

Кыргызстандын саламаттык сактоо илимий-практикалык журналы
2022, no 1, б. 33-38

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2022, № 1, с. 33-38

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2022, no 1, pp 33-38

УДК 616-092.9

Биохимиянын көз карашы менен атеросклероздогу азот оксидинин метаболитикалык ролу

Н.Б. Акынбекова, Ж. А. Махмудова, М. Т. Таалайбекова, А.Ж. Мамышов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, А.Дж. Джумалиев атындагы жалпы жана биоорганикалык химия курсу менен биохимия кафедрасы, Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Атеросклероз азыр биздин кылымдын негизги көйгөйлөрүнүн бири болуп саналат. 2025-жылга чейин жүрөк-кан тамыр ооруларынын таралышы дүйнө калкынын 30% жетет деп болжолдонууда [1]. Жүрөк-кан тамыр оорулары өлүмдүн негизги себептеринин бири болуп саналат. Жыл сайын жүрөк-кан тамыр патологиясынан 17,5 миллиондон ашык адам каза болсо, Кыргызстанда бул көрсөткүч 18 миңден ашык адамга жетет. Кеңири таралышына, татаалдашуулардын жана өлүмдүн жогорку деңгээлине байланыштуу, жүрөк-кан тамыр ооруларын алдын алуу медицинанын барган сайын артыкчылыктуу багытына айланууда. Акыркы мезгилде медицинада зат алмашуу багыты интенсивдүү түрдө иштелип чыкты, анын максаты – жүрөк-кан тамыр патологияларында клеткалык зат алмашуунун бузулушун анализдөө. Атеросклероздо пайда болгон эң алгачкы кубулуштардын бири катары плазманын компоненттеринин, айрыкча тыгыздыгы төмөн липопротеиндердин өтүмдүүлүгүнүн жогорулашына жана алардын субэндотелий мейкиндигинде чөктүрүлүшүнө алып келиши мүмкүн болгон функциянын бузулушу деп айтууга болот [2,3]. Азот оксидинин субстраты L-аргининдин кан тамырлардын тонусун жана гемодинамикасын жөнгө салууга оң таасирин тийгизет, липиддердин жана белоктун деңгээлин жөнгө салууда медиатор болуп саналат. Бир катар патологиялык шарттардын (мисалы, эндотелий дисфункциясынын) өнүгүшүндө азот оксидинин субстраты L-аргининди колдонуунун натыйжалуулугу далилденген. Жакынкы жана алыскы чет өлкөлөрүнүн илимий авторлордун адабият маалыматтарында изилдөө көрсөткөндөй, бүгүнкү күнгө чейин Кыргыз Республикасында L-аргининдин бийик тоолуу шарттардагы таасирин, өзгөчөлүктөрүн изилдөө боюнча эксперименталдык изилдөөлөр жүргүзүлө элек, мында өзгөчө көңүл бурулууга тийиш жаракат, күйүк, ачкачылык, стресс сыяктуу клиникалык өтө оор шарттарда бул аминокислотанын натыйжалуулугу.

Негизги сөздөр: жүрөк-кан тамыр оорулары, L-аргинин, азот оксиди, NO-синтаза, атеросклероз, кан тамырлар.

Метаболическая роль предшественников оксида азота при атеросклерозе с точки зрения биохимии

Н.Б. Акынбекова, Ж. А. Махмудова, М. Т. Таалайбекова, А.Ж. Мамышов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, кафедра биохимии с курсом общей и биоорганической химии имени А.Дж. Джумалиева, Бишкек, Кыргызская Республика

Адрес для переписки:

Акынбекова Нуриза Болотовна, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул Ахунбаева, 92,
КГМА им. И.К. Ахунбаева
Тел.: + 996 703909559
E-mail: nuriza.akynbekova@bk.ru

Contacts:

Akynbekova Nuriza Bolotovna, 720020,
Kyrgyz Republic, Bishkek, 92 Akhunbaev St.
KSMА named after I.K.Akhunbaeva
Phone: + 996 703909559
E-mail: nuriza.akynbekova@bk.ru

