

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"
Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukrainian Research&Academy Network
(URAN)
Academic Resource Index Research Bib

Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials
Directory

KLINICHNA TA
EKSPERIMENTAL'NA
PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL
PATHOLOGY

На всі статті, опубліковані в журналі «Клінічна та експериментальна патологія»,
встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Т. XX, № 4 (78), 2021

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
С.С. Ткачук

Відповідальний секретар:
О.С. Хухліна

Секретар
Г.М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. Ілащук Т.О.
д. мед. н., проф. Сидорчук Л.П.
д. мед. н., проф. Колоскова О.К.

Редакційна колегія:

Булик Р.Є.
Власик Л.І.
Дейнека С.Є.
Денисенко О.І.
Іващук О.І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О.К.
Коновчук В.М.
Масікевич Ю.Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Цигикало О.В.
Сидорчук Л.П.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ
Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; lapagalina46@gmail.com

Офіційний web-сайт журналу: <http://cep.bsmu.edu.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.І. Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); проф. Е.М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. В.В. Братусь (Київ, Україна); проф. І.М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин (Чернівці, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А. Міхньов (Київ, Україна); чл.-кор. НАМН України, проф. М.Г. Проданчук (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, проф. О.Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С. Стойка (Львів, Україна); акад. НАМН, чл.-кор. НАН України, проф. М.Д. Тронько (Київ, Україна); проф. М.Р. Хара (Тернопіль, Україна); проф. В.В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В.О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В.О. Шумаков (Київ, Україна).

**Наказом Міністерства освіти і науки України від 11.07.2019 р., № 975
журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку
наукових фахових видань України, категорія Б**

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 25.11.2021 р.)

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка –
В.Г. Майданюка

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає
за собою право редагування

Наукове редагування – редакції

Передрук можливий за письмової згоди
редколегії

Редагування англійського тексту –
Г.М. Лапи

Коректор – І.В. Зінченко

Група технічно-інформаційного
забезпечення:
І.Б. Горбатюк
Л.І. Сидорчук
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2021

© Clinical and experimental pathology
(Clin. and experim. pathol.), 2021

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2021

КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦІЯ – ОБ’ЄКТИВІЗОВАНІ МОЖЛИВОСТІ ПРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

В.К. Тащук¹, Г.І. Хребтій¹, Т.С. Вовчок², М.О. Вінтоняк², В.В. Анфілофієва²

¹ – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² – Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – об’єктивізація результатів опублікованих клінічних досліджень впливу L-аргініну на перебіг кардіоваскулярних захворювань.

Висновки. Аналіз даних літератури підтверджує ефективність використання L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях, зокрема при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності, захворюваннях периферичних артерій. Корекція ендотеліальної дисфункції повинна бути рутинною і обов’язковою частиною терапевтичних та профілактичних програм при лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією. Практикуючому лікарю необхідно пам’ятати, що тільки стимулювати виснажений ендотелій малоефективно, вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати необхідні речовини.

Ключові слова:

L-аргінін, ендотеліальна дисфункція, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, № 4 (78). С. 129-136.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.18

E-mail:
vtashchuk@ukr.net

КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦИЯ – ОБЪЕКТИВИЗИРОВАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.К. Тащук, Г.И. Хребтій, Т.С. Вовчок, М.О. Вінтоняк, В.В. Анфілофієва

Цель работы – объективизация результатов опубликованных клинических исследований влияния L-аргинина на течение кардиоваскулярных заболеваний.

Выводы. Анализ данных литературы подтверждает эффективность использования L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях, в частности при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, заболеваниях периферических артерий. Коррекция эндотелиальной дисфункции должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Практикующему врачу необходимо помнить, что только стимулировать истощенный эндотелий малоэффективно, крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать необходимые вещества.

Ключевые слова:

L-аргинин, эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, № 4 (78). С. 129 - 136.

CARDIOCYTOPROTECTION – THE OBJECTIVATED POSSIBILITIES AT CARDIOVASCULAR DISEASES

V.K. Tashchuk, H.I. Hrebtii, T.S. Vovchok, M.O. Vintoniak, V.V. Anfilofieva

Purpose – to objectify the results of the published clinical studies of L-arginine effects on the course of cardiovascular diseases.

