

# Аргинин и сърдечно-съдови заболявания

Доц. Александър Пенков

Катедра хигиена, медицинска екология и хранене, Медицински университет, София

## Резюме

Аргининът се счита за полусенциална аминокиселина, но при стресови състояния, като травми, изгаряния, възпаления, той е есенциален за възрастния организъм. Аргининът е есенциална аминокиселина и за новородените. Организмът се нуждае от аргинин за производството на азотен оксид, който предизвиква вазодилатация. Благоприятният ефект на суплементирането с L-аргинин, прекурсор на NO, е установен при редица експериментални и епидемиологични проучвания при човек, включващи атеросклероза, хипертония, ИБС, клаудикацио интермитенс, диабет, еректилна дисфункция и други състояния, свързани с намалено кръвооросяване на тялото. Основни източници на аргинин са шоколад, млечни продукти, желатин, месо, овес, фъстъци, орехи, пшеница и пшенични зародиши.

Суплементирането с аргинин помага при сепсис, изгаряния, хемодиализа, задръжка на урея, забавен растеж. Също така благоприятно се повлиява натрупването на мускулна маса, ускорява се загубата на тегло, повишава се имунната защита. Дневните потребности от аргинин са 2–3 г, докато дози над 15 г се използват в клинични условия за лечение на сърдечно-съдови заболявания.

**Ключови думи:** Аргинин, хранене, атеросклероза, статини, сърдечно-съдов риск

## Abstract

### Arginine and Cardiovascular Disease

Assoc. Prof. Dr Alexander Penkov

Department of Hygiene, Medical ecology and Nutrition; Medical University - Sofia

Arginine is considered a semi-essential amino acid in the normal physiological state that becomes conditionally essential during periods of hypermetabolic stress. In addition, newborns are not able to make their own supply of this substance, so arginine is considered essential in the first months of life.

The body needs arginine to produce nitric oxide, a chemical that causes vasodilation. The beneficial effects of supplementation with L-arginine, the biochemical precursor of NO, have been documented both in animals and in humans in several conditions, including, atherosclerosis, hypertension, CAD, intermittent claudication, diabetes, erectile dysfunction, and other conditions that are linked to reduced blood flow throughout the body.

Many common foods, such as chocolate, dairy products, gelatin, meat, oats, peanuts, soybeans, walnuts, white flour, wheat, and wheat germ, contain large amounts of arginine. However, arginine supplements may be necessary to those fighting infection, burns, undergoing dialysis, experiencing rapid growth, or those with trouble processing urea. Anyone wishing to lose weight, build muscle, or strengthen the immune system also may want to consider supplementation. A typical dosage of arginine is 2 to 3 grams of arginine, although doses of up to 15 grams were used in clinical trials studying the effects of arginine on congestive heart failure.

**Key words:** Arginine, nutrition, atherosclerosis, statins, cardiovascular risk

L-аргининът е важна аминокиселина, която има нутритивна и метаболитна роля, в основата на която стои поддържането на азотния баланс на организма. Той се класифицира като полусенциална или есенциална аминокиселина при определени състояния. Това означава, че организмът може да синтезира сам достатъчно аргинин, за да задоволи собствените си нужди, но при стресови състояния, като травми, изгаряния, възпаления, аргининът също става есенциална за възрастния организъм аминокиселина и поради това е много важно да се приема достатъчно от нея чрез

храната или суплементи. Също така аргининът е есенциална аминокиселина за малките деца.

Аргининът се произвежда чрез ферментация с използването на бактериите *Corynebacterium*, *Serratia* и *Escherichia coli*.

