

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40>
УДК 616-085:547.495.9:546.172.6-31:577.125

Роль L-аргинина как донора оксида азота и перспективы его применения: обзор литературы

О.И. Маргиева¹, М.Т. Маргиева²

¹ Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), 362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России), 362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Аннотация

В статье обсуждаются исследования, проводимые в последнее время, которые посвящены эффективному и безопасному использованию аминокислоты L-аргинин в лечебных целях при различных патологиях. Установлена практическая значимость его применения в качестве источника оксида азота (NO). Показана физиологическая роль NO – основного сосудорасширяющего средства. Выявлено, что его дефицит является ключевым звеном развития эндотелиальной дисфункции. Проведен анализ современных исследований, подтверждающих эффективность включения в терапию L-аргинина как донора NO. Многочисленные данные показывают, что пероральное введение L-аргинина в физиологических пределах может принести пользу здоровью человека за счет увеличения синтеза NO и, следовательно, кровотока в тканях.

Ключевые слова:	L-аргинин; оксид азота; перекисное окисление липидов; эндотелиальная дисфункция.
Финансирование:	бюджетное.
Для цитирования:	Маргиева О.И., Маргиева М.Т. Роль L-аргинина и перспективы его применения: обзор литературы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):34–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40 .

The role of L-arginine as a donor of nitric oxide and the prospects for its use: the review

Olga I. Margieva¹, Milana T. Margieva²

¹ Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Institute of Biomedical Investigations the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences 47, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

² North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Abstract

The article discusses recent research on the effective and safe use of the amino acid L-arginine for medicinal purposes in various pathologies. The practical significance of using L-arginine as a source of nitric oxide is considered. The physiological role of nitric oxide, the main vasodilator, was shown, and its deficiency was found to be a key link in endothelial dysfunction. An analysis of modern studies confirming the effectiveness of L-arginine as a donor of nitric oxide was carried out. Ample evidence suggests that oral administration of L-arginine, within physiological limits, can benefit human health by increasing NO synthesis and hence tissue blood flow.

Keywords:	L-arginine; nitric oxide; lipid peroxidation; endothelial dysfunction.
Funding:	budgetary.
For citation:	Margieva O.I., Margieva M.T. The role of L-arginine as a donor of nitric oxide and the prospects for its use: the review. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):34–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-34-40 .

 Маргиева Ольга Ивановна, margievaolga@mail.ru.

Введение

Аминокислоты являются основным «строительным» компонентом белка. В настоящее время известно около 500 встречающихся в природе аминокислот, 20 из которых используются в генетическом коде. По способу синтеза они делятся на заменимые и незаменимые, но при этом имеют одинаково важное значение для организма. В данном обзоре будет рассмотрена условно незаменимая аминокислота L-аргинин с точки зрения источника сигнальной молекулы оксида азота (NO) и ее потенциального применения.

L-аргинин был впервые выделен Э. Шульце и Э. Штайгером в 1886 г., а в 1897 г. Э. Шульце и Э. Винтерштейн установили его структуру [1]. Среднесуточное его потребление для взрослого человека составляет от 3 до 6 г. Потребность живого организма в L-аргине восполняется за счет его эндогенного синтеза, а также с пищей. Аргинин является предшественником мочевины, орнитина и агматина, необходим для синтеза креатина, полиаминов, но основная роль L-аргинина в организме

человека заключается в том, что он является субстратом для синтеза NO.

L-аргинин из пищи всасывается в тонком кишечнике, затем транспортируется в печень. Большая его часть используется в орнитинном цикле, некоторое его количество является субстратом для производства NO. В нормальных физиологических условиях образование NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтазы (NOS), кофакторами которых являются никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), тетрагидробиоптерин (BH₄), флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН). Вторым продуктом реакции является L-цитруллин (рис. 1).

NO, будучи сигнальной молекулой, не нуждается в каналах и рецепторах, легко проникает через мембраны и выполняет свою функцию как в физиологических, так и в патологических процессах [1, 2]. Поскольку сигнальная молекула недолговечна, NO быстро окисляется до нитратов и нитритов. Именно поэтому его биологические эффекты определяются местом его образования.

