-аніона в плазмі крові людей і його зниження при інгібуванні AT1-рецепторів ангіотензину II, що вказує на можливе включення ангіотензину II через свої AT1-рецептори в регуляцію ниркової елімінації нітрат - аніона із циркуляції і видалення його із сечею. Збільшення вмісту нітрат-аніона за умов гіпертензії характеризує добре відому інтенсифікацію окисного метаболізму кисню заі цієї патології, викликаної ішемізацією ендотелію судин.

4. У разі підвищення артеріального тиску вміст нітрит-аніона знижується в плазмі крові і, навпаки, підвищується в еритроцитах. Інгібування AT1-рецепторів ангіотензину II нормалізує вміст нітрит-аніона лише в плазмі крові, але не в еритроцитах, що вказує на можливу відсутність AT1-рецепторів ангіотензину II на мембрані еритроцитів, а, отже, і регуляції ангіотензином II через ці рецептори вмісту нітрит-аніона в еритроцитах, що є значно підвищеним за умов артеріальної гіпертензії відносно нормотензії.

5. У людей реципрокні зміни вмісту нітрит-аніона в плазмі і в еритроцитах (відношення NO_2^- в плазмі до NO_2^- в еритроцитах) чітко корелюють зі значенням артеріального тиску і, таким чином, це співвідношення може використовуватися з діагностичною метою при дослідженні ефективності різних антигіпертензивних препаратів.

6. Відношення $NO_2^- \cdot 10^3$ / (сечовина+ NO_3^-), що умовно названа "індексом оксигенації", характеризує особливості метаболізму кисню в організмі людей за умов різного артеріального тиску. У разі гіпертензії значення цього індексу знижується порівняно зі значенням при нормотензії. Інгібування AT1-рецепторів ангіотензину II ірбезартаном повністю нормалізує цей індекс, що вказує на участь AT1-рецепторів ангіотензину II в регуляції кисневого метаболізму.

INFLUENCE OF IRBEZARTANE — ANTAGONIST OF AT-1 RECEPTORS FOR ANGIOTENSIN II ON L-ARGININE METABOLISM IN ARTERIAL HYPERTENSION

Kotsuruba A.V., Svyshchenko E.P., Buchanevich O.M., Kosyakova G.V., Berdyshev A.G., Radchenko V.V., Mishchenko L.A., Gulaya N.M.

Effects of an antagonist of AT-1 receptors for angiotensin-II (Ang-II) irbezantane on the NO-synthase and arginase ways of the metabolism of L-arginine were studied in plasma and erythrocytes of the patients with arterial hypertension. The intensity of the non-oxidative arginase way of L-arginine metabolism in plasma and erythrocytes has been shown to be inhanced at hypertension versus the normotensive patients, while the activity of the alternative oxidative NO-synthase way was reduced. Inhibiting AT-1 receptors for Ang -II with high-affinity antagonist irbezantane normalized the ratio between two alternative ways of L-arginine metabolism through inhibiting the arginase way and reciprocal activating the NO-synthase way both in human plasma and erythrocytes.