Для цитирования:

Акынбекова Н.Б., Махмудова Ж. А., Таалайбекова М.Т., Мамышов А.Ж. Метаболическая роль предшественников оксида азота при атеросклерозе с точки зрения биохимии. Здравоохранение Кыргызстана 2022, №1, с. 33-38.
doi. 10.51350/zdrav kg202231433

Citation:

Akynbekova N.B., Makhmudova Z.A., Taalaybekova M.T., Mamyshev A.Z. Metabolic role of nitric oxide precursors in atherosclerosis from the biochemistry point of view. Health care of Kyrgyzstan 2022, No. 1, pp. 33-38.
doi.10.51350/zdravkg202231433

Резюме. Атеросклероз в настоящее время считается одной из основных проблем нашего столетия. Прогнозируется, что к 2025 году, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний достигнет 30% населения мира [1]. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из главных причин смертности. Ежегодно более 17,5 миллионов человек умирает от сердечно-сосудистой патологии, в Кыргызстане эта цифра достигает более 18 тысяч человек. Из-за широкой распространенности, высокого уровня осложнений и показателей летальности, профилактика сердечно - сосудистых заболеваний становится все более приоритетным направлением медицины. В последнее время в медицине интенсивно развивается метаболическое направление, целью которого является анализ нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистых патологиях. Нарушение функции, которое может привести к увеличению проницаемости компонентов плазмы, особенно липопротеинов низкой плотности и отложению их в субэндотелиальном пространстве, можно считать одним из самых ранних явлений, возникающих при атеросклерозе [2,3]. L-аргинин, как предшественник оксида азота, оказывает положительное действие на регуляцию сосудистого тонуса и гемодинамики, является посредником в регуляции уровня липидов и белков. Доказана эффективность применения предшественников оксида азота в период развития ряда патологических состояний (например, эндотелиальной дисфункции). Изучение литературных данных отечественных и зарубежных авторов показало, что до настоящего времени в Кыргызской Республике не проводились экспериментальные исследования по изучению особенностей действия L-аргинина в условиях высокогорья, где особое внимание следует обратить на эффективность этой аминокислоты в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, L-аргинин, оксид азота, NO-синтаза, атеросклероз, кровеносные сосуды.

Metabolic role of nitric oxide precursors in atherosclerosis from the biochemistry point of view

Z.A. Makhmudova, N.B. Akynbekova, M.T. Taalaybekova, A.Z. Mamyshev

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva, Department of Biochemistry with course of general and bioorganic chemistry named after Djumaliev A.D., Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Atherosclerosis is currently considered one of the main problems of our century. It is predicted that by 2025, the prevalence of cardiovascular diseases will reach 30% of the world's population [1]. Cardiovascular diseases are one of the main causes of death. Every year, more than 17.5 million people die from cardiovascular pathology, in Kyrgyzstan this figure reaches more than 18 thousand people. Due to the wide prevalence, high level of complications and mortality rates, the prevention of cardiovascular diseases is becoming an increasingly priority area of medicine. Recently, the metabolic direction has been intensively developed in medicine, the purpose of which is to analyze disorders of cellular metabolism in cardiovascular pathologies. Impairment of function, which can lead to an increase in the permeability of plasma components, especially low density lipoproteins and their deposition in the subendothelial space, can be considered one of the earliest phenomena that occurs in atherosclerosis [2,3]. L-arginine, as a precursor of nitric oxide, has a positive effect on the regulation of vascular tone and hemodynamics, is a mediator in the regulation of lipid and protein levels. The effectiveness of the use of nitric oxide precursors during the development of a number of pathological conditions (for example, endothelial dysfunction) has been proven. The study of the literature data of domestic and foreign authors has shown that, to date, no experimental studies have been conducted in the Kyrgyz Republic to study the features of the action of L-arginine in high altitude conditions, where special attention should be paid to the effectiveness of this amino acid in such clinically extremely severe conditions as injuries, burns, hunger, stress.