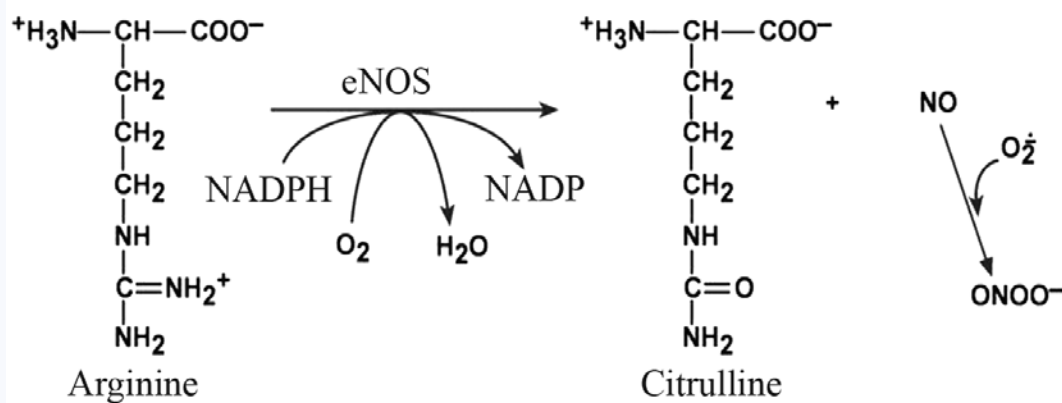


Рис. 1. Образование оксида азота из L-аргинина
Fig. 1. Formation of nitric oxide from L-arginine

Снижение продукции NO можно рассматривать как дефицит его наиболее важного компонента – L-аргинина [3–5].

NO продуцируется эндотелиальными клетками при участии его конститутивной синтазы, он регулирует тонус сосудов и является основным сосудорасширяющим средством. Дефицит NO приводит к эндотелиальной дисфункции, может активировать гуанилатциклазу в клетках-мишенях, что, в свою очередь, стимулирует внутриклеточное образование циклического гуанозинмонофосфата. Увеличивая его количество, NO снижает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах, что позволяет реализовать сосудорасширяющий, антиагрегантный, антикоагулянтный эффекты NO. Другими важными механизмами действия NO являются вазопротекция и нейромедиация. Вазопротекторная функция заключается в активации высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, ингибировании миграции активных лейкоцитов в стенку сосуда, адгезии моноцитов и тромбоцитов, снижении экспрессии генов воспаления в стенке сосуда. Кроме того, NO блокирует

агрегацию тромбоцитов, оказывая фибринолитическое действие.

NO и аминокислота L-аргинин всегда вызвали интерес ученых и изучались в ходе многочисленных научных исследований. В 1992 г. журнал «Science» назвал NO молекулой года. Шесть лет спустя американские ученые в области физиологии и медицины Ф. Мурад, Л.Дж. Игнарро и Р.Ф. Ферчготт получили Нобелевскую премию за открытие роли сигнальной молекулы NO и ее влияния на здоровье человека.

Цель настоящего обзора: анализ литературных данных последнего десятилетия о роли L-аргинина в синтезе NO и возможных путях его применения.

Материал и методы

Проведенный анализ с точки зрения достижения поставленной цели основан на изучении достаточного количества источников российской и зарубежной научной литературы, находящихся в базах данных Web of Science, Scopus, Pubmed и eLibrary, по ключевым словам: L-аргинин, перекисное окисление липидов, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Эндотелийпротективные эффекты L-аргинина

NO регулирует сосудистый тонус и кровоток в сосудистой системе. Высвобождаясь и ослабляя вазоконстрикцию, он оказывает влияние на адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, контролирует потребление кислорода митохондриями путем ингибирования оксидазы цитохрома C. Нарушение образования NO способствует развитию и прогрессированию патологических состояний.

В ходе рандомизированного исследования F.F. Lima и соавт. изучили влияние L-аргинина на постнагрузочную гипотензию у пациентов с гипертензией [6]. Было проведено два сеанса аэробных упражнений с однократной дозой 7 г L-аргинина (EX-LARG) или плацебо (EX-PLA), а также один сеанс с одним L-аргинином (L-ARG). Артериальное давление измеряли до и после физической нагрузки. Определяли концентрацию нитрита и малонового диальдегида. Авторы использовали однофакторный дисперсионный анализ для сравнения исходных условий и двухфакторный – для оценки возможных различий в ответах артериального давления между видами лечения. EX-LARG и EX-PLA показали одинаковое снижение среднего систолического артериального давления, а для диастолического компонента только L-ARG был способен стимулировать постнагрузочную гипотензию. Таким образом, было обнаружено, что однократное введение L-аргинина перед тренировкой улучшает постнагрузочную диастолическую гипотензию [6].

