

ПРИМЕНЕНИЕ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА — L-АРГИНИНА — ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

О. В. Коркушко¹, В. Б. Шатило¹, Ю. В. Гавалко¹, О. Н. Гриб¹, А. С. Багрий²

¹ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

²Киевская городская клиническая больница № 8

Адрес для переписки: Коркушко Олег Васильевич

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева
НАМН Украины»

67, Вышгородская, Киев, 04114

тел. (44) 430-40-68

ВВЕДЕНИЕ

Работы по изучению микроциркуляции слизистой оболочки желудка (СОЖ) в основном относятся к изучению патогенеза и лечения пептической язвы. Показано, что при использовании традиционных методов лечения полной нормализации микроциркуляции в слизистой не происходило [12, 16, 20, 21]. Это обусловило поиск новых методов и препаратов, которые улучшают состояние микроциркуляции в СОЖ. В исследовании, проведенном Н. К. Гулида [6], показано, что введение продектина, курантила и аминокaproновой кислоты путем электрофореза значительно повышает эффективность лечения вследствие улучшения показателей микроциркуляции (уменьшение вазоконстрикции и сладжа эритроцитов). Использование облепихового масла в лечении пациентов с рецидивом пептической язвы приводило к восстановлению нарушенной гемодинамики в стенке желудка (по данным реографии), а именно уменьшался повышенный сосудистый тонус, увеличивался приток артериальной крови и уменьшался венозный застой [2].

Достаточно обоснованным для улучшения микроциркуляции считается применение препаратов, которые влияют на реологические свойства крови. Поэтому понятным является использование для улучшения желудочного кровотока таких препаратов как пентоксифиллин и Реосорбилакт. Их использование позволило сократить время рубцевания язвенного дефекта и нормализовать реологические свойства крови [14]. Добавление в схему лечения винпоцетина больным старше 50 лет с большими язвенными дефектами желудка достоверно увеличивало скорость кровотока в СОЖ (в среднем $38,3 \pm 3,5$ мл/мин/100г ткани) и в 1,3 раза уменьшало период рубцевания язв [14].

Из представленных данных следует, что уровень кровотока СОЖ является важным фактором, который определяет эффективность лечения пептической язвы у больных старших возрастных групп [12]. Вместе с тем, нет работ, которые бы рассматривали возможность коррекции нарушений кровотока в СОЖ у пожилых больных с хроническим гастритом. Учитывая отмеченную нами ранее универсальность нарушения микроциркуляции при старении, улучшение состояния кровотока СОЖ и трофики тканей является перспективным направлением профилак-

тики и лечения хронического гастрита у пожилых больных.

Следует отметить, что одной из главных причин возрастного нарушения микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция, и, в первую очередь, нарушение синтеза NO. Так, нами ранее показано, что с возрастом закономерно снижается максимальный кожный кровоток при пробе с пережатием [8]. Это свидетельствует о необходимости улучшения эндотелиальной функции для эффективной коррекции микроциркуляции.

Препаратом, который оказывает положительное влияние на состояние микроциркуляции (путем увеличения образования NO) и метаболизма, является левовращающий стереоизомер аргинина — L-аргинин. Преимуществами данного препарата является его физиологичность (вещество присутствует во многих продуктах питания) и монокомпонентность (уменьшение полипрагмазии). У взрослого здорового человека аргинин синтезируется в организме в достаточном количестве. В то же время, при старении и, особенно, при различных заболеваниях, уровень синтеза L-аргинина снижается и может развиваться его дефицит [1, 3, 18, 25]. Аргинин — один из основных метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитинового цикла). Он также является субстратом NO-синтазы в процессе синтеза NO и имеет ряд других положительных влияний: угнетает процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран, активует системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени при гипоксических состояниях [17, 27]. Данная аминокислота оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, способствует расширению сосудов, предупреждая прогрессирование атеросклероза, поддерживает нормальный уровень артериального давления и тонус сосудов, принимает участие в механизмах коагуляции, обмене липидов и т.д. [22, 23]. Эффективность препаратов L-аргинина показана в наших предыдущих работах: на фоне приема препарата на протяжении 2-х недель отмечалось значительное увеличение кожной микроциркуляции за счет улучшения эндотелиальной функции [9].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли NO в процессах гастропротекции. Показано, что NO является важным физиоло-