Conclusions. The results of the studies confirm the effectiveness of L-arginine in cardiovascular diseases, in particular in hypertension, coronary heart disease, heart failure, peripheral artery disease. Correction of endothelial dysfunction should be a routine and mandatory part of the therapeutic and prophylactic programs in the treatment of the patients with cardiovascular pathology. The practitioner must remember that only to stimulate depleted endothelium is ineffective, it is extremely important to provide a substrate from which the endothelium can synthesize the necessary substances.

Key words:

L-arginine, endothelial dysfunction, coronary heart disease, heart failure.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 4 (78). P. 129 - 136.

Вступ

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором

багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для синтази оксиду азоту (NOS) – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах [1]. Монооксид азоту –

сигнальна молекула, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як вазодилатація, передача нервових імпульсів та імунна відповідь. Корекція ендотеліальної дисфункції, розробка фармакологічних субстратів для збільшення ендотелій-залежної вазодилатації є перспективним напрямком у лікуванні більшості серцево-судинних захворювань. Аналіз літературних джерел демонструє активний науковий пошук методів впливу на функціональний стан ендотелію, результати досліджень є інноваційними та відкривають нові перспективи у лікуванні кардіологічних пацієнтів.

Мета роботи

Об'єктивізація результатів опублікованих клінічних досліджень впливу L-аргініну на перебіг кардіоваскулярних захворювань.

Основна частина

Плейотропна дія аргініну. Аргінін бере участь в ряді біологічних процесів, він є субстратом для ряду реакцій синтезу інших амінокислот, а також для двох ферментів – NOS і аргінази, які є основними для утворення NO і сечовини відповідно [1]. Відомо, що аргінін діє як субстрат для продукції NO ендотеліальними клітинами, у такий спосіб регулюючи судинний тонус і, в цілому, серцево-судинний гомеостаз [2]. NO синтезується з аргініну ферментом NOS в реакції, яка включає перенесення електронів від нікотинамід-аденін-динуклеотидин-дифосфату (NADPH) через флавінаденіндинуклеотид (FAD) і флавінмононуклеотид (FMN) в С-термінальному редуктазному домені [3], де субстрат аргінін окислюється до цитруліну і NO [4]. Встановлено, що аргінін також бере участь у проліферації Т-клітин та імунних відповідях організму, а також у синтезі креатину і колагену [5].

Існує три ізоформи NOS, дві з яких – ендотеліальна (eNOS) і нейрональна (nNOS) [6] – експресуються конститутивно, а третя, індукційна NOS (iNOS) [7], експресується у відповідь на цитокіни і пов'язана із запальною відповіддю [8]. Утворення NO відбувається у два етапи: на першому NOS гідрокслює аргінін до N^ω-гідрокси-аргініну (який залишається значною мірою пов'язаним з ферментом), на другому NOS окислює N^ω-гідрокси-аргінін до цитруліну і NO [9].

У нормальних умовах NOS каталізує перетворення електронів, отриманих з аргініну, O₂ і НАДФН, у NO і цитрулін. Проте при наявності патологічних станів, таких як атеросклероз і цукровий діабет (ЦД), функція NOS змінюється, і фермент каталізує відновлення O₂ до супероксиду (O₂⁻), явище, яке зазвичай називають «роз'єднанням NOS» [10]. Воно пов'язане з обмеженою біодоступністю тетрагідробіоптерину (BH₄, також відомого як сапроптерин) [11]. Передача електрона від BH₄ для утворення тимчасового радикала BH₄^{•+} необхідна для окислення аргініну до цитруліну, і пов'язаного з цим утворення комплексу двовалентного заліза-NO в каталітичному центрі гема NOS [12].

У циклі сечовини аргінін перетворюється аргіназою, металоферментом марганцю, на орнітин і сечовину; цей цикл має важливе значення не тільки для забезпечення екскреції сечовини, але і для виробництва бікарбонату, який відіграє вирішальну роль у підтримці кислотно-основного гомеостазу [13]. Аргіназа існує у двох різних лізоформах: аргіназа I і II, які мають ~ 60 % гомологічних послідовностей; аргіназа I є цитозольним ферментом, який в основному локалізований у печінці, тоді як аргіназа II – широко розповсюджений мітохондріальний фермент, який експресується в нирках, простаті, шлунково-кишковому тракті і судинному руслі [14].

