

УДК: 616.8-009.7

Нейропротекторные свойства аргинина: доказательность 2016 года

Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме

Системное или пероральное введение аргинина улучшает функцию сердечно-сосудистой системы и уменьшает ишемию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, снижает артериальное давление у больных гипертонической болезнью и у больных с нормальной или недостаточной функцией почек. Хотя концентрация аргинина в плазме крови не изменяется при гиперхолестеринемии, пероральное или внутривенное введение аргинина может значительно снизить эндотелиальную дисфункцию у пациентов с гиперхолестеринемией и у курильщиков. Основное действие аргинина объясняется его ролью в качестве предшественника синтеза оксида азота. L-аргинин влияет на патофизиологические механизмы, которые способствуют прогрессированию атеросклероза. L-аргинин можно считать интегративной частью мультимодального подхода к борьбе с острой сосудистой патологией головного мозга, развитием эксайтотоксичности и ишемическим повреждением головного мозга. Нейрозащитные свойства L-аргинина позволяют предположить, что они могут иметь потенциал в качестве нейропротекторной терапии для пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: нейропротекторы, инсульт, лечение, аргинин, Валаргин.

Фармацевтические препараты, обладающие низкой растворимостью, стали одним из основных вопросов, обсуждаемых сегодня среди ученых всего мира. Более 70% используемых лекарственных препаратов и 40% новых фармакологических соединений являются плохо растворимыми или нерастворимыми в воде [1, 2,3]. Например, аторвастатины являются гиполлипидемическими средствами, которые широко используются в лечении гиперхолестеринемии, имеют очень хорошую проницаемость в кишечнике, но плохую биодоступность из-за низкой растворимости в воде, кристаллической природы и

подверженности метаболизму в печени [4]. Существуют различные подходы усиления растворимости аторвастатина, которые включают твердую дисперсию [5, 6,7], уменьшение размеров [8], или использование, например, активирующих веществ [9]. Одним из таких является аргинин - аминокислота, которая играет важную роль в метаболических процессах организма человека [10]. Доказано положительное влияние аргинина на гипертонию [11, 12] репродуктивную физиологию [13], мышечную силу и массу тела [14], почечную и иммунную функции [15, 16].

Использование аргинина, как эффективного стимулятора для водных нерастворимых соединений доказано при взаимодействии п электрон-катиона [17, 18]. Важные данные получены при рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), где при различной температуре показано усиление молекулярных взаимодействий, происходящих в бинарной смеси. Кроме того, эта информация способствует лучшему пониманию взаимодействия каждого из компонентов в бинарной смеси.

L-аргинин классифицируется, как незаменимая аминокислота, которая преобразуется в аргиназу L-орнитин, предшественник полиаминов и мочевины, играющую важную роль в цикле мочевины. Аргинин служит предшественником креатинина, который участвует в энергетическом обмене мышечной и нервной системы для синтеза белков. Через его способность увеличивать секрецию гормона роста происходит влияние на иммунную систему. В зависимости от состояния организма и стадии развития патологического процесса, нормальная концентрация аргинина в плазме крови находится в пределах от 95 до 250 мкмоль/л [20].

Системное или пероральное введение аргинина улучшает функцию сердечно-сосудистой системы (ССС) и уменьшает ишемию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, снижает артериальное давление у больных гипертонической болезнью и у больных с нормальной или недостаточной функцией почек. Хотя концентрация аргинина в плазме крови не изменяется при гиперхолестеринемии, пероральное или внутривенное введение аргинина может значительно снизить эндотелиаль-

ную дисфункцию у пациентов с гиперхолестеринемией и у курильщиков. Основное действие аргинина объясняется его ролью в качестве предшественника синтеза оксида азота (NO). Снижение концентрации L-аргинина в плазме крови приводит к инактивации NO и супероксида анионов (O₂⁻). Реакции O₂⁻, NO и их реакции с последующим образованием пероксинитритов имеют решающее значение в прогрессировании атеросклеротического процесса и характеризуется вазорелаксацией [20].

В ряде РКИ, длительное введение L-аргинина улучшает клиническую динамику при сердечно-сосудистых заболеваниях. Недостаток образования NO в ССС является важным патогенетическим фактором в развитии сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, и диабетическая ангиопатия [21].