гическим медиатором, который поддерживает целостность слизистой оболочки [19]. Использование донаторов NO, в частности нитрита натрия и нитропруссида натрия, предупреждает повреждение СОЖ хлористоводородной кислотой [30]. Противоположный эффект имеют ингибиторы NO-синтазы. Так, N^G-нитро-L-аргинин и N^G-мометил-L-аргинин значительно увеличивают размеры язв и замедляют их заживление вследствие уменьшения кровоснабжения СОЖ и ослабления процесса ангиогенеза [29].

Пероральное введение субстрата NO-синтазы L-аргинина оказывает дозозависимый гастропротекторный эффект, который сопровождается значительным усилением кровоснабжения слизистой вокруг язв, а также ангиогенезом в грануляционной ткани дна язвы [29]. Также следует отметить, что использование L-аргинина уменьшает негативное влияние ингибиторов NO-синтазы на процессы регенерации ткани. Считается, что один из важных механизмов действия этих препаратов — улучшение кровоснабжения желудка путем синтеза NO [19].

Учитывая широкий спектр эффектов аргинина, а также показанное нами ранее снижение уровня микроциркуляции в СОЖ у больных с хроническим гастритом [5], вполне обоснованным является изучение влияния L-аргинина на состояние микроциркуляции в СОЖ у пожилых людей, особенно при наличии хронического гастрита. До настоящего времени L-аргинин не использовался в схемах лечения пациентов с хроническим гастритом, однако, учитывая благоприятное влияние на состояние микроциркуляции в СОЖ, можно предположить, что его применение будет способствовать улучшению результатов лечения пожилых больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 20 практически здоровых пожилых людей (60–74 лет) и 20 пожилых больных с хроническим гастритом (степень II–IV и стадия II–III по системе OLGA).

Клиническое исследование проводили в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинской Декларации по правам человека. Решение об участии в исследовании пациенты принимали добровольно. Программа исследования, информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и утверждены на заседании комиссии по медицинской этике клинического отдела ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» (протокол № 1 от 19.01.2010 г.).

Фиброэзофагогастродуоденоскопию проводили утром натощак эндоскопом Olympus GIF тип Q40 (Япония). В процессе обследования осуществлялся забор биопсийного материала в теле и антральном отделе для дальнейшего гистологического исследования согласно стандартов диагностики гастрита.

Биоптаты для светооптического исследования фиксировали в 10 % водном растворе формальдегида с последующим проведением дегидратации в спиртах возрастающей концентрации. Заливку проводили парафином. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом BLF-21D (Transonic Systems Inc, (США). При этом использовали два типа специальных датчиков: один для изучения микроциркуляции в СОЖ, другой — кожный датчик. Уровень кровотока в СОЖ определяли натощак при проведении эндоскопии, по большой кривизне в теле желудка, где, согласно литературным данным, находится наибольшее количество кислотопродуцирующих клеток. Кожный кровоток определяли на внутренней поверхности предплечья после реактивной постокклюзионной гиперемии, которую создавали путем пережатия сосудов плеча манжеткой сфигмоманометра на протяжении 3 мин. Именно создание артериальной окклюзии на указанное время позволяет оценить сосудодвигательную функцию эндотелия [10, 11].

Активность синтазы оксида азота определяли в биоптатах СОЖ, полученных при эндоскопии, методом [28], который состоит в определении прироста продуктов аэробного окисления оксида азота. Инкубационная среда содержала 2,5 мл 0,1 М трис-НСl буфера, рН 7,4, что содержит 10 мМ хлористого кальция, добавляли 0,3 мл 320 мкМ водного раствора аргинина и 0,1 мл 1 мМ водного раствора НАДФН+Н⁺. Реакцию инициировали внесением 0,5 мл гомогената клеток. Пробу перемешивали и немедленно отбирали аликвоту 0,2 мл для определения содержания продуктов окисления оксида азота. Остаток пробы инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Реакцию останавливали внесением 0,02 мл 0,02 % водного раствора азида натрия.