Підвищена активність аргінази може призводити до зниження біодоступності аргініну для NOS, зменшуючи продукцію NO. Цей механізм лежить в основі порушення функцій ендотелію [15]. Зокрема, підвищена активність аргінази пов'язана з ендотеліальною дисфункцією (ЕД) в ряді експериментальних моделей артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу, ЦД і старіння [16].

Дисфункція ендотелію є основною причиною патологічних станів, що впливають на серцево-судинну систему, включаючи АГ, інсулінорезистентність і атеротромбоз [17]. До того ж, у квітні 2020 р. об'єктивізували концепцію впливу ЕД на системні прояви, які спостерігаються при коронавірусному захворюванні (COVID-19), викликаному тяжким гострим респіраторним синдромом, збудником якого є коронавірус-2 (SARS-CoV-2) [18]. Зміни функції ендотелію, що пов'язані з АГ, ЦД, тромбоемболією і нирковою недостатністю, по-різному проявлялися у пацієнтів із COVID-19 [19]. Цю точку зору підтвердили й інші дослідники [20].

Порушення синтезу NO вважається основною ознакою дисфункції ендотелію [21], однак кілька досліджень показують, що додавання аргініну здоровим людям не призводить до значного збільшення вироблення NO [22]. Наприклад, щоденний прийом аргініну протягом 1 тижня не вплинув на концентрацію в сироватці показників продукції NO у дванадцяти здорових людей [22]. В іншому дослідженні 20 здорових суб'єктів отримували щоденні добавки аргініну як у формі з уповільненим, так і з негайним вивільненням; незважаючи на значне збільшення концентрації аргініну в плазмі, що довело ефективність протоколу введення, автори не спостерігали значних відмінностей у виділенні нітрату з сечею [23].

Вагома причина відсутності значимих результатів у нормальних умовах полягає в тому, що синтез NO, імовірно, відбувається з ендогенного аргініну. Константа Міхаеліса-Ментен (Km) для NO-синтази знаходиться в мікромольному діапазоні, а саме 2,9 мкмоль/л, як продемонстрували Bredt з колегами [24]. Рівні аргініну в плазмі, виміряні у здорових людей, у 15-30 разів перевищують цю Km, у такий спосіб роблячи рівні субстрату необмеженим фактором ферментативної реакції, що призводить до продукції NO. Введення аргініну спортсменам

продемонструвало позитивний вплив, оскільки вазодилатація сприяла перфузії м'язів і доставці поживних речовин/кисню під час вправ, підвищуючи м'язову силу і відновлення [25]. У ряді досліджень отримані суперечливі результати: в одних випадках не було впливу добавок аргініну на працездатність м'язів, а в інших – відбувалось значне підвищення здатності виконувати вправи [26].

Явище, відоме як «аргініновий парадокс», базується на вищезазначених суперечностях і вказує на те, що на сьогодні відсутня достатня доказова база, що стосується альтернативних способів впливу аргініну на вироблення ендотеліального NO. «Аргініновий парадокс» пов'язаний із тим фактом, що різке надходження екзогенного аргініну все ж збільшує продукцію NO, незважаючи на те, що внутрішньоклітинні фізіологічні концентрації аргініну становлять кілька сотень мікромоль на літр, що перевищує K_m eNOS [27].

Один із механізмів, який може допомогти пояснити «аргініновий парадокс», пов'язаний із відкриттям асиметричного диметиларгініну (ADMA), ендогенного інгібітора NOS [28]. З огляду на його структуру, аналогічну аргініну, ADMA є прямим конкурентом стосовно зв'язування NOS. До того ж, і ADMA, і аргінін проникають у клітину через високоафінні Na^+ -незалежні транспортери основних амінокислот [29], і тому вони конкурують один з одним на цьому рівні. Оскільки ADMA конкурує з аргініном за NOS і клітинний транспорт, біодоступність NO залежить від балансу між ними [30]. Рівні ADMA в плазмі підвищуються при АГ, гіперхолестеринемії, ЦД і атеросклерозі [31]. Отже, незважаючи на високі рівні ендогенного аргініну, їх може бути недостатньо, щоб забезпечити насичення eNOS, співвідношення аргінін/ADMA знижується, що призводить до загального пригнічення продукції NO [32].