В исследованиях D. Khalaf и соавт., проведенных в клинических и экспериментальных условиях, показано, что неадекватное производство NO, основного сосудорасширяющего средства, может быть связано с повышенным артериальным давлением, а также вызвано недоступностью субстрата. Исследование эффектов перорального введения аминокислот L-аргинина (Arg) и L-цитруллина (Cit), которые являются потенциальными субстратами для эндотелиальной NOS (eNOS), показало эффективность терапии в снижении артериального давления за счет увеличения продукции NO. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральное введение L-аргинина снижает артериальное давление на 5,39/2,66 мм рт. ст., и этот эффект можно сравнить с изменениями в питании и физическими упражнениями. Авторы предполагают, что повышенные концентрации L-аргинина в плазме крови могут значительно увеличить эндогенную продукцию NO. Это явление известно как «парадокс L-аргинина» [7].

Влияние L-аргинина на сосудистую гемодинамику

Исследования, связанные с церебральным вазоспазмом, направленные на предотвращение осложнений после субарахноидального кровоизлияния, были проведены E. Aka и соавт. [8]. Было обнаружено, что NO влияет на мозговую кровоток и местную сосудистую гемодинамику. Рассматривая L-аргинин как субстрат синтеза NO, авторы на модели спазма сосудов бедренной артерии у крыс в эксперименте изучили эффективность лечения L-аргинином. Исследование показало, что применение L-аргинина уменьшало морфометрические изменения, такие как неравномерность эластической пластинки, разрушение эндотелиальных клеток, вакуолизацию и кровоизлияние, вызванное спазмом сосудов. На основании полученных результатов авторы рекомендуют терапию L-аргинином для профилактики и лечения церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния.

Воздействуя на синтез NO, можно повлиять на состояние сосудистого тонуса при шоке и кровоток в сосудах. Показано, что включение в инфузионную среду субстрата синтеза NO L-аргинина способствует нормализации не только системной гемодинамики, но и микроциркуляции при экспериментальном геморрагическом шоке. При этом отмечалось улучшение системной гемодинамики, восстановление значений скорости движения эритроцитов по капиллярам до исходных показателей, существенное снижение количества агрегатов клеток крови [9].

Влияние L-аргинина на липидный профиль

В последние годы в ряде клинических испытаний изучалось влияние L-аргинина на липидный профиль. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление L-аргинина в пищу может уменьшать ожирение, снижать кровяное давление, противостоять окислению и нормализовать эндотелиальную дисфункцию, что приведет к ремиссии диабета 2-го типа. Потенциальный молекулярный механизм может играть роль в модулировании гомеостаза глюкозы, стимуляции липолиза, поддержании уровня гормонов и улучшении резистентности к инсулину [10].

Известно, что L-аргинин содержится в продуктах как животного, так и растительного происхождения. В исследовании зарубежных ученых, в ходе которого изучалась взаимосвязь потребления L-аргинина с изменением липидов сыворотки крови и артериального давления, было показано, что повышенное потребление L-аргинина растительного происхождения оказывает защитное действие, тогда как L-аргинин животного происхождения может быть фактором риска развития гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний [11].

В метаанализе, проведенном A. Hadji и соавт. для выявления эффекта влияния добавок L-аргинина на липидный профиль и включавшем 12 исследований, была использована модель случайных эффектов и рассмотрено 12 исследований. Установлено, что добавки L-аргинина существенно не изменяли концентрацию общего холестерина, но привели к значительному снижению уровня триацилглицеринов в сыворотке крови. Несмотря на это, нет достаточных доказательств в поддержку его гиполипидемического эффекта [12]. Необходимо проведение дополнительных научных исследований, посвященных изучению влияния исключительно на пациентах с дислипидемией, чтобы сделать однозначные выводы об общих рекомендациях к его применению для улучшения липидного профиля.