Для определения содержания продуктов аэробного окисления оксида азота отобранную аликвоту вносили в 1,8 мл дистиллированной воды, добавляли 0,2 мл 1 % раствора сульфаниловой кислоты в 5 % растворе фосфорной кислоты. Оставляли на 7 мин в темном месте при комнатной температуре. Добавляли 0,2 мл 1 % водного раствора альфа-нафтилэтилендиамина, перемешивали, оставляли в темном месте при комнатной температуре на 10 мин. После этого измеряли экстинкцию на спектрофотометре при длине волны 539 нм.

Активность синтазы оксида азота (E) рассчитывали по формуле:

$$E = \frac{C \times 82}{N \times 30 \text{ мин}},$$

где C — прирост содержания NO₂, нмоль/мл; N — содержание белка, мг/мл.

Для определения желудочной кислотности использовали суточный мониторинг интрагастрального рН, который проводили при помощи компьютерной системы для регистрации внутрипросветного рН (Оримет, Винница). Основными элементами системы являются: на-

копитель данных ацидогастрограф «АГ-1Д-01», рН-микрозонд и программа обработки данных. Использовались рН-микрозонды ПЭ-рН-2 диаметром 2 мм с дистально размещенным металлоксидным датчиком рН из вольфрама. В качестве электрода сравнения использовали внешний хлорсеребряный электрод. Перед каждым исследованием микрозонд калибровали при температуре 37 °С по растворам стандарт-титров со значениями рН 1,68 и 6,86 (ГОСТ 8.135-74). Зонд вводили трансназально и устанавливали в зоне максимальной кислотности (минимальных значений рН), на уровне переходной зоны между телом и антральным отделом желудка, что соответствует глубине введения зонда 55–57 см. Эта зона соответствует максимальному скоплению париетальных клеток в СОЖ [13]. Метод является наиболее физиологичным и позволяет оценить как базальную кислотопродукцию, так и секреторную реакцию на естественный пищевой раздражитель.

Все обследованные проходили предварительную адаптацию к больничному режиму питания: завтрак в 9:00, обед в 14:00, ужин в 18:00. Состав пищи стандартизирован в соответствии с диетой № 15 по Певзнеру. Во время исследования запрещался дополнительный прием пищи и напитков.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали при помощи двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Российская Федерация) турбидиметрическим методом [26]. Забор крови для исследования производили в силиконовую пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38 %). После забора смесь кров–цитрат центрифугировали при 1000 об/мин. Полученную богатую на тромбоциты плазму отбирали в чистую пластиковую пробирку и в дальнейшем использовали для изучения агрегации тромбоцитов.

Коррекцию микроциркуляции проводили с помощью препарата L-аргинина для внутривенного введения аргинина гидрохлорида (Тивортин, Юрия-Фарм, Украина). Доза препарата составляла 4,2г/100,0 мл (4,2 % раствор 100 мл) внутривенно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Как показано нами ранее [9], такая длительность курса лечения является достаточной для проявления влияния L-аргинина на микроциркуляцию.

При статистической обработке использовали параметрические критерии. Статистическую значимость отличий показателей между группами оценивали с использованием t-критерия Крамера-Уелча (для выборок с различной дисперсией). Взаимосвязь показателей оценивали при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистическая значимость различий допускалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время очевидна важная роль эндогенного NO в процессах гастропротекции. Основной