## Дневни потребности

Обикновено дневните нужди от аргинин са в порядъка от 5,4 г за възрастни.<sup>30</sup> При редица състояния (болест, физически натоварвания, изгаряния, кръвозагуба и др.) тези потребности многократно се увеличават. При здравословно хранене вносът му чрез храната е 5–7 г дневно, докато едогенната му синтеза е в порядъка на 12–20 г. Редица проучвания със суплементиране между 5 и 30 г дневно при здрави лица показват различни резултати. Изглежда, че дозата от 3 до 8 г дневно е безопасна и не предизвиква остри смущения в организма.<sup>5</sup> Други автори считат, че суплементирането с дози 30 г и повече дневно е безопасно с изключение на някои гастроинтестинални смущения.<sup>1, 14</sup>

## Храни, богати на аргинин

Основният източник на L-аргинин са растителните и животинските протеини. Соевият и другите растителни протеини са по-богати на аргинин от животинските, които са по-богати на лизин. Предполага се, че свойството на соевия протеин да понижава нивото на холестерола в кръвта се дължи в известна степен и на високото съдържание на аргинин. Аргинин в по-голямо количество има в ядките

като фъстъци, орехи и бадеми, пшеница и пшенични зародиши, пълнозърнест хляб, слънчогледово и тиквено семе, сусам, кафяв ориз, пуканки, **сирене, мляко**, телешко, свинско, пилешко и пуешко месо, различни видове риба, както в стафидите и шоколада. Малко количество свободен аргинин се съдържа в зеленчуковите сокове и във ферментиралите храни, като месо (соево сирене) и кисело мляко.

### Аргининови Вносители

Аргининът чрез суплементите се внася в няколко форми: аргинин алфа-кетоглутарат (ААКГ), аргинин хидрохлорид (аргинин HCL), три-аргинин малат, аргинин малат, ди-L-аргинин L-малат.

ААКГ е съединение на две молекули аргинин и алфа-кетоглутаратна молекула. Алфа-кетоглутаратната киселина е **прекурсор** на най-разпространената в тялото аминокиселина – **глутамин**. Смята се, че свързаният с алфа-кетоглутарат аргинин е по-лесно усвоим от свързания с други вещества (хидрохлорид и малат) аргинин. По-бързото и пълно усвояване на аргинина води до увеличаване на силата и мускулния обем при спортуващи-

те, ето защо фирмите-производители постоянно експериментират с нови добавки на аргинин, които да стимулират синтеза на протеини в мускулните клетки, за да подобрят кръвоснабдяването в мускулите и да увеличат депонирането на глюкоза в тях.