Противоинфекционный и антиоксидантный эффекты L-аргинина

Данные многочисленных исследований показывают, что пероральное введение оптимальной дозы L-аргинина может принести пользу для здоровья за счет увеличения синтеза NO и кровотока в тканях. Установлено, что NO является сосудорасширяющим средством, нейротрансммитером, регулятором метаболизма питательных веществ и мощным средством против бактерий, грибов, паразитов и вирусов. Таким образом, добавка L-аргинина может повысить иммунитет, противоинфекционные и антиоксидантные реакции, фертильность, заживление ран, детоксикацию аммиака, усвоение питательных веществ, развитие мышечной массы и бурой жировой ткани, улучшить метаболические процессы [13, 14].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что перекисное окисление липидов и дисфункция эндотелия играют несомненную роль в возникновении, развитии и длительности COVID-19 [15–17].

R. Izzo и соавт. предположили, что добавка, включающая L-аргинин, улучшающий функцию эндотелия, и витамин С, снижающий процесс окисления, может оказать позитивное действие на длительность симптомов COVID [18]. Исследование проведено на 1390 пациентах, которые были разделены на две группы в соотношении 2 : 1: 1-я группа включала пациентов, получавших L-аргинин + витамин С, 2-я группа – пациентов, получавших поливитаминовую терапию. По окончании 30-дневного лечения было установлено, что пациенты 1-й группы имели более низкие баллы по сравнению с пациентами 2-й группы. Данное исследование доказывает, что применение L-аргинина в комплексе с витамином С ослабляет типичные симптомы заболевания и оказывает положительное влияние на длительность COVID-19.

Нефропротективный эффект L-аргинина

В литературе представлены результаты, подтверждающие защитное действие L-аргинина от нефротоксичности, вызванной введением 5-фторурацила (5-FU), у самцов белых крыс. 5-FU является мощным противоопухолевым средством, используемым для лечения различных злокачественных новообразований. В патогенезе нефротоксичности, вызванной 5-FU, важную роль играют развитие окислительного стресса, повреждение почек и апоптоз. Введение L-аргинина животным, получавшим 5-FU, приводило к значительному снижению уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, объема мочи, экскреции белка с мочой и соотношения массы тела почки / тела. L-аргинин способствовал уменьшению гломерулосклероза, дегенерации извитых канальцев и интерстициального фиброза у животных, эффективно ослаблял некоторые биохимические и гистологические изменения нефротоксичности 5-FU [19].

Применение L-аргинина при беременности

Исследование E.E. Camarena Pulido и соавт. было направлено на оценку эффективности L-аргинина для профилактики преэклампсии при беременности с высоким риском [20]. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование у пациенток с факторами высокого риска преэклампсии. Пациентки были разделены на две группы: пациентки 1-й группы принимали L-аргинин, пациентки 2-й группы – гомологированное плацебо. В группе плацебо было зарегистрировано большее число случаев преэклампсии (11/47) по сравнению с группой, принимавшей L-аргинин (3/49, $p = 0,01$). Вес детей при рождении был выше в группе, принимавшей L-аргинин, а также было меньше случаев преждевременных родов ($p = 0,03$). Результаты научных исследований подтверждают, что L-аргинин эффективен для профилактики преэклампсии [20].

Особое внимание исследователей уделяется и выявлению связи L-аргинина и метиларгининов с показателями результатов у женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Изучена регуляторная роль NO в период фолликулогенеза, созревания ооцитов, оплодотворения, эмбриогенеза, имплантации, плацентации, беременности и родов [21]. Рассмотрены и основные аспекты клеточного захвата L-аргинина через пере-

носчики катионных аминокислот, катаболизм аргинина синтазами NO в NO и L-цитруллин, аргиназой в орнитин и полиамины. Показана также важность ингибирования NOS метилированными аргининами и редокс-чувствительными элементами процесса образования NO. Система «L-аргинин – NO» играет решающую роль на всех этапах женской репродуктивной функции. Недостаточно низкая или чрезмерно высокая скорость его образования может иметь неблагоприятное влияние на исход ЭКО.

Применение L-аргинина при интоксикации тяжелыми металлами

Результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований С.Г. Дзугоева и соавт., показывают, что на фоне интоксикации хлоридом кобальта и никеля развивающийся окислительный стресс снижает функцию эндотелия по выработке оксида азота из-за снижения уровня экспрессии эндотелиальной NOS, дефицита индуктора фермента L-аргинина и нарушения биодоступности для фермента [22, 23] (рис. 2). Происходит изменение метаболизма NO, при этом развивается дисфункция эндотелия и нарушение функционального состояния внутренних органов.