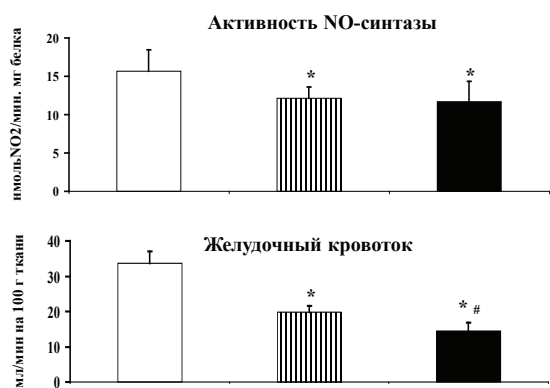
механизм гастропротекции состоит в способности NO усиливать кровоснабжение тканей и процессы ангиогенеза. Однако, возможность использования донаторов NO с целью лечения заболеваний желудка требует подтверждения. Теоретически это может оказаться эффективным при недостаточном кровоснабжении СОЖ и гипофункции системы NO-синтазы (в том числе при дефиците субстрата) [15]. Однако следует иметь в виду, что при определенных условиях NO может быть агрессивным фактором, усиливающим цитотоксичность перекиси водорода [19]. Это обуславливает поиск препаратов, которые улучшали бы микроциркуляцию без излишней стимуляции кровотока и повреждения СОЖ.

Одним из них может быть использование аминокислоты аргинина, которая присутствует в продуктах питания и является физиологическим субстратом для NO-синтазы. Кроме того, у пожилых людей часто существует дефицит эндогенного аргинина [7], что показано в работах, касающихся эффективности препаратов на основе L-аргинина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3, 17, 25, 27].

Механизм действия L-аргинина можно представить следующим образом. L-аргинин под действием NO-синтазы превращается в L-цитрулин, при этом выделяется NO, который взаимодействует с гуанилатциклазой, а она, в свою очередь, превращает гуанозинмонофосфат в цГМФ. Увеличение концентрации внутриклеточного цГМФ приводит к релаксации гладких мышц и, как следствие, вазодилатации [7]. Таким образом, L-аргинин запускает каскад физиологических реакций, направленных на улучшение микроциркуляции.

Как показано нами ранее, при старении уменьшается активность NO-синтазы в СОЖ, что сопровождается значимым снижением уровня кровотока в секреторной зоне [24]. В данном исследовании выявлено, что у пожилых здоровых людей и больных хроническим гастритом активность NO-синтазы ниже, чем у молодых. Вместе с тем, среди пожилых людей (как с гастритом, так и без) различий активности NO-синтазы не было (рис. 1). Учитывая предыдущие данные и полученные результаты, можно предположить что, снижение активности NO-синтазы может быть фактором, который определяет возрастзависимое снижение кровотока в СОЖ и не связано с развитием хронического гастрита. Также известно, что эндотелиальная дисфункция может быть результатом не только снижения активности NO-синтазы (что имеет место как у здоровых, так и у больных хроническим гастритом), но и с недостатком (дефицитом) L-аргинина. Таким образом, причиной более выраженного снижения кровотока в теле желудка у больных хроническим гастритом предположительно может быть дефицит L-аргинина — субстрата NO-синтазы.

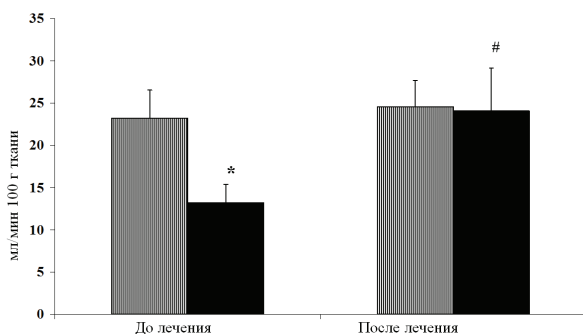
Исходя из данного предположения, на фоне применения препаратов L-аргинина следует ожидать больший эффект у людей с его дефицитом. Оказалось, что после курса L-аргинина у здоровых пожилых людей изменений объемной скорости



* — $p < 0,05$ в сравнении с молодыми здоровыми
— $p < 0,05$ в сравнении с пожилыми здоровыми

Рисунок 1 — Активность NO-синтазы в биоптатах СОЖ тела желудка по большой кривизне и объемная скорость кровотока в СОЖ этой зоны у здоровых молодых (белые столбики), пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

кровотока в СОЖ практически не произошло, а у больных хроническим гастритом под влиянием L-аргинина наблюдалось статистически значимое увеличение кровотока в секреторной зоне (рис. 2). Особенно важно то, что у них уровень кровотока повышался до уровня здоровых людей.