Співвідношення аргінін/ADMA вважається важливим показником біодоступності NO, а також підвищеного ризику утворення атеросклеротичних бляшок [33]. Дослідження показали, що це співвідношення демонструє більш істотний кореляційний зв'язок зі смертністю від усіх причин, порівняно з ADMA [33]. Також, хоч рівні ADMA в плазмі були значущим передвісником смертності від усіх причин у населення похилого віку, ефект зникав у суб'єктів із більш високими рівнями аргініну, а співвідношення аргінін/ADMA було важливим фактором ризику церебрального пошкодження, пов'язаного з мікроангіопатією у літніх людей [34].

Порушення утворення NO як механізм дисфункції ендотелію та вплив аргініну. Основні детермінанти серцево-судинного ризику, включаючи дисліпідемію, непереносимість глюкози, куріння, гіперхолестеринемію і старіння, мають прямий вплив на ендотелій. Вплив цих станів на судинне русло викликає ЕД, що спричиняє розвиток і прогресування клінічно значущих розладів, таких як АГ, атеросклероз і ЦД. Дослідження продемонстрували, що ендотелій судин відіграє ключову роль у фізіології і патофізіології серцево-Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 4 (78)

судинної системи [35].

Зниження доступності ендотеліального NO в судинному руслі може бути пов'язане зі зниженням синтезу NO або, з іншого боку, зі збільшенням продукції супероксидредуктази, яка інактивує NO [36]. Крім протидії оксидантному стресу, стимуляція синтезу NO є альтернативним і потенційно ефективним підходом до забезпечення додаткових субстратів для NO-синтази. Ендокринні механізми також можуть сприяти вазодилатації, ініційованої L-аргініном [37]. Дійсно, аргінін стимулює вивільнення як інсуліну, так і глюкагону з панкреатичних острівців Лангерганса. Цікаво, що внутрішньовенна інфузія L-аргініну викликає розширення судин і вивільнення інсуліну у здорових людей. Коли секреція інсуліну блокується одночасним введенням октреотиду, розширення судин не відбувається, тоді як розширення судин відновлюється при одночасному введенні інсуліну [38].

Результати досліджень продемонстрували, що ЕД розповсюджена серед літніх людей. Необхідно зазначити, що клінічні випробування, метою яких було вивчення впливу аргініну на ЕД, викликану старінням, дали суперечливі результати. Внутрішньовенна інфузія аргініну (1 г/хв протягом 30 хв) не впливала на вазодилатацію у здорових літніх людей [38]. З іншого боку, у проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні за участі 12 здорових літніх учасників (вік $73,8 \pm 2,7$ років) тривалий прийом аргініну (16 г/день протягом 2 тижнів) помітно підвищив рівні аргініну в плазмі ($114,9 \pm 11,6$ проти $57,4 \pm 5,0$ мкмоль/л) і значно збільшив ендотеліальнозалежну вазодилатацію [39].

L-аргінін при ішемічній хворобі серця (ІХС) і захворюванні периферичних артерій (ЗПА). Поряд зі збереженням ендотелій-залежної вазодилатації підвищена біодоступність NO знижує активацію прозапальних генів і експресію молекул ендотеліальної адгезії. Ці механізми впливають на розвиток атеросклерозу. Зокрема, доклінічні дослідження показали, що тривале введення аргініну мишам із заблокованим рецептором до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) значно уповільнює збільшення атеросклеротичних бляшок [40].

У плацебо-контрольованому дослідженні продемонстровано, що пероральне введення аргініну (21 г/день протягом 3 днів) значно поліпшило судинорозширювальну відповідь плечової артерії при ранній ІХС [41]. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене за участі 22 пацієнтів зі стабільною стенокардією, визначило, що введення аргініну збільшило толерантність до фізичного навантаження всього за 3 дні [42]. Продемонстровано, що лікування аргініном протягом 4 тижнів покращувало функцію ендотелію у пацієнтів з ІХС, помітно знижуючи окиснення ЛПНЩ [43]. Інше дослідження довело, що метод введення є основним фактором, що визначає ефективність прийому високих

доз аргініну: внутрішньоартеріальна інфузія, проте не пероральне введення, може поліпшити ендотеліальнозалежну вазодилатацію у пацієнтів зі стабільною стенокардією [44].