Какие дополнительные эффекты действия характерны для L-аргинина?

Высокие дозы L-аргинина стимулируют секрецию гормона роста через гипофиз [22]. Одна доза L-аргинина (30 г вводят внутривенно в течение 30 минут) вызывает вазодилатацию [23,24,25]. Эта вазодилатация наблюдается сразу после начала инфузии у здоровых людей [23], больных артериальной гипертензией [24] и у пациентов с ишемической болезнью сердца, но не наблюдается у пациентов с первичной легочной гипертензией [24]. L-аргинин-индуцированная вазодилатация связана с увеличением высвобождения NO метаболитов, нитритов и нитратов.

В зависимости от различных доз и способов введения, которые были использованы в различных исследованиях, был сделан вывод, что эффекты L-аргинина и основные механизмы варьируют в зависимости от диапазона их концентрации в плазме. Выраженный сосудорасширяющий эффект был показан только в исследованиях, в которых L-аргинин вводили парентерально (внутривенно или внутриартериально) [21]. Эти данные не объясняют, как L-аргинин модулирует NO-зависимые биологические эффекты в диапазоне разных концентраций в плазме, но дают объяснение эффективности перорального использования L-аргинина в различных популяциях пациентов. Почему L-аргинин стал широко использоваться при коморбидной патологии?

Коморбидность неврологических больных с учетом кардиологической патологии

Первое клиническое применение L-аргинина при попытке улучшить сосудистую функцию у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями было опубликовано в 1991 году Drexler H. [27]. L-аргинин использовали у пациентов с ишемической болезнью сердца во время катетеризации сердца, где измеряли реакцию коронарного кровотока к ацетилхолину до и после L-аргинина. Эти исследователи показали,

что L - аргинин усиливает реакцию кровотока к ацетилхолину при ишемической болезни сердца, но не в группе плацебо. С тех пор было много РКИ, доказывающих эффективность L-аргинина у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В работе Ceremuzynski L. [28] сообщили о значительном улучшении переносимости физической нагрузки у 22 больных с ишемической болезнью сердца, получавших пероральный L-аргинин, 6 г/сутки, в течение 3 дней в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [28]. В исследовании Bednarz B. [29] были подтверждены эти выводы в практически идентичном исследовании, где 25 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца проходили анализ исследований при физических нагрузках до и после 3 дней перорального использования L-аргинина (6 г/сутки). L-аргинин значительно улучшил продолжительность нагрузки, но не влиял на QT депрессию сегмента на ЭКГ. В другом исследовании [30] доказано, что 21 пациент со стабильной сердечной недостаточностью показали достоверно лучший результат при сравнении 9 г/сутки L-аргинина по сравнению с плацебо в течение 7 дней. Это исследование подтвердило значительное улучшение времени продолжительности нагрузки при пероральном применении L-аргинина, по сравнению с плацебо.

В одном из исследований [31], где 792 пациента с ишемической болезнью сердца были госпитализированы в течение 24 часов после начала острого инфаркта миокарда и включены РКИ, более 85% больных, получавших тромболитическую терапию для острого инфаркта миокарда, были рандомизированы для получения перорально L-аргинина (3 г 3 раза в сутки) или плацебо в течение 1 месяца. Конечная клиническая точка (смерть от сердечно-сосудистой патологии, повторный инфаркт, рецидивирующая ишемия миокарда, реанимация или шок, отек легких) существенно не отличались между 2 группами, но была положительная динамика в пользу L-аргинина (ОР 0,63, 95% ДИ 0.39-1.02, p=0,06). Конечная точка была значительно снижена при приеме L-аргинина в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией (19 против 31 события, p<0,05), а также снижение частоты событий клинической конечной точки.

Профилактика цереброваскулярных заболеваний при использовании L-аргинина

В настоящее время имеющиеся данные указывают на то, что пероральный L-аргинин может повлиять на эндотелий-опосредованные функции сосудов, такие как повышенная вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов, а также снижение эндотелиальной адгезии моноцитов. Эти эффекты возникают, когда концентрация L-аргинина в плазме повышена незначительно по сравнению с физиологическим диапазоном [32].