Keywords: cardiovascular diseases, L-arginine, nitric oxide, NO-synthase, atherosclerosis, blood vessels.

Актуальность.

Высокий уровень распространенности сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении нескольких десятилетий является актуальной проблемой современной медицины [1,2]. Осложнения сердечно-сосудистой патологии являются одной из глав

ных причин смертности [2]. Ежегодно более 17,5 миллионов человек умирает от сердечно-сосудистых осложнений, а в Кыргызстане эта цифра достигает более 18 тысяч человек [2]. Основным патофизиологическим механизмом развития атеросклероза является эндотелиальная дисфункция сосудов [3]. Повышение проницаемости компонентов плазмы,

в первую очередь липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на фоне дисфункции эндотелия сосудов приводит к их отложению в эндотелиальном пространстве, что и считается начальным проявлением атеросклероза [3,4]. Из-за широкой распространенности, высокого уровня осложнений и показателей летальности, профилактика сердечно - сосудистых заболеваний становится все более приоритетным направлением медицины. В последнее время в медицине интенсивно развивается метаболическое направление, целью которого является анализ нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистой патологии [4,56]. По полученным результатам ряда биохимических исследований, в развитии атеросклероза крайне необходима метаболическая коррекция в целях профилактики ранних осложнений [5,6]. Помимо базисной терапии, необходимо также оптимизировать энергообмен с целью повышения жизнеспособности для нормального метаболизма [6,7,8,9]. При этом в литературе отмечено недостаточное количество опубликованных исследований по изучению особенностей действия оксида азота в условиях высокогорья, где особое внимание следует обратить на эффективность этой аминокислоты в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы.

Цель исследования:

Обобщение и систематизация результатов биохимических исследований по изучению роли оксида азота при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Материалы и методы

Авторами были проанализированы результаты 35 исследований по изучению роли оксида азота при заболеваниях сердечно-сосудистой системы за последние 10 лет, опубликованных в международных базах данных, включая Scopus, Web of Science и РИНЦ. Из них 57% составили данные исследователей стран дальнего зарубежья, а 43% составили публикации авторов из стран дружества независимых государств.

Результаты и обсуждение

Необходимость аденозинтрифосфата (АТФ), как энергетического и «допинга» для сердца и сосудов, является неоспоримым фактом в настоящее время [1,3,6]. Улучшение энергетического метаболизма путем фармакологического воздействия определено понятием метаболической терапии в кардиологии [4,6].

При этом существуют два основных направления метаболической терапии: первый направлен на оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а второй на нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления

и антиоксидантной защитой [7].

Из-за распространенности и затрат, связанных с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика становится все более приоритетным направлением научных разработок [2,5,6,8]. Кроме того, существует ряд факторов риска, как гиперхолестеринемия и сахарный диабет, которые могут неблагоприятно влиять на эндотелий сосудов за счет апоптоза эндотелиоцитов и снижения синтеза оксида азота [6,7,9,10]. В последнее время в медицине интенсивно развивается метаболическое направление, целью которого является анализ нарушений клеточного метаболизма при сердечно-сосудистых патологиях [11,12].

Впервые 2-амино-5 гуанидиновая кислота в виде молекулы была выделена в 1886 году из проростков люпина [8,10]. Через 9 лет, в 1895 году ее обнаружил в составе белков млекопитающих исследователь Хедин [8]. Результаты проведенной серии экспериментов в конце прошлого столетия доказали влияние 2-амино-5 гуанидиновой кислоты к стимуляции выработки гормона роста [8,10].

L-аргинин содержится во многих растительных и животных белках, а некоторые простейшие белки клеточных ядер спермиев рыб — протамины — содержат около 80% аргинина. Молекулярная масса аргинина составляет 174,3 г/моль; эта аминокислота имеет основные свойства (изоэлектрическая точка при $pH = 10,76$) и образует бесцветные кристаллы, растворимые в воде. Рядом авторов доказана роль L-аргинина в качестве метаболита цикла мочевины, а также предшественника белков, орнитина, мочевины и креатинина [8,10].