Терапевтичний ефект аргініну також досліджувався при серцевій недостатності (СН) та ішемії-реперфузії. Результати клінічного дослідження довели, що внутрішньоартеріальна інфузія аргініну була ефективною в нормалізації ендотелій-залежної вазодилатації, що визначалась у хворих із СН [45]. У схожому дослідженні, пероральний прийом аргініну (6 г два рази на день протягом 6 тижнів) підвищував толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із СН, що є визначальним фактором для повсякденної активності пацієнтів із хронічною СН [45]. Клінічне дослідження, проведене за участі 21 пацієнта з СН II-III класу (New York Heart Association, NYHA), показало, що покращення функції ендотелію після фізичних вправ пов'язане зі збільшенням вмісту аргініну [46].

Поліпшення периферичного кровообігу має вирішальне значення для пацієнтів із ЗПА, оскільки у тяжких випадках значне пошкодження тканин ніг може призвести до гангрені та ампутації. Внутрішньовенне введення аргініну пацієнтам із ЗПА покращувало кровотік у голітках і збільшувало відстань ходьби. Також внутрішньовенна інфузія аргініну (30 г за 60 хв) покращувала продукцію NO і кровотік у стегновій артерії у пацієнтів із ЗПА [47]. Пероральне вживання аргініну протягом 2 тижнів збільшувало відстань ходьби без болю, покращуючи якість життя пацієнтів із гіперхолестеринемією [48].

Висновки

Аналіз даних літератури підтверджує ефективність використання L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях, зокрема при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності, захворюваннях периферичних артерій. Корекція ендотеліальної дисфункції повинна бути рутинною і обов'язковою частиною терапевтичних та профілактичних програм при лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією. Практикуючому лікарю необхідно пам'ятати, що тільки стимулювати виснажений ендотелій малоефективно, вкрай важливо надати субстрат, з якого ендотелій може синтезувати необхідні речовини.

Список літератури

- Lopez MJ, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Essential Amino Acids* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021[cited 2022 Jan 27]. 398 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>
- Luiking YC, Ten Have GA, Wolfe RR, Deutz NEP. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 29];303(10):E1177-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517635/> doi: 10.1152/ajpendo.00284.2012
- Agapie T, Suseno S, Woodward JJ, Stoll S, Britt RD, Marletta MA. NO formation by a catalytically self-sufficient bacterial nitric oxide synthase from *Sorangium cellulosum*. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(38):16221-6. doi: 10.1073/pnas.0908443106
- Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):521-31. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00115-7
- Sax HC. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18(6):559-60. doi: 10.1177/0148607194018006559
- O'Dell TJ, Huang PL, Dawson TM, Dinerman JL, Snyder SH, Kandel ER, et al. Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. *Science*. 1994;265(5171):542-6. doi: 10.1126/science.7518615
- Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di Silvio M, Wang SC, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(8):3491-5. doi: 10.1073/pnas.90.8.3491
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J*. 2001;357(Pt 3):593-615. doi: 10.1042/0264-6021:3570593
- Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di Silvio M, Wang SC, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(8):3491-5. doi: 10.1073/pnas.90.8.3491
- Nagarkoti S, Sadaf S, Awasthi D, Chandra T, Jagavelu K, Kumar S, et al. L-Arginine and tetrahydrobiopterin supported nitric oxide production is crucial for the microbicidal activity of neutrophils. *Free Radic Res*. 2019;53(3):281-92. doi: 10.1080/10715762.2019.1566605
- Stuehr DJ, Kwon NS, Nathan CF, Grith OW, Feldman PL, Wiseman J. N omega-hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *J Biol Chem*. 1991;266(10):6259-63. doi: 10.1016/S0021-9258(18)38112-2
- Haussinger D, Gerok W, Sies H. The effect of urea synthesis on extracellular pH in isolated perfused rat liver. *Biochem J*. 1986;236(1):261-5. doi: 10.1042/bj2360261
- Pandey D, Romer L, Berkowitz DE. Arginase II: Atherogenesis beyond enzyme activity. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2(4):e000392. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828780/pdf/jah3-2-e000392.pdf> doi: 10.1161/jaha.113.000392
- Kim JH, Bugaj LJ, Oh YJ, Bivalacqua TJ, Ryoo S, Soucy KG, et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1249-57. doi: 10.1152/japplphysiol.91393.2008
- Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):1829-36. doi: 10.1152/ajpheart.00230.2009
- Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/circresaha.115.306301
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. Preprints. 2020:2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G, et al. COVID-19 and endothelial dysfunction: Clinical and experimental evidence. *Int J Cardiol*. 2021;326:1-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.03.038