Коррекция сосудистых осложнений L-аргонином, вызванных интоксикацией тяжелыми металлами, снижает интенсивность липопероксидации в эритроцитах, повышает активность супероксиддисмутазы и концентрацию стабильных метаболитов NO в эритроцитах. Вследствие этого происходит устранение несоответствия в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система», а L-аргинин положительно влияет на NO-продуцирующую функцию эндотелия. Таким образом, L-аргинин может быть использован для профилактики и коррекции нарушений в условиях воздействия тяжелых металлов у людей, работающих во вредных цехах металлургических предприятий [22, 23].

Влияние L-аргинина на гликемический профиль

Известны многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности L-аргинина в улучшении маркеров гликемического контроля [24, 25]. E. Yousefi Rad и соавт. провели метаанализ для оценки влияния L-аргинина на показатели гликемического контроля, отображающего колебания уровня глюкозы в крови, гемоглобина A1c (HbA1c) и инсулина в сыворотке крови [26]. Анализ данных показал, что комплексная терапия с L-аргонином может снизить уровень инсулина в сыворотке крови. Однако влияние L-аргинина на показатели оценки гомеостатической модели инсулинорезистентности (HOMA-IR) и на HbA1c было весьма незначительным. Результаты анализа также продемонстрировали, что L-аргинин в дозе $> 6,5$ г/сут при длительности приема $\leq 12,8$ нед. может понизить уровень инсулина в сыворотке крови даже в том случае, если пациенты не являются больными сахарным диабетом. Таким образом, данные проведенного исследования являются доказательством того, что терапия с L-аргонином позитивно влияет на гликемический профиль участников клинических испытаний.

В исследовании *in vitro*, проведенном E. Galluccio и соавт., была установлена защитная способность L-аргинина при эндотелиальной дисфункции, связанной с чрезмерным потреблением питательных веществ (перекармливанием) [27]. Раннее применение L-аргинина может предотвратить окислительный стресс и накопление конечных

продуктов гликирования, вызванное перекармливанием, путем действия на эндотелиальные клетки человека, посредством регуляции экспрессии гена STAB1/RAGE и

снижения избыточной активности аргиназы. Положительные эффекты действия L-аргинина сохраняются даже после прекращения лечения в нормальных условиях.

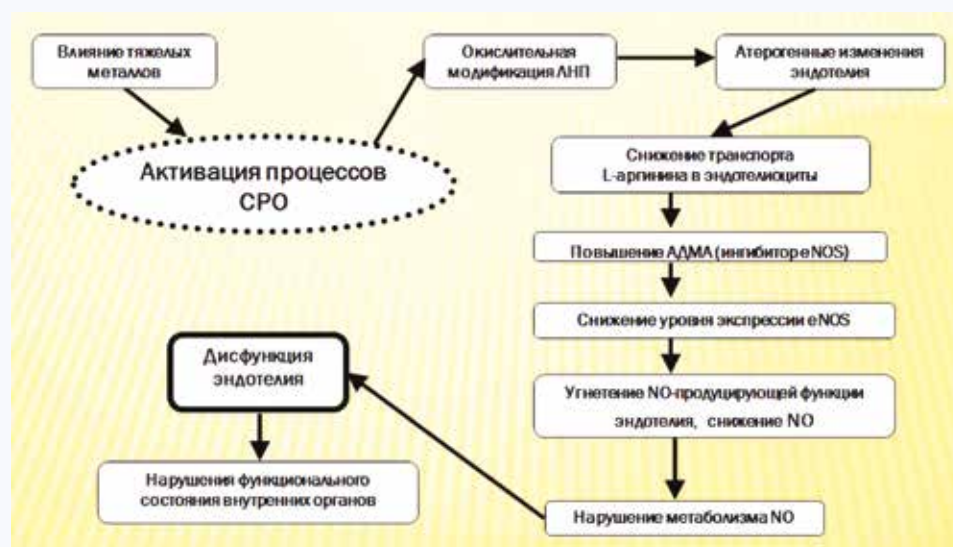


Рис. 2. Патогенетическая схема развития дисфункции эндотелия и патологии внутренних органов при интоксикации тяжелыми металлами
Fig. 2. Pathogenetic scheme for the development of endothelial dysfunction and pathology of internal organs during intoxication with heavy metals