L-аргинин является предшественником оксида азота, который образуется в процессе окислительной реакции, катализируемой группой ферментов NO-синтаз в присутствии НАДФН, кальмодулина и других кофакторов, образующих в совокупности L-аргинин-NO систему [10]. По механизму отрицательной обратной связи происходит регуляция активности NO-синтазы [11,12,13].

L-аргинин помимо образования оксида азота в организме принимает участие в регуляции внутриклеточного pH крови и влияет на деполаризацию мембран эндотелиальных клеток. Результаты ряда мировых исследователей доказали антиоксидантные свойства L-аргинина, а также снижение вязкости крови и регуляции метаболизма жиров и снижение уровня глюкозы при использовании аргинина [1,13].

Рядом авторов установлена связь между гиперлипидемией и снижением выработки оксида азота. Так, Rajapakse N.W. et al. в своем исследовании, опубликованном в 2016 году в журнале «Hypertension» доказал, что увеличение поступления L-аргинина предотвращает гипертензию, вызванную гиперлипидемией [12]. McRae M.P. доказал влияние

уровня оксида азота на релаксацию гладких мышц и снижение артериального давления (АД). Так, в группе пациентов с артериальной гипертензией было отмечено снижение систолического и диастолического АД от 2,2 до 5,4 мм. рт.ст. и от 2.7 до 3.1 мм.рт.ст. при приеме L-аргинина [13].

Результаты исследований более 600 тыс. пациентов показали, что при снижении систолического АД на 5 мм.рт.ст. риск развития инсульта уменьшается на 14%, а ишемической болезни сердца на 9% [14].

Исследование Sylvik D. et al. в 2005 году доказали улучшение эндотелиальную функцию и ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом [15].

При катаболических состояниях хирургического или травматического происхождения, при которых ускоряется рост и восстановление, L-аргинин может стать условно незаменимой аминокислотой.

В настоящее время проводится ряд исследований по влиянию L-аргинина при профилактике и лечении геронтологических заболеваний [16].

Исследования ряда авторов доказали защитные эффекты L-аргинина при повреждениях печени за счет расширения сосудов и ингибирования активности тромбоцитов и макрофагов [17,18,19].

Результаты клинического исследования доказали факт, что при лечении облитерирующих заболеваний артерий недельное применение донаторов оксида азота приводило к ингибированию аденозиндифосфорно индуцированной агрегации тромбоцитов с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом [18,19,20].

В проведенных экспериментальных исследованиях прием L-аргинина эффективно уменьшает количество белой жировой ткани у крыс с ожирением, а также у пациентов с ожирением и сопутствующим сахарным диабетом [8,15,16].

Аргинин влияет на ряд факторов риска атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и курение, т.к. улучшает функцию эндотелия у этих пациентов. При проведении экспериментов на модели у кролика с гиперхолестеринемией, L-аргинин восстанавливал холинергическую релаксацию в грудной аорте [10,20] и ингибировал накопление сосудистых моноцитов агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток миоинтимы [18,21].

Длительное лечение кроликов с гиперхолестеринемией L-аргинином улучшало эндотелиальную зависимую дилатацию и, по-видимому, обладало антиатерогенными свойствами у самцов, но не у самок животных. Более того, хронический пероральный прием L-аргинина может почти полностью устранить эндотелиальную дисфункцию в грудной аорте и в коронарных артериях [19,22].

В экспериментальной модели семейной гиперхолестеринемии у мышей с высоким уровнем ЛПНП в крови, L-аргинин предотвращал появление ксантомов и снижал частоту атеросклероза и уровень асимметричного диметиларгинина в плазме животных [19,21].

Опубликованные результаты мультицентрового смешанного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 792 пациентов с острым инфарктом миокарда показали уменьшение основных клинических проявлений при приеме L-аргинина (кардиоваскулярная смерть, повторный инфаркт, реанимация, отек легких, рецидивная ишемия миокарда наблюдалась у 24% пациентов, леченных L-аргинином, и у 27% пациентов – плацебо) [21].