- 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* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 29];9(5):1417. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290769/pdf/jcm-09-01417.pdf> doi: 10.3390/jcm9051417
20. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside. *Adv Ther*. 2020;37(7):3033-9. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7
 21. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
 22. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VMF. Acute L-Arginine supplementation does not increase nitric oxide production in healthy subjects. *Nutr Metab* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 27];9(1):54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489573/pdf/1743-7075-9-54.pdf> doi: 10.1186/1743-7075-9-54
 23. Schwedhelm R, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: Impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):51-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x
 24. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl.Acad.Sci. U S A*. 1990;87(2):682-5. doi: 10.1073/pnas.87.2.682
 25. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549-601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
 26. Alvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VMF, Gomes PSC. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med*. 2011;41(3):233-48. doi: 10.2165/11538590-000000000-00000
 27. Dioguardi FS. To give or not to give? Lessons from the arginine paradox. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(2):90-8. doi: 10.1159/000327777
 28. Bartnicki P, Kowalczyk M, Franczyk-Skora B, Baj Z, Rysz J. Evaluation of Endothelial (dys)Function, Left Ventricular Structure and Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(4):360-7. doi: 10.2174/1570161114666160112142403
 29. Strobel J, Muller Zolk O, Endress B, Konig J, Fromm MF, et al. Transport of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by cationic amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). *Amino Acids*. 2013;45(4):989-1002. doi: 10.1007/s00726-013-1556-3
 30. Wijnands KA, Hoeksema MA, Meesters DM, van den Akker NM, Molin DG, Briede JJ, et al. Arginase-1 deficiency regulates arginine concentrations and NOS2-mediated NO production during endotoxemia. *PLoS ONE* [Internet]. 2014[cited 2022 Jan 25];9(1):e86135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897658/pdf/pone.0086135.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0086135
 31. Abedini S, Meintzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;77(1):44-50. doi: 10.1038/ki.2009.382
 32. Sundar UM, Ugusman A, Chua HK, Latip J, Aminuddin A. Piper sarmentosum Promotes Endothelial Nitric Oxide Production by Reducing Asymmetric Dimethylarginine in Tumor Necrosis Factor- α -Induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 29];10:1033. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758593/pdf/fphar-10-01033.pdf> doi: 10.3389/fphar.2019.01033
 33. Notsu Y, Yano S, Shibata H, Nagai A, Nabika T. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):61-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.030
 34. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens*. 2009;22(3):257-62. doi: 10.1038/ajh.2008.346
 35. Santulli G. MicroRNAs Distinctively Regulate Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells: Functional Implications in Angiogenesis, Atherosclerosis, and In-Stent Restenosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;887:53-77. doi: 10.1007/978-3-319-22380-3_4
 36. Ogita H, Liao J. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*. 2004;11(2):123-32. doi: 10.1080/10623320490482664
 37. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Coppola L, Cozzolino D, et al. The vascular effects of L-Arginine in humans. The role of endogenous insulin. *J Clin Investig*. 1997;99(3):433-8. doi: 10.1172/JCI119177
 38. Gates PE, Boucher ML, Silver AE, Monahan KD, Seals D.R. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. *J Appl Physiol*. 2007;102(1):63-71. doi: 10.1152/jappphysiol.00660.2006
 39. Bode-Boger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Boger RH, Frolich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med*. 2003;8(2):77-81. doi: 10.1191/1358863x03vm474oa
 40. Blum A, Miller H, Blum A, Miller H. The effects of L-arginine on atherosclerosis and heart disease. *Int J Cardiovasc Intervent*. 1999;2(2):97-100. doi: 10.1080/acc.2.2.97.100
 41. Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(2):261-9. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06044-3
 42. Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80(3):331-3. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00354-8
 43. Yin WH, Chen JW, Tsai C, Chiang MC, Young MS, Lin SJ. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin Nutr*. 2005;24(6):988-97. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003
 44. Walker HA, McGing E, Fisher I, Boger RH, Bode-Boger SM, Jackson G, et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: Lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):499-505. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01380-8
 45. Padilla F, Garcia-Dorado D, Agullo L, Inverte J, Paniagua A, Mirabet S, et al. L-Arginine administration prevents reperfusion-induced cardiomyocyte hypercontracture and reduces infarct size in the pig. *Cardiovasc Res*. 2000;46(3):412-20. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00048-1
 46. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci*. 2005;109(6):523-30. doi: 10.1042/cs20050171