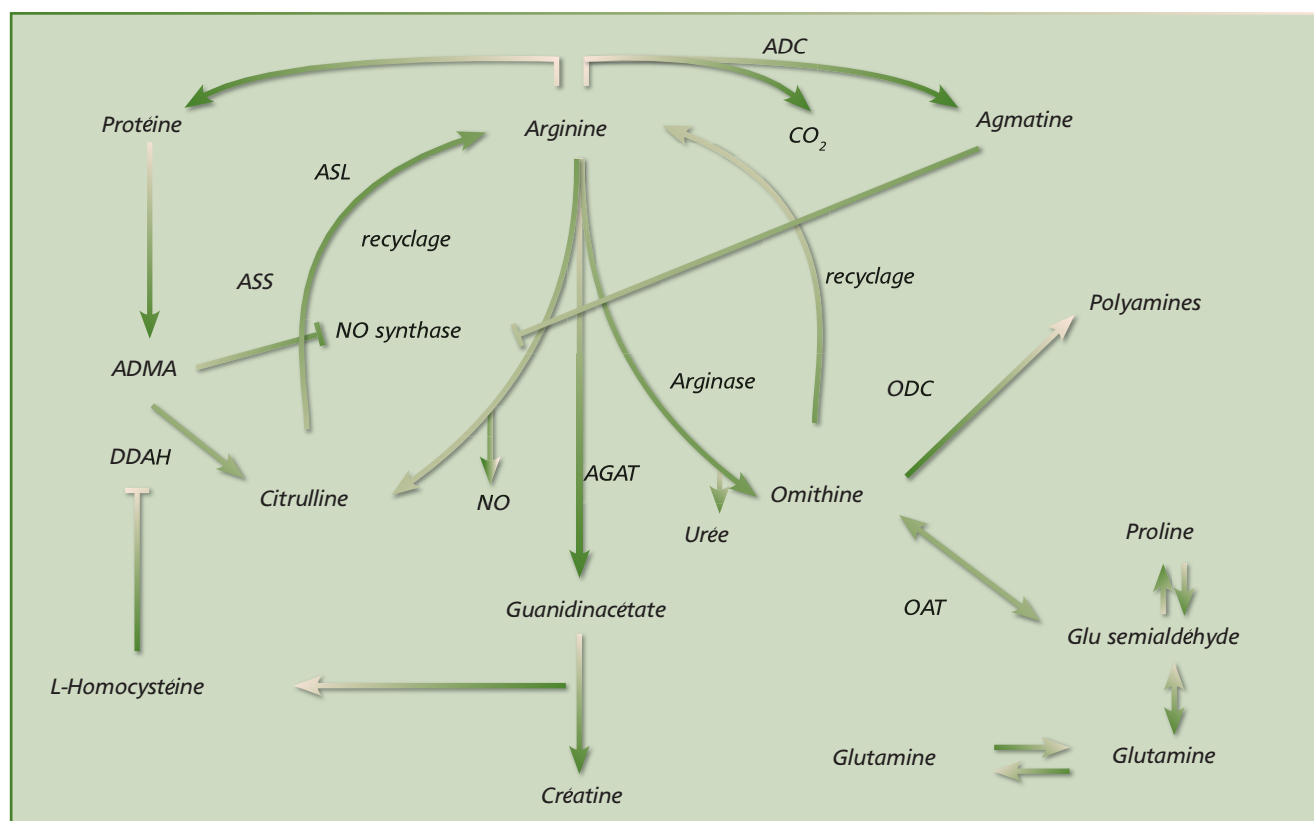
### Метаболизъм

Основно внасян чрез белтъчините на храната, аргининът се абсорбира от тънките черва чрез активен транспорт и навлиза в еритроцитите, като една част се метаболизира в тях – 40% от аргинина се разгражда в тънкото черво от еритроцитната аргиназа.<sup>30</sup> Ендогенният синтез на аргинина е от цитрулин с участието на цитозолните ензими аргининсукцинат-синтетаза (ASS) и аргининсукцинат-лиаза (ASL). Синтезата на всяка молекула аргининосукцинат е съпроводена с хидролиза на ATP до AMP. Цитрулинът се получава от аргинин посредством азотен оксид-синтазата (NOS).<sup>7</sup> Най-висока концентрация на аргинин в кръвната плазма се наблюдава около 1–2 часа след хранене или приемане на суплемент. Четири ензима използват аргинина като субстрат: аргиназата, аргинин-глицин-

аминотрансфераза (AGAT), аргинин-декарбоксилаза (ADC), азотен оксид-синтазата – NOS (ендотелна – eNOS, неврална и индуцирана – iNOS) (фиг. 1).

Аргиназата катализира образуването на урея от орнитин чрез хидролиза на аргинина. Тези реакции се извършват в цикъла на уреята в черния дроб, но също така и в тънкото черво.<sup>31</sup> Този ензим позволява освобождаването на една молекула урея и орнитин, който е прекурсор на полиамини, пролин и глутамин. Съществуват две изомерни форми на аргиназата (аргиназа I и II), произведени от два различни гена. Аргиназа I, заедно с орнитин-декарбоксилазата, е локализирана в цитозола на клетката и осигурява синтеза на полиамините, докато аргиназа II, разположена в митохондриите, осигурява синтеза на пролина и на глутамина.<sup>16</sup> Аргининът е също така субстрат на ензима аргинин-глицин-аминотрансфераза (AGAT), който формира гуанидин-ацетата (прекурсор на креатина) и на орнитина.