Способность L-аргинина корректировать эндотелиальную дисфункцию сосудов обуславливает его включение в препарат для профилактики атеросклероза [20,22].

На основании проведенного анализа и обобщения имеющихся отечественных и зарубежных литературных данных можно заключить, что в Кыргызской Республике не проводились исследования по изучению особенностей действия L-аргинина в горных условиях, где особое внимание следует обратить на эффективность этой аминокислоты в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы.

Заключение

L-аргинин - полузаменимая аминокислота, участвующая в ряде метаболических путей в зависимости от типа клетки, являющаяся донатором оксида азота (NO), важной молекулы с несколькими физиологическими функциями.

L-аргинин, как предшественник оксида азота, оказывает положительное действие на регуляцию сосудистого тонуса и гемодинамики, является посредником в регуляции уровня липидов и белков. Доказана эффективность применения предшественников оксида азота в период развития ряда патологических состояний (например, эндотелиальной дисфункции).

Изучение литературных данных отечественных и зарубежных авторов показало, что до настоящего времени в Кыргызской Республике не проводились экспериментальные исследования по изучению особенностей действия L-аргинина в условиях высокогорья, где особое внимание следует обратить на эффективность этой аминокислоты в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыры жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J.* 2001;94(11):1112–7.
2. Комаревская Л., Зюсь О., Темиров А. Сравнительный анализ структуры госпитализаций пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями в разрезе регионов//Документ исследования политики. Всемирная организация здравоохранения. Бишкек. 2016. 47стр.[Komarevskaya L., Zyus' O., Temirov A. Sravnitel'nyj analiz struktury hospitalizacij pacientov s serdechno – sosudistymi zabolevaniyami v razreze regionov//Dokument issledovaniya politiki. Vsemirnaya organizaciya zdravoohraneniya. Bishkek. 2016. 47str.]
3. Marx N, Grant PJ. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease--the lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res.* 2007 Jun;4(2):82-3. doi: 10.3132/dvdr.2007.024. PMID: 17654440.
4. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J: Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183–98.
5. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, et al. : Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2007;21(4):297–306. 10.1038/sj.jhh.1002138.
6. Резван В.В., Васильева И.С. Роль метаболической терапии в современной кардиологии//Российский медицинский журнал. 2016;19:1276-1280.[Rezvan V.V., Vasil'eva I.S. Rol' metabolicheskoy terapii v sovremennoj kardiologii//Rossijskij medicinskij zhurnal. 2016;19:1276-1280.]
7. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний//Российский Медицинский Журнал. Кардиология. 2014;4:137-143. [Zhitnikova L. M. Metabolicheskaya terapiya, ili kardiocitoprotekciya kak neobhodimyj komponent kombinirovannoj terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij//Rossijskij Medicinskij Zhurnal. Kardiologiya. 2014;4:137-143.]
8. Hedin SG. 1895. Eine methode das lysin zu isolieren, nebst einigen Bemerkungen über das lysatinin. *Z. Physiol. Chem.* 21:297–305.
9. Щербак С.Г., Лисовец Д.Г., Терешин А.Е., Белокопытов И.Ю., Сарана А.М., Гутка В.О., Агафонов П.В. Вазотон. Применение L-аргинина в лечении внутренних заболеваний// Алтайвитамины. 2022.[SHCHerbak S.G., Lisovec D.G., Tereshin A.E., Belokopytov I.YU., Sarana A.M., Gutka V.O., Agafonov P.V. Vazoton. Primenenie L-arginina v lechenii vnutrennih zabolevanij// Altajvitaminy. 2022.] URL:<http://alvitradng.ru/en/usefull/vazoton-primenenie-l-arginina-v-lechenii-vnutrennikh-zabolevanij/>
10. Cooke JP, Andon NA, Girerd XJ, Hirsch AT, Creager MA. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):1057-62. doi: 10.1161/01.cir.83.3.1057. PMID: 1999009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1999009/>
11. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine — nitric oxide pathway // *New Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 2002–2012. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199312303292706>
12. Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to Obesity-Related Hypertension: Role of the L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *Hypertension.* 2016 May;67(5):813-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06778. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27021014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021014/>