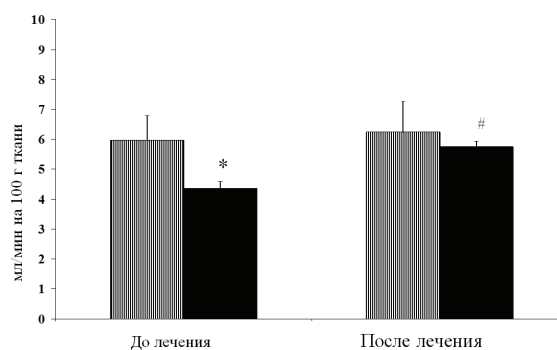


* — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми пожилыми людьми
— $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

Рисунок 2 — Объемная скорость кровотока в СОЖ по большой кривизне в теле желудка до и после использования аргинина гидрохлорида (4,2 г в сутки внутривенно, на протяжении 10 дней) у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных хроническим гастритом (черные столбики)

Полученные данные можно объяснить следующим образом. Снижение активности локальной NO-синтазы у здоровых пожилых людей приводит к нарушению микроциркуляции в СОЖ. Вместе с тем, при хроническом гастрите развивается дефицит L-аргинина, который еще больше нарушает функционирование нитрэргической системы и приводит к дальнейшему нарушению кровотока. Именно поэтому при введении аргинина гидрохлорида больным хроническим гастритом наблюдается значимое повышение кровотока. Курсовое использование L-аргинина приводит к его метаболизму NO-синтазой с образованием NO, что сопровождается вазодилатацией и улучшением кровотока.

Подтверждением тому, что у пожилых больных с хроническим гастритом нарушена эндотелиальная функция является снижение у них уровня максимального кожного кровотока после окклюзионной пробы (рис. 3 — до лечения). После курсового использования аргинина гидрохлорида у здоровых людей не наблюдалось значимых изменений максимального кожного кровотока (рис. 3), что также подтверждает у них достаточное количество эндогенного аргинина. В то же время, у больных хроническим гастритом выявлено статистически значимое увеличение максимального кожного кровотока (рис. 3). Это еще раз доказывает, что повышение желудочного кровотока под влиянием L-аргинина происходит за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, которая имела место вследствие дефицита субстрата NO-синтазы.



* — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми пожилыми людьми
— $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

Рисунок 3 — Максимальная скорость кожного кровотока на пике реактивной постимеической гиперемии до и после лечения аргинина гидрохлоридом у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

Как показано нами ранее [4, 24], состояние кровотока СОЖ имеет важное значение для кислотопродукции, поскольку обеспечивает ее энергетическую и субстратную поддержку. Как видно из рисунка 4, под влиянием аргинина гидрохлорида происходит повышение кислотопродукции как у здоровых пожилых людей, так и у больных хроническим гастритом. Однако, статистически значимые отличия выявлены только у пожилых больных хроническим гастритом относительно среднесуточного и средненочного pH. Даная особенность становится понятной, если рассмотреть суточную динамику интрагастрального pH (рис. 5). Из рисунка видно, что основные изменения кислотопродукции под влиянием аргинина гидрохлорида происходят в ночной период, а именно уменьшается длительность и глубина ночного ощелачивания. У здоровых пожилых людей изменений суточной динамики интрагастрального pH не отмечено.