Другият ензим – аргининдекарбоксилаза (ADC), катализира синтеза на **агмантин**, който е междинно звено в синтеза на полиамините и на невро-



Фиг. 1. Метаболизъм на аргинина. ASS – аргинин-сукцинат-синтетаза; ASL – аргинин-сукцинат-лиаза; AGAT – аргинин-глицин-аминотрансфераза; ADC – аргинин-декарбоксилаза; ADMA – асиметричен диметил-аргинин; ODC – орнитин-декарбоксилаза; OAT – орнитин-аминотрансфераза

медиаторите. Също така агмантинът стимулира освобождаването на инсулин и на катехоламини.<sup>10</sup> Аргининът е прекурсор в синтеза на NO, който в организма играе ролята на убиквитарен медиатор. В мозъка NO действа като невромедиатор, в имунната система – като медиатор на имунната защита, в сърдечно-съдовата система NO повлиява ендотелната функция на съдовете, като действа като вазодилататор. Аргининът в присъствие на кофактора тетрахидробиоптерин (BH4) е субстрат на азотен оксид-синтеза (NOS) за синтеза на NO.<sup>10</sup> Активността на ендотелната монооксид-синтетаза (eNOS) се модулира в отговор на различни химични и механични агенти. Постоянният кръвоток поддържа едно базално ниво на NO. Самият NO е един от основните антиатерогенни фактори на ендотела.<sup>8</sup> Той е активен фактор в *in vitro* моделите върху процесите на атерогенезата, като адхезията на моноцитите върху ендотела на съдовете и отлагането на тромбоцитите. NO намалява пермеабилитета на ендотела и съдовия тонус, намалявайки по този начин натрупването на липопротеини върху стената на артериите.<sup>10</sup> Също така е установено, както *in vitro*, така и *in vivo*, че NO инхибира мултипликацията и миграцията на гладкомускулните клетки на съдовете.<sup>29</sup> Тези данни се подкрепят от експериментални проучвания, които показват, че инхибирането на eNOS ускорява атеросклеротичните процеси в съдовете.<sup>20</sup> Основните рискови фактори за атеросклероза, като дислипидемия, диабет, хипертония и тютюнопушене, са свързани със смущения в активността на NO.<sup>30</sup> Редица проучвания при човека и животните показват, че суплементирането с аргинин увеличава количеството на NO.

Друг важен фактор, имащ отношение към регулацията на процесите на атерогенезата, е ADMA (асиметричен диметил-аргинин). Той е компетитивен ендоген инхибитор на eNOS.<sup>12</sup> Плазмената концентрация на ADMA е повишена при хиперхолестеролемични лица, което прави този показател важен маркер на сърдечно-съдовия риск.<sup>3, 4</sup> Известно е, че ADMA е компетитивен инхибитор на аргинина. Суплементирането с аргинин

няма ефект при лица с намалена плазмена концентрация на ADMA, докато при лицата с повишени стойности на ADMA аргининът възстановява баланса L-arginine/ADMA до оптимални нива, като по този начин нормализира ендотелната функция.<sup>5</sup> От друга страна, повишените плазмени нива на ADMA се асоциират с хиперхомоцистеинемия. Хомоцистеинът е тиол-съдържаща аминокиселина, производна на метионина, която увеличава окислението на кофактора на аргиназите тетрахидробиоптерин (BH4). Оттук намалението на BH4 благоприятства образуването на свободни хидропероксидни радикали. В същото време хомоцистеинът допринася за атерогенезата чрез ускоряване на процесите на миграция и адхезия на левкоцитите върху ендотелната стена на съдовете.<sup>25</sup>

### Физиологични функции на аргинина

L-аргининът е аминокиселина, от която организмът синтезира белтъци, хормони и ензими. Участва в изграждането на мускулната тъкан, като се включва в състава на белтъците им. Аргининът играе ключова роля при клетъчното делене. Редуцира времето за **заздравяване на рани** и е особено важен при фрактури на костите. Аргининът се намира във високи концентрации в кожата и съединителната тъкан. Ръб-

цовата съединителна тъкан, която се образува при **заздравяване на рани**, се състои от колаген, който се получава от пролин. Той действа благотворно при **артрити и заболявания на съединителната тъкан**.