13. McRae MP. Therapeutic Benefits of L-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2016 Sep;15(3):184-9. doi:10.1016/j.jcm.2016.06.002.Epub2016 Sep 10. PMID: 27660594;PMCID:PMC5021928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660594/>
14. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007 Mar 13;115(10):1285-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859. PMID: 17353456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17353456/>
15. Cylwik D, Mogielnicki A, Buczko W. L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacol Rep.* 2005 Jan-Feb;57(1):14-22. PMID: 15849373 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849373/>
16. Tan B, Li X, Yin Y, et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012; 17(6):2237-2246. Published 2012 Jun 1. doi:10.2741/4047 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422877/>
17. Popovic PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr.* 2007 Jun;137(6 Suppl 2):1681S-1686S. doi: 10.1093/jn/137.6.1681S. PMID: 17513447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513447/>
18. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2005 Feb;20(1):52-61. doi: 10.1177/011542650502000152. PMID: 16207646. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16207646/>
19. Zuchi C, Ambrosio G, Lüscher TF, Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function. *Cardiovasc Ther.* 2010 Aug;28(4):187-201. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00165.x. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20553294 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553294/>
20. Иманкулова А.С., Нурманбетов Д.Н., Белеков Ж.О., Акматов Н.Э., Султангазиев Р.А. Применение тивортин в комплексном лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы// Вестник КРСУ.2014;14(7):146-150. [Imankulova A.S., Nurmanbetov D.N., Belekov ZH.O., Akmatov N.E., Sultangaziev R.A. Primenenie tivortina v kompleksnom lechenii nejroishemicheskoy formy sindroma diabeticheskoy stopy// Vestnik KRSU.2014;14(7):146-150.] <http://vestnik.krsu.edu.kg/en/archive/73/3073>
21. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, Kawka-Urbaneck T, Drozdowska D, Gessek J, Laskowski H. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol Pol.* 2005 May;62(5):421-7.PMID:15928719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928719/>
22. Нурманбетов Д.Н., Иманкулова А.С., Исмаилов Ж.Т. Ассоциированная терапия при сахарном диабете, осложненном микро-и макроангиопатией// Вестник КРСУ.2013;13(4):148-153.[Nurmanbetov D.N., Imankulova A.S., Ismailov ZH.T. Associirovannaya terapiya pri saharanom diabete, oslozhnennom mikro-i makroangiopatiej// Vestnik KRSU.2013;13(4):148-153.]

Авторы:

Акынбекова Нуриза Болотовна, аспирант, преподаватель кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А. Дж. Джумалиева, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика;

Махмудова Жылдыз Акматовна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А. Дж. Джумалиева, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика;

Таалайбекова Мээрим Таалайбековна, аспирант, преподаватель кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А. Дж. Джумалиева, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика;

Мамышов Алмазбек Жумабекович, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической хирургии, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Authors:

Akynbekova Nuriza Bolotovna, postgraduate student, lecturer at the Department of Biochemis with a course in general and bioorganic chemistry named after A.J. Jumaliev, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Makhmudova Zhyldyz Akmatovna, Ph.D., associate professor, head of the Department of Biochemistry with a course in general and bioorganic chemistry named after A.J. Jumaliev, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Taalaibekova Meerim Taalibekovna, postgraduate student, teacher of the Department of Biochemistry with a course in general and bioorganic chemistry named after A.J. Jumaliev, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Mamyshov Almazbek Zhumabekovich, Ph.D., assistant of the Department of Propedeutic Surgery, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

Поступила в редакцию 10.03.2022

Принята к печати 14.04.2022

Received 10.03.2022

Accepted 14.04.2022