Таким образом, использование аргинина гидрохлорида для лечения пожилых больных с хроническим гастритом вместе с улучшением кровотока в СОЖ приводит к возобновлению нормального интрагастрального pH. В то же время, у здоровых пожилых людей введение L-аргинина не вызывает

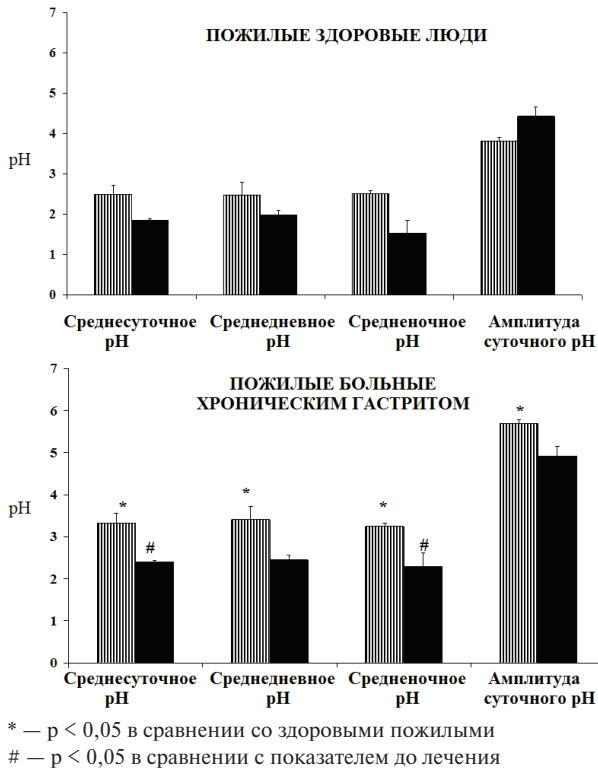


Рисунок 4 — Изменение интрагастрального рН под влиянием курсового лечения аргинина гидрохлоридом у здоровых пожилых людей и пожилых больных хроническим гастритом (вертикальная штриховка — до лечения, черные столбики — после лечения)

изменений кровотока и не приводит к развитию гиперацидного состояния.

В предыдущих работах нами показано, что повышение агрегационной активности тромбоцитов сопровождается ухудшением эндотелиальной функции и кожной микроциркуляции [8]. Учитывая это, были сопоставлены показатели агрегационной активности тромбоцитов и желудочного кровотока,

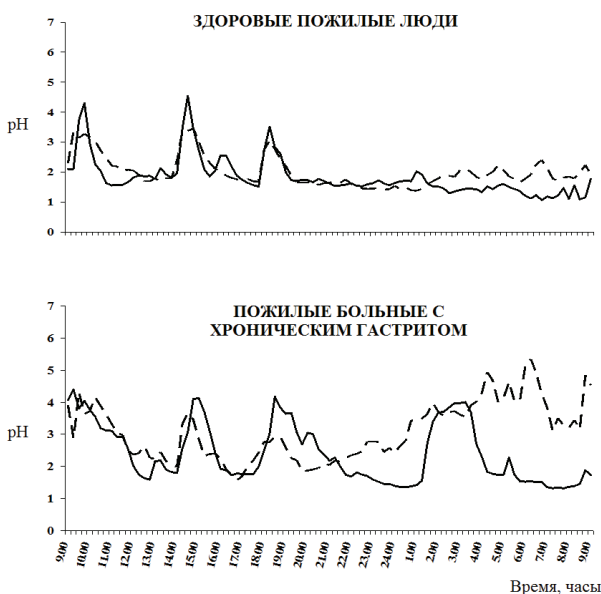


Рисунок 5 — Суточная динамика интрагастрального рН у здоровых пожилых людей и пожилых больных с хроническим гастритом до и после курсового лечения аргинина гидрохлоридом (пунктирная линия — до лечения, сплошная линия — после лечения)

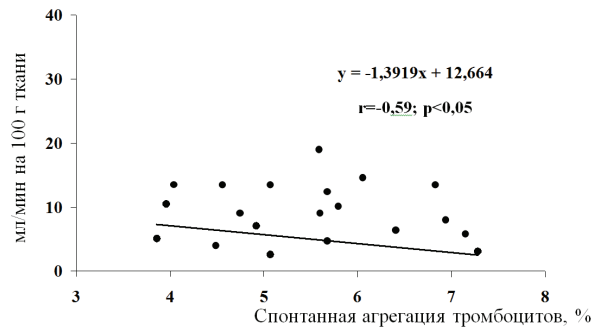


Рисунок 6 — Взаимосвязь объемной скорости кровотока в СОЖ по большой кривизне в теле желудка и спонтанной агрегации тромбоцитов у пожилых больных хроническим гастритом