47. Maxwell AJ, Cooke JP. Cardiovascular effects of L-arginine. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7(1):63-70. doi: 10.1097/00041552-199801000-00011
48. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med.* 2000;5(1):11-9. doi: 10.1177/1358836x0000500103
- References**
1. Lopez MJ, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Essential Amino Acids* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021[cited 2022 Jan 27]. 398 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>
 2. Luiking YC, Ten Have GA, Wolfe RR, Deutz NEP. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 29];303(10):E1177-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517635/> doi: 10.1152/ajpendo.00284.2012
 3. Agapie T, Suseno S, Woodward JJ, Stoll S, Britt, RD, Marletta MA. NO formation by a catalytically self-sufficient bacterial nitric oxide synthase from *Sorangium cellulosum*. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(38):16221-6. doi: 10.1073/pnas.0908443106
 4. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res.* 1999;43(3):521-31. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00115-7
 5. Sax HC. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18(6):559-60. doi: 10.1177/0148607194018006559
 6. O'Dell TJ, Huang PL, Dawson TM, Dinerman JL, Snyder SH, Kandel ER, et al. Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. *Science.* 1994;265(5171):542-6. doi: 10.1126/science.7518615
 7. Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di Silvio M, Wang SC, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(8):3491-5. doi: 10.1073/pnas.90.8.3491
 8. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
 9. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001;357(Pt 3):593-615. doi: 10.1042/0264-6021:3570593
 10. Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di Silvio M, Wang SC, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(8):3491-5. doi: 10.1073/pnas.90.8.3491
 11. Nagarkoti S, Sadaf S, Awasthi D, Chandra T, Jagavelu K, Kumar S, et al. L-Arginine and tetrahydrobiopterin supported nitric oxide production is crucial for the microbicidal activity of neutrophils. *Free Radic Res.* 2019;53(3):281-92. doi: 10.1080/10715762.2019.1566605
 12. Stuehr DJ, Kwon NS, Nathan CF, Grith OW, Feldman PL, Wiseman J. N omega-hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *J Biol Chem.* 1991;266(10):6259-63. doi: 10.1016/S0021-9258(18)38112-2
 13. Haussinger D, Gerok W, Sies H. The effect of urea synthesis on extracellular pH in isolated perfused rat liver. *Biochem J.* 1986;236(1):261-5. doi: 10.1042/bj2360261
 14. Pandey D, Romer L, Berkowitz DE. Arginase II: Atherogenesis beyond enzyme activity. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013[cited 2022 Jan 25];2(4):e000392. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828780/pdf/jah3-2-e000392.pdf> doi: 10.1161/jaha.113.000392
 15. Kim JH, Bugaj LJ, Oh YJ, Bivalacqua TJ, Ryoo S, Soucy KG, et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1249-57. doi: 10.1152/japplphysiol.91393.2008
 16. Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):1829-36. doi: 10.1152/ajpheart.00230.2009
 17. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/circresaha.115.306301
 18. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. Preprints. 2020:2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1
 19. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, 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* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 29];9(5):1417. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290769/pdf/jcm-09-01417.pdf> doi: 10.3390/jcm9051417
 20. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional Coagulation in COVID-19: From Cell to Bedside. *Adv Ther.* 2020;37(7):3033-9. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7
 21. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
 22. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VMF. Acute L-Arginine supplementation does not increase nitric oxide production in healthy subjects. *Nutr Metab* [Internet]. 2012[cited 2022 Jan 27];9(1):54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489573/pdf/1743-7075-9-54.pdf> doi: 10.1186/1743-7075-9-54
 23. Schwedhelm R, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: Impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(1):51-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x
 24. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl.Acad.Sci. U S A.* 1990;87(2):682-5. doi: 10.1073/pnas.87.2.682
 25. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.* 2015;95(2):549-601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
 26. Alvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VMF, Gomes PSC. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med.* 2011;41(3):233-48. doi: 10.2165/11538590-000000000-00000
 27. Dioguardi FS. To give or not to give? Lessons from the arginine paradox. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4(2):90-8. doi: 10.1159/000327777
 28. Bartnicki P, Kowalczyk M, Franczyk-Skora B, Baj Z, Rysz J. Evaluation of Endothelial (dys)Function, Left Ventricular Structure and Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(4):360-7. doi: 10.2174/1570161114666160112142403
 29. Strobel J, Muller Zolk O, Endress B, Konig J, Fromm MF, et al. Transport of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by cationic

- amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). *Amino Acids*. 2013;45(4):989-1002. doi: 10.1007/s00726-013-1556-3
30. Wijnands KA, Hoeksema MA, Meesters DM, van den Akker NM, Molin DG, Briede JJ, et al. Arginase-1 deficiency regulates arginine concentrations and NOS2-mediated NO production during endotoxemia. *PLoS ONE* [Internet]. 2014[cited 2022 Jan 25];9(1):e86135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897658/pdf/pone.0086135.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0086135
 31. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;77(1):44-50. doi: 10.1038/ki.2009.382
 32. Sundar UM, Ugusman A, Chua HK, Latip J, Aminuddin A. Piper sarmentosum Promotes Endothelial Nitric Oxide Production by Reducing Asymmetric Dimethylarginine in Tumor Necrosis Factor- α -Induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 29];10:1033. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758593/pdf/fphar-10-01033.pdf> doi: 10.3389/fphar.2019.01033
 33. Notsu Y, Yano S, Shibata H, Nagai A, Nabika T. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):61-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.030
 34. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens*. 2009;22(3):257-62. doi: 10.1038/ajh.2008.346
 35. Santulli G. MicroRNAs Distinctively Regulate Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells: Functional Implications in Angiogenesis, Atherosclerosis, and In-Stent Restenosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;887:53-77. doi: 10.1007/978-3-319-22380-3_4
 36. Ogita H, Liao J. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*. 2004;11(2):123-32. doi: 10.1080/10623320490482664
 37. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Coppola L, Cozzolino D, et al. The vascular effects of L-Arginine in humans. The role of endogenous insulin. *J Clin Investig*. 1997;99(3):433-8. doi: 10.1172/JCI119177
 38. Gates PE, Boucher ML, Silver AE, Monahan KD, Seals D.R. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. *J Appl Physiol*. 2007;102(1):63-71. doi: 10.1152/jappphysiol.00660.2006
 39. Bode-Boger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Boger RH, Frolich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med*. 2003;8(2):77-81. doi: 10.1191/1358863x03vm474oa
 40. Blum A, Miller H, Blum A, Miller H. The effects of L-arginine on atherosclerosis and heart disease. *Int J Cardiovasc Intervent*. 1999;2(2):97-100. doi: 10.1080/acc.2.2.97.100
 41. Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(2):261-9. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06044-3
 42. Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80(3):331-3. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00354-8
 43. Yin WH, Chen JW, Tsai C, Chiang MC, Young MS, Lin SJ. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin Nutr*. 2005;24(6):988-97. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003
 44. Walker HA, McGing E, Fisher I, Boger RH, Bode-Boger SM, Jackson G, et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: Lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):499-505. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01380-8
 45. Padilla F, Garcia-Dorado D, Agullo L, Insete J, Paniagua A, Mirabet S, et al. L-Arginine administration prevents reperfusion-induced cardiomyocyte hypercontracture and reduces infarct size in the pig. *Cardiovasc Res*. 2000;46(3):412-20. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00048-1
 46. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci*. 2005;109(6):523-30. doi: 10.1042/cs20050171
 47. Maxwell AJ, Cooke JP. Cardiovascular effects of L-arginine. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(1):63-70. doi: 10.1097/00041552-199801000-00011
 48. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med*. 2000;5(1):11-9. doi: 10.1177/1358863x0000500103

Інформація про авторів:

Ташук В.К. – д.мед.н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Хребтій Г.І. – к.мед.н., доц. кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Вовчок Т.С. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Вінтоняк М.О. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Анфілофієва В.В. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ташук В.К. – д.мед.н., профессор, зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Хребтій Г.І. – к.мед.н., доц. кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Вовчок Т.С. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Винтоняк М.О. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.
Анфилофиева В.В. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Tashchuk V.K. – Professor, Doctor of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khrebtii H.I. – Doctor of Philosophy, associate professor of Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Vovchok T.S. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Vintoniak M.O. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Anfilofieva V.V. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2021 р.

Рецензент – проф. Плацук Т.О.

© В.К. Тащук, Г.І. Хребтій, Т.С. Вовчок, М.О. Вінтоняк, В.В. Анфілофієва, 2021