Применение L-аргинина в травматологии

Исследования предыдущих лет показали, что образование NO из L-аргинина за счет улучшения местного кровоснабжения, добавления факторов роста и улучшения синтеза коллагена может способствовать улучшению заживления переломов [28–30]. Известно, что 10% пациентов с переломами сталкиваются с проблемой заживления и дальнейшим несрастанием переломов. Аминокислота, принимаемая перорально, нетоксична и является весьма недорогим средством, которое применяют в качестве вспомогательного компонента для заживления переломов. Систематический обзор исследований, проведенный A.F. Canintika и соавт., в котором изучалось использование пероральных добавок L-аргинина для заживления

переломов, заключался в анализе трех исследований на животных и в одном исследовании *in vitro* [31]. У животных, которым перорально давали L-аргинин, произошло усиление ангиогенеза, уменьшилась площадь дефекта, увеличилась активность остеобластов и остеокластов, а также скорость восстановления костей по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, пероральный прием L-аргинина можно рассматривать как потенциально новую терапию для заживления переломов, но при этом необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальной дозы для заживления переломов у людей.

Позитивные эффекты применения L-аргинина, описанные в данном обзоре, представлены в авторской схеме на рисунке 3.

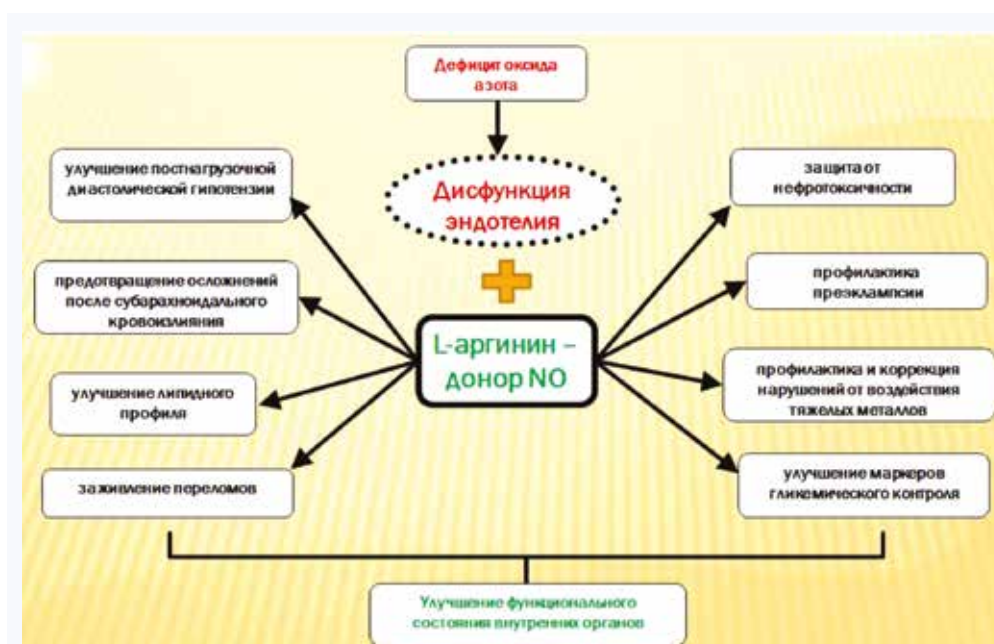


Рис. 3. Влияние L-аргинина на функциональное состояние организма при дефиците оксида азота
Fig. 3. The effect of L-arginine on the functional state of the body in case of nitric oxide deficiency

Закключение

Современные литературные данные указывают на важную роль аминокислоты L-аргинина, которая является предшественником сигнальной молекулы NO. NO регулирует тонус сосудов и является основным сосудорасширяющим средством, а его дефицит приводит к дисфункции эндотелия, так как из-за дефицита L-аргинина происходит снижение продукции NO. В последние годы стали известны новые результаты, подтверждающие положительный эффект L-аргинина. Данные литературы свидетельствуют о том, что его применение улучшает диастолическую постнагрузочную гипотензию, а также защитную способность при эндотелиальной дисфункции. Терапия L-аргиномом может применяться для профилактики и лечения церебрального вазоспазма