L-аргинина влияет на патофизиологические механизмы, которые способствуют прогрессированию атеросклероза. Такие патологические механизмы зависят от перорального L-аргинина на относительно ранних стадиях заболевания, когда функциональные изменения все еще обратимы, в то время как структурные атеросклеротические изменения сосудистой стенки менее чувствительны. Поэтому L-аргинина может использоваться в профилактике сосудистых заболеваний, но не в качестве терапии для регресса выраженного атеросклероза [33].

Защитная роль L-аргинина при развитии церебральной ишемии и эксайтотоксичности [34].

После начала ишемического повреждения головного мозга развивается широкий спектр патофизиологических факторов, который включает, но не ограничивает развитие эксайтотоксичности, воспаления, повреждения свободными радикалами и гибель клеток [34]. Эксайтотоксичность и генерирование свободных радикалов рассматриваются как ранние проявления инсульта [35]. После начала ишемии возникает падение рН, истощение АТФ, а затем нарушение Na^+/K^+ насоса, что приводит к деполяризации мембраны. Это приводит к быстрому накоплению внутриклеточного глутамата и токсическому состоянию для которого характерно последующее увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} . Таким образом, повышение внутриклеточного Ca^{2+} в результате активации рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA) активирует Ca^{2+} -зависимый оксид азота (NO) и синтазу (NOS) [36, 37].

Сегодня доказана необходимость изучения эндогенных внутриклеточных процессов, которые могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней или агентов в минимизации/профилактике ишемического повреждения головного мозга и эксайтотоксичности. Доказано, что аргинин играет важную роль в модуляции NO и NOS, считается мощным вазопротектором, который регулирует сосудистый тонус и контролирует целостность сосудов [38]. NOS - изоформы, аргинин и NO были эффективны при разработке методов лечения, чтобы модулировать реакцию организма на церебральное ишемическое повреждение. Нарушенное функционирование кровеносных сосудов нуждается в потребности L-аргинина в качестве субстрата для NOS, иначе возрастает NO концентрация, что приводит к дополнительному повреждению головного мозга. Стимулирование синтеза NO, который затем взаимодействует с надпероксидом и участвует в образовании высокотоксичного пероксинитрита [39, 40] при определенных условиях (старение, диабет, гипертония и атеросклероз) приводит к повышающей регуляции дисбаланса аргинин/NOS и способствует дисфункции эндотелия [41, 42]. На модели развития острой эксайтотоксичности определили, является ли ишемическая модель потенциальным предиктором эксайтотоксичности и окислительно-

го стресса. Глутамат и NMDA являются жизненно важными для нормального функционирования синапсов и физиологических процессов [34]. Тем не менее, фармакологическая гиперактивация этих рецепторов токсинами приводит к гиперактивности, что, в свою очередь, приводит к патологическому состоянию, известному как эксайтотоксичность, которая проявляется на ранних стадиях проявлений развития инсульта [43 - 48]. Повышенный уровень Ca^{2+} при эксайтотоксичности активирует NOS и приводит к образованию NO и развитию окислительного стресса. Кроме того, было высказано предположение, что NO стимулирует токсичность глутамата [49]. Таким образом, L-аргинин можно считать интегративной частью мультимодального подхода к борьбе с острой сосудистой патологией головного мозга, развитием эксайтотоксичности и ишемическим повреждением головного мозга [34].

Возможно ли использование L-аргинина в остром периоде ишемического инсульта?

В настоящее время наиболее эффективным лечением является восстановление мозгового кровотока с помощью тромболизиса или тромбэктомии [50,52,53]. Однако, в настоящее время терапевтическое окно для тромболизиса настолько узкое, что большинство пациентов, перенесших инсульт, не могут получать лечение. Кроме того, есть риск развития внутричерепного кровоизлияния, как осложнения [54]. Однако, совершенно очевидно, что существует острая необходимость в новых, более широко используемых нейропротекторах, которые могут быть применены к пациентам с инсультом. Кроме того, любое лечение, которое может улучшить безопасность, терапевтическое окно и нейропротекторные результаты имеют большое клиническое значение. L-аргинин обладает мощными нейропротекторными свойствами на моделях травмы, которые имитируют инсульт [55,56,57]. Нейропротекторная активность усиливается с увеличением содержания аргинина [56], например, в условиях перманентной окклюзии средней мозговой артерии [56]. В недавнем исследовании [58] доказано, что L-аргинин содержащие пептиды являются нейропротективными при развитии патологии сетчатки глаза на модели эксайтотоксичности. Был сделан вывод, что нейрозащитные свойства L-аргинина могут иметь широкий потенциал в качестве нейропротекторной терапии для пациентов, перенесших инсульт [50].