**Предшественик е на азотния оксид (NO), креатина, L-глутамата, L-пролина, L-орнитина, полиамините, агмантина и пептида туфтсин**, за който се счита, че е имуномодулятор.

**Аргининът е източник за образуване на азотния оксид (NO)** – много мощен съдоразширяващ фактор и невромедиатор, затова успешно може да се използва при сърдечно-съдови заболявания.

**Предотвратява развитието на тромби, като стимулира фибринолизата и производството на плазмин**,<sup>30</sup> като прекурсор на полиамините, участващи в пролиферацията на фибробластите. Азотният оксид възпрепятства агрегацията на тромбоцитите и отлагането им в стените на кръвоносните съдове.

**Аргининът регулира нивото на кръвното налягане**, като инхибира ензима, участващ в превръщането на ангиотензин II; NO потенцира хипотензивния ефект. В дози от 2–3 грама на ден намалява тонуса на гладката мускулатура на артериите, като по този начин снижава долната граница на кръвното налягане.

Въздействие върху NO	Други механизми
<ul style="list-style-type: none"> <li>Релаксация на гладката мускулатура; пролиферация на ендотелните клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поларизация на мембраните на ендотелните клетки</li> <li>pH в клетката и извън нея</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Секреция на ендотелин 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Секреция на инсулин, глюкагон, СТХ, пролактин</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Адхезия на левкоцитите</li> <li>Ендотелна тромбоцитна агрегация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синтез на урея, креатин, пролин и полиамини</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Продукция на супероксиди</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продукция на плазмин</li> <li>Фибринолизата</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Експресия на молекулната адхезия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Адхезия на левкоцитите в неендотелните клетки</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Пролиферация на гладкомускулните клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вискозитет на кръвта</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Апоптоза на ендотелните клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Освобождаване на хидропероксиди</li> <li>Липидна пероксидация</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активност на ензима, участващ в конверсията на ангиотензина</li> </ul>
Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. J Nutr 2000; 130:2626-9.	

Табл. 1. Механизми на въздействие на аргинина

**Аргининът притежава антиоксидантни свойства, като свързва свободните радикали и инхибира липидната пероксидация.<sup>30</sup>**

**Регулира производството на хормони.** Азотният оксид стимулира хипоталамо-хипофизарната система, контролира работата на жлезите с вътрешна секреция, като подпомага освобождаването на растежен хормон и пролактин от хипофизата и на глюкагон и инсулин от задстомашната жлеза. Съставна част е на хипофизния хормон вазопресин.

**Аргининът спомага за поддържането на азотния баланс,** действайки като носител при транспортирането и складирането на азота и подпомагайки екскрецията на излишния азот. **Неутрализира амоняка,** който се образува при разграждането на аминокиселините чрез образуване на урея

**Аргининът забавя растежа на туморите и рака чрез засилване на функциите на имунната система.** По-вишава размера и активността на тимусната жлеза, в която се произвеждат Т-лимфоцити (Т-клетки), важни елементи на имунната защита.<sup>18</sup> Аргининът подобрява състоянието на болни от СПИН и от малигнени заболявания, при които е потисната имунната система.

**Помага за разрешаването на проблеми, свързани със забавяне на половото съзряване,** нарушен менструален цикъл, дисменорея, нарушена сперматогенеза. Семенната течност е много богата на L-аргинин. Недостигът на аргинин в храната на децата води до забавяне на половото съзряване. Аргининът стимулира сперматогенезата, което се използва при лечение на безплодието при мъжете. Също така увеличава силата и продължителността на кръвоснабдяване на половите органи, като увеличава продължителността на половия акт, прави оргазма по-продължителен както при мъжете, така и при жените.

**Благотворно влияе на функцията на задстомашната жлеза.** Нормализира кръвната захар – регулира инсулиновия баланс и мастния обмен. Играе важна роля в профилактиката и лечението на захарния диабет, особено на диабетната ангиопатия.

**Подобрява работата на черния дроб.** Играе съществена роля в профилактиката и лечението на цироза и мастна дистрофия на черния дроб, подпомага дезинтоксикационните процеси в него чрез неутрализиране на амоняка.