а также влияние на них курсового использования L-аргинина. Оказалось, что у пожилых больных хроническим гастритом существует тесная корреляционная связь между уровнем желудочного кровотока и агрегационной активностью тромбоцитов (рис. 6). Это свидетельствует, что при хроническом гастрите состояние агрегационной активности тромбоцитов оказывает влияние на состояние микроциркуляции СОЖ. Под влиянием курсового лечения L-аргинином наблюдается статистически значимое снижение спонтанной агрегации тромбоцитов у пожилых больных с хроническим гастритом, в то время как у здоровых пожилых отмечалась только тенденция (рис. 7).

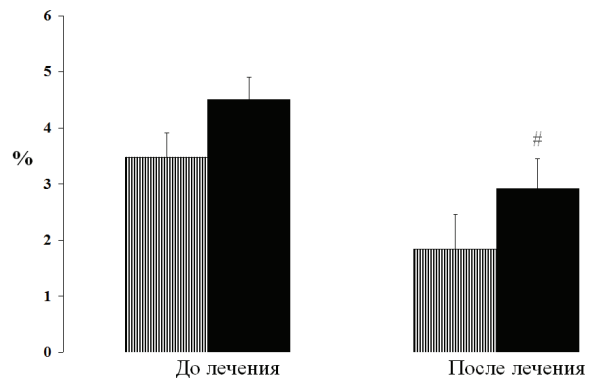


Рисунок 7 — Изменение спонтанной агрегации тромбоцитов под влиянием курсового лечения аргинина гидрохлоридом у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и у пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики) # — $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

Таким образом, определенную роль в улучшении микроциркуляции СОЖ при использовании аргинина гидрохлорида играет уменьшение агрегационной активности тромбоцитов и, как следствие, улучшение реологических свойств крови.

ВЫВОДЫ

Снижение активности локальной NO-синтазы является одним из механизмов возрастзависимого уменьшения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Дефицит L-аргинина обуславливает более значительное нарушение функции эндотелия у пожилых больных с хроническим гастритом, что приводит к более выраженному, чем у здоровых людей, снижению кровотока в микрососудах слизистой желудка.

Устранение дефицита L-аргинина у пожилых больных с хроническим гастритом приводит к улучшению функции эндотелия и, как следствие, к повышению микроциркуляции в слизистой желудка.