Литература / References

- Schulze E., Steiger E. *Ueber das Arginin. Zeitschrift für Physiologische Chemi.* 1887;11(1–2):43–65. DOI: 10.1515/bchm1.1887.11.1-2.43.
- Галагудза М.М., Бельский Ю.П., Бельская Н.В. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):13–20.
- Galagudza M.M., Belsky Yu.P., Belsky N.N. Inducible NO synthase as a pharmacological target of anti-inflammatory therapy: hope is not lost? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):13–20. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20.
- Щёкотова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. *Современные проблемы науки и образования.* [Сетевое издание]. 2012;(2). Shchyokotova A.P., Krivcov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskih E.B. Endothelial dysfunction and polymorphism of the endothelial nitrogen oxide synthase (NOS3) gene for chronic liver diseases. *Modern problems of science and education.* [Online publication]. 2012;(2). (In Russ.). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (18.12.2023).
- Rashid J., Kumar S.S., Job K.M., Liu X., Fike C.D., Sherwin C.M.T. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatr. Drugs.* 2020;22(3):279–293. DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5.
- Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Маргиева О.И., Отиев М.А., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С. Влияние L-аргинина и его воздействие с L-карнитином на метаболические и функциональные показатели дисфункции эндотелия в условиях интоксикации никеля хлоридом. *Астраханский медицинский журнал.* 2017;12(1):44–49.
- Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Margieva O.I., Otiev M.A., Tedtoeva A.I., Dzugkoeva F.S. Effect of L-arginine and its combination with L-carnitine on metabolic and functional characteristics of endothelial dysfunction under nickel chloride intoxication. *Astrakhan Medical Journal.* 2017;12(1):44–49.
- Lima F.F., Da Silva T.F., Neto M.M., Toscano L.T., Da Silva C.S.O., Silva A.S. Effect of L-arginine intake on exercise-induced hypotension. *Nutr. Hosp.* 2018;35(5):1195–1200. DOI: 10.20960/nh.1708.
- Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients.* 2019;11(7):1679. DOI: 10.3390/nu11071679.
- Akar E., Emon S.T., Uslu S., Orakdogan M., Somay H. Effect of L-arginine therapy on vasospasm: Experimental study in rats. *World Neurology.* 2019;132:e443–e446. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.119.
- Ремизова М.И., Гришина Г.В., Гербут К.А., Алексанян Л.Р., Рыбакова Л.П. Влияние регуляторов синтеза оксида азота на состояние оксидантно-антиоксидантной системы при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019;63(3):4–12.
- Remizova M.I., Grishina G.V., Gerbut K.A., Aleksanyan L.R., Rybakova L.P. The influence of regulators of nitric oxide synthesis on the state of the oxidant-antioxidant system during infusion therapy of hemorrhagic shock in an experiment. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2019;63(3):4–12. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.4-12.
- Hu S., Han M., Rezaei A., Li D., Wu G., Ma X. L-arginine modulates glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017;18(6):599–608. DOI: 10.2174/1389203717666160627074017.
- Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z., Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr. Metab. (Lond.).* 2016;13:23. DOI: 10.1186/s12986-016-0084-z.
- Hadi A., Arab A., Moradi S., Pantovic A., Clark C., Ghaedi E. The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition.* 2019;122(9):1021–1032. DOI: 10.1017/S0007114519001855.
- Wu G., Meininger C.J., McNeal C.J., Bazer F.W., Rhoads J.M. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1332:167–187. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
- Савостьяненко А.В. L-аргинин ускоряет заживление: новые исследования и данные новых исследований. *Травма.* 2018;19(1):27–33.
- Savustianenko A.V. L-arginine accelerates wound healing: new mechanisms and clinical trial data. *Trauma.* 2018;19(1):27–33. DOI: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.127299.
- Mininni S., Mussi C., Pelai G., Pennisi A., Santus P., Scarpelli F. et al. Combining L-arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN survey. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106360. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106360.
- Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
- Martín-Fernández M., Aller R., Heredia-Rodríguez M., Gómez-Sánchez E., Martínez-Paz P., Gonzalo-Benito H. et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021;48:102181. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102181.
- Izzo R., Trimarco V., Mone P., Aloè T., Capra Marzani M., Diana A. et al. Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol. Res.* 2022;183:106360. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106360.
- Badawoud M.H., Elshal E.B., Zaki A.I., Amin H.A. The possible protective effect of L-arginine against 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in male albino rats. *Folia Morphol. (Warsz).* 2017;76(4):608–619. DOI: 10.5603/FM.a2017.0037.
- Camarena Pulido E.E., García Benavides L., Panduro Barón J.G., Pascoe Gonzalez S., Madrigal Saray A.J., García Padilla F.E. et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens. Pregnancy.* 2016;35(2):217–225. DOI: 10.3109/10641955.2015.1137586.
- Bodis J., Farkas B., Nagy B., Kovacs K., Sulyok E. The role of L-Arginine-NO system in female reproduction: A narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14908. DOI: 10.3390/ijms232314908.
- Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Involvement of endothelial NO synthase expression regulators in the mechanisms of endothelial dysfunction development against the background of cobalt chloride and L-NAME exposure in experiment. *Nat. Volatiles & Essent. Oils.* 2029;(1):1–6. URL: <https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4225> (19.12.2023).
- Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Эффекты фабоматизола в условиях свинцовой интоксикации в