**Полезен е при заболявания на бъбреците.** L-аргининът се използва за увеличаване на очистителните функции на бъбреците за извеждане на крайните продукти от азотната обмяна посредством активирането на ключовия ензим в цикъла на уреята – N-ацетилглутамат-синтетаза.<sup>7</sup>

**Има много добър психотропен ефект,** като предизвиква увеличение на нивото на „хормоните на удоволствието“ – ендорфин и енкефалин. L-аргининът води до подобряване на настроението, прави човека по активен и инициативен. Недостигът на тези хормони води до депресия и умора. Също така е установено, че комбинацията от аргинин и лизин води до намаление на кортизола в кръвта, като допринася за намаление на стреса.<sup>23</sup>

**Влияе върху обмяната на мазнините.** Спомага за регулирането на теллото, като улеснява повишаването на мускулната маса и намаляването на подкожната мастна тъкан. Ето защо се използва като средство в бодибилдинга. Потиска разрастването на мастните клетки и стимулира развитието на миоцитите.

### Прегупреждение

Страдащите от вирусни инфекции, като херпес, не трябва да вземат допълнително аргинин и храни, богати на аргинин, тъй като той стимулира растежа на някои вируси. Добавките с L-аргинин трябва да се избягват от бременни жени и кърмачки. Болните от шизофрения също трябва да избягват приема му. Страничните ефекти от прилагането на аргинин се изразяват най-често с гадене, повръщане, диария, повечето от тези ефекти се наблюдават при единична доза от >9 г (140 мг/кг) или в случаите, когато дневният внос надвишава 30 г.<sup>11</sup>

### Аргинин и атеросклероза

Атеросклерозата е свързана с намаление на еластичността на съдовете и на техния тонус. Това се дължи на

намаленото количество на NO, притежаващ вазодилаторни свойства, поради намален синтез или поради повишено разграждане. Едно суплементиране с аргинин в контекста на увеличение на продукцията на NO може да има благоприятен ефект в тези случаи. Експериментални проучвания при хиперхолестеролемични зайци показват интереса към хранителните режими с повишен внос на аргинин. Böger et al. и Brandes et al. установяват при такива зайци стабилизиране на атероматозните плаки след 12–16-седмично третиране с двойно повишени количества на аргинин в кръвта, което кореспондира на 6-кратно увеличение на обичайната доза от аргинин. При тези опити екскрецията на нитратите в урината, маркер за общото количество на NO в организма, е намалена при хиперхолестеролемичните зайци, докато суплементирането с аргинин води до ограничаване на това понижаване с 40%. Тези и други подобни проучвания показват инхибиране на левкоцитната адхезия и на тромбоцитната агрегация върху ендотела на съдовете след приемането на аргинин. В същото време се установява и намаление на освобождаването на ендотелин-1, притежаващ вазоконстриктивен ефект.<sup>17</sup> Резултатите от проучванията, проведени при хора, са по-скоро положителни при хиперхолестеролемични лица, докато при здрави лица такъв ефект не е бил наблюдаван.<sup>19</sup> При тези проучвания суплементирането с аргинин надвишава 4–5 пъти дневните потребности (5–6 г) за период от 1 до 6 месеца и изследваните параметри са вазодилатация на малките и големите съдове, кръвен дебит, молекулна експресия на процесите на адхезия, степен на тромбоцитната адхезия и агрегация и толеранс към физически натоварвания.<sup>19</sup>

При проспективно, двойно-сляпо проучване на 10 мъже на средна възраст 41 години с ангиографски доказана коронаросклероза, са давани 3 дни по 7 г аргинин 3 пъти дневно. Резултатите показват подобрение на свързаната с ендотела вазодилатация и редуциране на адхезията на моноцитите към ендотела.<sup>1</sup> При друго аналогично проучване 18 болни от хипертония са приемали по 6 г аргинин, след което на 90 минута е изследвана ендотелната съдова реакция на брахиалната артерия. Резултата