Курсовое введение L-аргинина наряду с улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка оказывает нормализующее влияние на суточный ритм кислотопродукции у пожилых больных с хроническим гастритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков В. В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В. В. Безруков, Н. В. Сикало, О. В. Берук // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 79–82.
2. Бука Г. Ю. Нарушения регионарного кровотока в патогенезе рецидивов язв после резекции желудка и возможности их коррекции. / Г. Ю. Бука // Харківська хірургічна школа. — 2009. — Т. 36, № 4. — С. 152–154.
3. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В. В. Безруков, П. В. Сикало, О. К. Кульчицький, О. В. Ніжанковська // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 128–135.
4. Возрастные особенности микроциркуляции слизистой оболочки желудка при старении / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Ю. В. Гавалко и др. / Кровообіг і гемостаз. — 2010. — № 3. — С. 19–24.
5. Гавалко Ю. В. Значение активности различных отделов автономной нервной системы в изменении микроциркуляции слизистой оболочки желудка при физиологическом и ускоренном старении / Ю. В. Гавалко, О. Н. Гриб, А. С. Багрий // Проблемы старения и долголетия. — 2012. — Т. 21, приложение. — С. 14–15.
6. Гулида Н. К. Состояние микроциркуляции у больных язвенной болезнью / Н. К. Гулида // Врачебное дело. — 1983. — № 2. — С. 12–15.
7. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности кораргина при заболеваниях органов кровообращения / О. В. Коркушко, Л. П. Купраш, Н. А. Горчакова и др. // Кровообіг і гемостаз. — 2009. — № 3–4. — С. 5–21.
8. Коркушко О. В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояние эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О. В. Коркушко, Г. В. Дужак // Проблемы старения и долголетия. — 2011. — Т. 20, № 1. — С. 35–52.
9. Коркушко О. В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия сосудов / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Г. В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5–11.
10. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4–15.
11. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров — М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 256 с.
12. Лебедева Е. Г. Нарушение микроциркуляции у больных с эрозивными поражениями гастродуоденальной слизистой и их коррекция с помощью терапии низкоэнергетическим лазером: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Е. Г. Лебедева. — Москва, 1991. — 20 с.
13. Лыков А. А. Динамика показателей межфазной тензиометрии у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. А. Лыков // Архив клин. и эксперимент. медицины. — 2003. — № 1. — С. 20–23.
14. Маев И. В. Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции / И. В. Маев, В. В. Горбань, Л. М. Салова // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 24–29.
15. Максимович Я. С. Участь системи оксиду азоту в механізмах регуляції біохімічних процесів в динаміці розвитку і загоєння стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка щурів.: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04 / Я. С. Максимович; Київ. Національний університет ім. Т. Шевченка. — К., 2009. — 20 с.
16. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка / И. В. Маев, А. Н. Козюлин, Е. А. Кучерявый, М. Г. Гаджиева // Клиническая медицина. — 2003. — № 6. — С. 37–42.
17. Носкова Т. А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т. А. Носкова, О. В. Гриців, У. М. Книш // Укр. мед. вісті. — 2003. — № 1. — С. 215.
18. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргинина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О. К. Кульчицкий, О. В. Нижанковская, Р. И. Потапенко, С. Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 1. — С. 77–80.
19. Поленов С. А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / С. А. Поленов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — Т. 8, № 1. — С. 53–60.
20. Поташов Л. В. Кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни / Л. В. Поташов, В. П. Морозов, В. Ф. Сорин // Клиническая хирургия. — 1989. — № 8. — С. 25–29.
21. Регионарный кровоток и секреторная функция желудка у больных с дуоденальной язвой / А. А. Гринберг, С. Г. Гришко, Л. Ф. Столярова, Т. Д. Канарейцева // Клиническая медицина. — 1987. — Т. LXV, № 4. — С. 18–21.
22. Сагач В. Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения / В. Ф. Сагач // Матеріали II міжнародної конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 р. / Інститут геронтології АМН України. — К. — 2002. — С. 270–273.
23. Сагач В. Ф. Порушення ендотеліязалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базилюк // Фізіол. журн. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 17–21.
24. Связь активности ферментов слизистой оболочки желудка с состоянием ее капиллярного кровотока и кислотопродукцией / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Ю. В. Гавалко и др. // Успехи геронтологии. — 2012. — Т. 25, № 3. — С. 497–505.
25. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности кораргина / В. В. Безруков, И. С. Чекман, Л. П. Купраш и др. // Матеріали Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, Київ, 11–13 жовтня 2005 р. — Проблемы старения и долголетия. — 2005. — Т. 14, приложение. — С. 7–8.
26. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / Born G. V. // Nature. — 1962. — № 194. — P. 927–929.
27. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P. S. Tsao, L. M. McEvoy, H. Drexler et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 2127–2182.
28. Hevel J. M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J. M. Hevel, K. A. White, M. A. Marletta / J. Biol. Chem. — 1991. — V. 266, № 34. — P. 22789–22791.
29. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers / Konturek S. J., Brzozowski T., Majka J. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1993. — V. 239. — P. 215–217.
30. Nitric oxide donating compounds inhibit HCl-induced gastric mucosal lesion mainly via prostaglandin / Uchida M., Matsueda K., Shoda R. et al. // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — V. 85. — P. 133–138.