Церебральный кровоток и цереброваскулярная реактивность L-аргинина [59]

Церебральная саморегуляция поддерживает постоянный поток крови в головном мозге, несмотря на изменение среднего артериального давления [60]. Ауторегуляция мозгового кровотока состоит из механо- и геморегуляции. Геморегуляция находится в прямой корреляции с уровнем в сыворотке крови углекислого газа (CO_2) [60], и, в отличии от меха-

норегуляции, независимо от изменений среднего артериального давления. Механорегуляция зависит от давления и эндотелиальной вазодилатации. Установлено, что эндотелиальная вазодилатация больших артерий гораздо более выражена в сосудистой сети коры головного мозга, чем в других местах.

Эндотелиальная функция весьма специфична и может отличаться даже в пределах одного сосудистого русла, поэтому церебральная функция эндотелия может быть различна в разных сосудистых бассейнах. Кроме того, некоторые сосудистые бассейны могут быть более восприимчивы к хронической ишемии и инсульту. Более высокая заболеваемость и распространенность инсульта у мужчин свидетельствуют о том, что пол может оказать сильное влияние на эту разницу. По этой причине цереброваскулярную реактивность L-аргинина (ЦВР L-аргинина) сравнивали в передней и задней мозговых артериях здоровых молодых мужчин и женщин [59]. ЦВР L-аргинина была в задней мозговой артерии значительно выше, чем в передней мозговой артерии. Кроме того, ЦВР L-аргинина был значительно более выражена у женщин по сравнению с мужчинами. Поражение церебральной функции эндотелия в передней мозговой артерии у мужчин может помочь объяснить более высокую частоту ишемии и инсульта у мужчин [31].

Исследования с использованием потока опосредованной дилатации показали, что у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, и другими сосудистыми факторами риска наблюдается выраженная системная дисфункция эндотелия [63,64,65]. ЦВР L-аргинина была использована в нескольких исследованиях для определения церебральной функции эндотелия у этих пациентов. Дисфункция эндотелия сосудов головного мозга доказана у больных с артериальной гипертензией [66], сахарным диабетом [67], и у пациентов с лакунарными инфарктами [66]. ЦВР L-аргинина у больных с лакунарными инфарктами была достоверно ниже по сравнению со здоровыми людьми, но сопоставима с больными с сердечно - сосудистыми факторами риска [66]. Так как эндотелиальная дисфункция церебральных артерий у пациентов с факторами риска цереброваскулярных событий доказана во многих исследованиях [61, 63], значит снижена и ЦВР L-аргинина у этих пациентов. Исследования включали пациентов с большими инфарктами в средней мозговой артерии [69], пациентов с симптоматическим стенозом внутренней сонной артерии [68], а также пациентов с малыми инфарктами и транзиторной ишемической атакой [70].

Инфузия L-аргинина в острой фазе инсульта может приводить к образованию свободных радикалов и способствовать в острой фазе прогрессированию патологического процесса. Причина в том, что ингибиторы NOS минимизируют реперфузию ишемического повреждения после острого инсульта, что

важно учитывать в диагностике и лечении инсульта [71, 72]. Кроме того, это не влияет на все факторы риска. Следует отметить, что при использовании L-аргинина лечение статинами показало более выраженный эффект как у больных с лакунарными инфарктами, так и у пациентов с аналогичными факторами риска [73]. Этот анализ, вероятно, может подтвердить благоприятное влияние статинов на функцию эндотелия. Статины, как известно, меняют при этой комбинации NO-зависимую вазодилатацию, NO активность уменьшается под влиянием почти всех цереброваскулярных факторов риска [74]. Важно отметить, что эти результаты свидетельствуют о том, что терапию статинами следует рассматривать для профилактики множественных инфарктов и цереброваскулярных заболеваний [75].