тите показват дилатация на съдовете и достоверно подобряване на кръвооросването при пациентите в сравнение с групата, вземала плацебо.<sup>15</sup>

Интересни са резултатите от изследването на въздействието на аргинина при лица с оклузивна периферно-съдова патология (ОПСР). 27 пациенти с ОПСР и хиперхомоцистеинемия са приемали L-аргинин 24 г дневно и комплекс от витамините В6, В9 и В12 в продължение на 8 седмици и при тях е изследвана вазодилатацията и съдовата проходимост на брахиалната артерия. При пациентите, приемали аргинин, е установено значително подобрене на оросяването на крайниците в сравнение с тези, приемали само витаминния комплекс, независимо от факта, че при тях е установено понижаване на плазмените нива на хомоцистеина. Авторите свързват този ефект на аргинина с инхибирането на повишените стойности на ADMA при тези пациенти и с намаляване на оксидативния стрес посредством намаление на уринарния 8-изо-простагландин F след 8-седмичния период на суплементирането.<sup>26</sup> В същото време трябва да се подчертае, че е необходимо суплементирането с аргинин да бъде придружено с един оптимален внос на кофактори на eNOS, какъвто е тетрахидриобиопте-

рин (ВН4), или още на **калций**. Учените посочват, че ендотелната функция се възстановява в оптимална степен при балансиран внос на субстрат (аргинин) и посочените кофактори на eNOS.<sup>28</sup>

### Аргинин и статини

Статините, като хипохолестеролемични лекарствени средства, се предписват при профилактиката и лечението на ССЗ. Много клинични проучвания показват ефикасността им за намаляване на заболяемостта и смъртността от тези заболявания.<sup>9</sup> Статините са известни с факта, че повишават активността на ендотелната NOS (eNOS).<sup>13</sup> Множество други механизми участват в хипохолестеролемичния ефект на статините, като особено място заемат, освен eNOS, ендотелинът, кислород-съдържащите свободни радикали, протеинкиназата и металопротеиназите.

В контекста на тези сложни механизми се установяват факти, които показват, че рязкото спиране на лечението със статини може да доведе до бърз спад на продукцията на NO, увеличавайки по този начин риска от съдова тромбоза.<sup>27</sup>

Вземайки предвид данните от проучванията за ефектите на аргинина и статините при лицата със сърдечно-съдови заболявания, редица автори препоръч-

ват комбинираното им прилагане с оглед намаляване на страничните ефекти от приложението на статините и по-специално на тези, свързани с увреждането на мускулите – рабдомиолизата.

Rasmussen и съавтори (2007) изследват комбинирания ефект на аргинин и аторвастатин (инхибитор на 3-хирдоксиз-3-метилглутарил (HMG)-CoA-редуктазата) при хиперлипидемични зайци, като установяват по-изразено намаление на атеросклеротичните лезии при животните, третирани едновременно с аргинин и аторвастатин, в сравнение с тези, които са приемали само аргинин или само аторвастатин. Аналогични са и резултатите от друго изследване на комбинираното прилагане на аргинин и аторвастатин, също проведено при хиперлипидемични зайци.<sup>1</sup> Авторите намират намаление с 61% на атеросклеротичните лезии на аортата при животните, приемали едновременно аргинин и аторвастатин, докато при самостоятелното прилагане на статин това намаление е било значително по-слабо изразено.

Тези сравнително нови проучвания показват ясно посоката, в която трябва да върви съвременната медицина, а именно комбинирането на лекарствените средства с подходящи хранителни добавки. ●



## Успешният партньор на лекари и фармацевтични компании

Прецизен подход

Креативни идеи

Професионални решения

Високи резултати

### Ние организираме:

- Национални и международни конгреси и конференции и фирмени симпозиуми
- PR кампании
- Пресконференции
- Мейлинг до различни групи и вложки в пакета със списанията

### При нас може да отпечатате:

- Рекламни материали
- Научна и научно-популярна литература
- Репринти на статии