A.V.Palladin Institute of biochemistry National Academy of Science of Ukraine
M.D.Strazhesko Institute of cardiology Academy of medical Science of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базилюк О.В., Коцюруба А.В. Нові механізми порушення ендотеліальної регуляції судинного тонусу при гіпертензії // Фізіол. журн. — 1998. — **44**, №3. — С.95-102.
2. Гула Н.М., Маргітич В.М., Коцюруба А.В. та ін. Ендотеліальна дисфункція та дисліпідемія як молекулярний базис порушення внутрішньосерцевої темодинаміки при есенціальній гіпертензії // Журн. АМН України. – 2000. - **6**, №1. С.107-114.
3. Колб В.Г., Калашникова В.С. Определение мочевины в сыворотке крови и моче по цветной реакции с диацетилмоноаксимом – В кн.: Клин. биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 311 с.
4. Ломакина О.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии. Результаты клинических исследований // Вісн. пробл. біології і медицини. — 1999.– №6.–С.12-17.
5. Мітченко О.І., Гула Н.М., Вікторов О.П. та ін. Антигіпертензивний ефект ніфедипіну та амлодипіну у співставленні зі станом NO-системи –У кн.: Тези наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми кардіології та ревматології». – К., 1998. -С.71
6. Сагач В.Ф., Базилюк О.В,, Коцюруба А.В. Дисфункция эндотелия как следствие изменения его ферментативной активности -В кн.: Роль монооксида азота в процессе жизнедеятелности. – Минск, 1998. — С.141-146.
7. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюруба А.В., Буханевіч О.М. Порушення ендотелій -залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гапертензії // Фізіол.журн. — 2000. — **46**, №3. — С.3-13.
8. Bazbul A. Arginine: biochemistry, physiology and therapetic implications // JPEN.J.Parenter Nutr. — 1986. — **10**. — P.227-238.
9. Beaumier L., Castillo L., Ajami A.M., Yong V.R. Urea cycle intermediate kinetic and nitrate excretion an normal and “therapeutic” intakes of arginine in humans // Amer .J.Physiol. — 1995.–269, N5. — E884-E896.
10. Chang C., Liao J.C., Kno L. Arginase modulates NO production in activated macrophages // Ibid.–1998. – **274**, N1. — H342-H348.
11. Chen L.Y., Mehla J.L. Evidence for the presence of L-arginine-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effects of red blood cells on plateled function // J.Card.Pharmacol. — 1998. — 32, N1. — P.57-61.
12. Eddahibi S., Adnot S., Carville C.et al. L-arginine restores endothelium-dependent relaxation in the pulmonary circulation of chronically hypoxix rats // Amer.J.Physiol. — 1992. — **263**, N1. — L194-L200.
13. Garganta C.L., Bond J.S. Assay of kinetics of arginase // Anal. Biochem. — 1982. — 126, N1. — P.131-138.
14. Georgette M.B., Rajan S., Shegla P. et al. Arginase activity in endothelial cells: ihibition by N^G-hydroxy-L-arginine during high-output NO production // Amer.J.Physiol. — 1996. — **271**, N5. — H1988-H1998.
15. Green L.C., David A.W., Glogowski J.et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem.-1982.-**126**, №1.-P.131-138.
16. Gula N.M., Semicopna T.V., Kotsuruba A.V.et al. Essential hypertension (EH) as associated with increased level of NO2— in erythrocytes / 3 rd Parnas conference. Lviv. — 2000. — P.118.
17. Modolell M., Corraliza I.M., Link F. et al. Reciprocal regulation of the NOS/arginase ballance in mouse bone marrow-derivwed macrophages by TH1 and TH2 cytokines // Eur.J.Immuno. — 1995. — **25**, N4. — P.1101-1104.
18. Radchenko V.V., Svyshchenko E.P., Mishchenko L.A., Kotsuruba A.V. Nitiric oxide in blood plasma of hypertensive patients under treatment with irbesartane // J.Renin-Angiotensine-Aldosterone system. –2000. - N1.-PE11.
19. Robertson C.A., Green B.G., Niedzwietski L. Effect of nitric oxide synthase substrate analog inhibitors on rats liver arginase // Biochem and Biophys. Res.Commun. — 1993. — **197**, N2. — P.523-528.
20. Rossith E., Alexander E., Black P.M. et al. L-arginine normalized endothelial function in cerebral vessels from hyperholesterolemic rabbats// J. Clin. Invest. — 1991. — **87**. — P.1295-1299.
21. Salimuddin A., Nagasakia F., Gottoh T. et al. Regulation of the genes for arginase isoform and related ensymes in mouse macrophages by LPS // Amer. J. Physiol. — 1999. - **277**, N1.– E110-117.
22. Semicopna T.V., Gulaya N.M., Mitchenko O.I. et al. Accumulation of nitrite-anion in erythrocytes of essential hypertension (EH) patients. - In: Abstracts 11th Int. conf. on advances in prostaglandin and leukotriene research, Florence. - 2000. -P.88.
23. Stadler J., Barton D., Beil-Moeller H.et al. Hepatocytes NO biosynthesis inhibits glucose output and competes with urea synthesis for L-arginine // Amer.J.Physiol. — 1995. — **268**, N1. — G183 — G188.
24. Tsukanava H., Miuca M., Tshushida S.et al.Effect of NOS inhibitors on bone metabolism in growing rats // Ibid.-1996. -**270**, N3. -E840-845.
25. Wang D.H., Yao A., Zhao H. DiPette D.J. Regulation of ANG II receptor in hypertension: role of ANG II // Amer.J.Physiol. — 1996. — **271**, N1. — H.120-H125.
26. Yan L., Vandivier R.W., Suffredini A.F., Danner R.L. Human Polymorphonuclear leukocytes lack defectable nitric oxide synthase activity // J. Immunol.-1994.-**153**. -P.1825-1834.

Інститут біохімії ім.О.В.Палладіна НАН України;
Інститут кардіології ім.М.Д.Стражеска АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 22.01.2001