- эксперименте у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):216–222.
- Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):216–222. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222.
24. Karimi E., Hatami E., Ghavami A., Hadi A., Darand M., Askari G. Effects of L-arginine supplementation on biomarkers of glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Arch. Physiol. Biochem.* 2023;129(3):700–710. DOI: 10.1080/13813455.2020.1863991.
25. Mahar Y., Qamar A., Hidayat M., Salman S., Chaudhry S., Saeeduddin M.F. Effect of L-arginine and insulin on adrenal gland damaged by streptozotocin in albino rats. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2021;33(1):134–138.
26. Yousefi Rad E., Nazarian B., Saboori S., Falahi E., Hekmatdoost A. Effects of L-arginine supplementation on glycemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J. Integr. Med.* 2020;18(4):284–291. DOI: 10.1016/j.joim.2020.05.001.
27. Galluccio E., Spadoni S., Fontana B., Bosi E., Piatti P., Monti L.D. Long lasting protective effects of early L-arginine treatment on endothelium in an in vitro study. *Clin. Nutr.* 2021;40(4):1519–1529. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.040.
28. Karaytug K., Arzu U., Ergin O.N., Bilgili F., Unverengil G., Bayram S. et al. Effects of collagen- and arginine-fortified osteokine supplementation on fracture healing. *Cureus*. 2021;13(10):e19072. DOI: 10.7759/cureus.19072.
29. Meesters D.M., Wijnands K.A.P., van Eijk H.M.H., Hofman M., Hildebrand F., Verbruggen J.P.A.M. et al. Arginine availability in reamed intramedullary aspirate as predictor of outcome in nonunion healing. *Biomedicines*. 2022;10(10):2474. DOI: 10.3390/biomedicines10102474.
30. Meesters D.M., Wijnands K.A.P., Brink P.R.G., Poeze M. Malnutrition and fracture healing: Are specific deficiencies in amino acids important in nonunion development? *Nutrients*. 2018;10(11):1597. DOI: 10.3390/nu10111597.
31. Canintika A.F., Dilogu I.H., Putera G.U., Yafidy M. Oral L-arginine supplementation for fracture healing: a systematic review of preclinical studies. *Acta Orthop. Belg.* 2022;88(3):609–615. DOI: 10.52628/88.3.7541.

Информация о вкладе авторов

Маргиева О.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Маргиева М.Т. – сбор первичного литературного материала, написание первого варианта рукописи, редактирование, доработка и оформление рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Margieva O.I. – study concept and design, data analysis and interpretation.

Margieva M.T. – collection of primary literary material, writing the first version of the manuscript, editing, finalizing and designing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, Владикавказ, <http://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

E-mail: margievaolga@mail.ru.

Маргиева Милана Тамазиевна, студент, ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, Владикавказ.

E-mail: 555milana555@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, margievaolga@mail.ru.

Information about authors

Olga I. Margieva, Junior Research Scientist, Laboratory of Pathobiobiochemistry, Institute of Biochemistry Investigations, VSC RAS, Vladikavkaz, <http://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

E-mail: margievaolga@mail.ru

Milana T. Margieva, Student, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz.

E-mail: 555milana555@mail.ru

Olga I. Margieva, margievaolga@mail.ru

Поступила 18.08.2023;
рецензия получена 20.03.2024;
принята к публикации 26.03.2024.

Received 18.08.2023;
review received 20.03.2024;
accepted for publication 26.03.2024.