Среди препаратов аргинина для энтерального использования особый интерес представляют препараты, содержащие свободную форму L-аргинина в больших дозах, поскольку их применение позволяет значительно увеличить комплаэнсность терапии, особенно на амбулаторном этапе лечения. Препарат Валаргин содержит: свободный L-аргинин — 3000 мг в форме шипучей таблетки. Активный ингредиент Валаргина -L-аргинин — аминокислота, которая способна синтезироваться в организме из других аминокислот, но при различных заболеваниях или при дефиците белков ее синтез резко снижается. Эта аминокислота играет важную роль в пластическом и энергетическом обменах, регулирует иммунные и метаболические процессы в организме человека. L-аргинин является предшественником для синтеза монооксида азота (NO) – сигнальной молекулы, принимающей участие в регуляции ряда физиологических процессов, таких как расширение кровеносных сосудов, снижение активации и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, торможение образования и развития атеросклеротических бляшек, передача нервных импульсов и иммунный ответ. Способность L-аргинина коррегировать эндотелиальную дисфункцию сосудов обуславливает его назначение для профилактики атеросклероза и поддержки здоровья сердца и сосудов.

Рекомендации по применению: Валаргин употребляют по рекомендации врача как дополнительный источник L-аргинина — важного компонента регуляции обмена веществ и энергии, в том числе биосинтеза белков, образования оксида азота (NO) и метаболизма мочевины. Благодаря комплексному действию, ВАЛАРГИН может быть рекомендован с целью улучшения микроциркуляции в тканях ЦНС, что усиливает метаболизм в нейронах, способствует улучшению когнитивных функций (память, внимание, умственная деятельность); нормализации повышенного АД (за счет расширения и регуляции тонуса коронарных и периферических сосудов); предотвращения образования и развития атеросклеротических бляшек и нормализации повышенного

уровня ХС; снижения риска тромбообразования; защиты сердца и сосудов в условиях оксидативного стресса, что крайне важно при коморбидной патологии у неврологических пациентов.

Способ употребления и рекомендованная суточная доза:

- 1) употреблять взрослым во время приема пищи по 1 таблетке 1–2 раза в сутки, предварительно растворив в стакане (200 мл) питьевой воды комнатной температуры.
- 2) Длительность использования 8–15 дней.
- 3) При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется консультация врача.

Вывод

Церебро-сосудистая реактивность к L-аргинуину является перспективным методом анализа, который обеспечивает расширение возможностей нейропротекции Валаргина при развитии острой или хронической патологии головного мозга.

Нейропротекторні властивості аргініну: доказовість 2016 року

Свиридова Н.К.

д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

Системне або пероральне введення аргініну покращує функцію серцево-судинної системи і зменшує ішемію міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця, знижує артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу і у хворих з нормальною або недостатньою функцією нирок. Хоча концентрація аргініну в плазмі крові не змінюються при гіперхолестеринемії, пероральне або внутрішньовенне введення аргініну може значно знизити ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіперхолестеринемією і у курців. Основна дія аргініну пояснюється його роллю в якості попередника синтезу оксиду азоту. L-аргінін впливає на патофізіологічні механізми, які сприяють прогресуванню атеросклерозу. L-аргінін можна вважати інтегративною частиною мультимодального підходу до боротьби з гострою судинною патологією головного мозку, розвитком ексайтотоксичності і ішемічним пошкодженням головного мозку. Нейрозахисні властивості L-аргініну дозволяють припустити, що він може мати потенціал в нейропротекторній терапії для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Ключові слова: нейропротектори, інсульт, лікування, аргінін, Валаргін. Ключові слова: нейропротектори, інсульт, лікування, аргінін, Валаргін.

Neuroprotective properties of arginine: conclusiveness 2016

Svyrydova N.

Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

Systemic or oral administration of arginine improves the function of cardiovascular system and reduces myocardial ischemia in patients with coronary heart disease, lowers blood pressure in hypertensive patients and in patients with normal or poor kidney function. Although the concentration of arginine in the plasma do not vary with hypercholesterolemia, oral or intravenous administration of arginine can significantly reduce endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia and in smokers. The main action Arginina due to its role as a precursor of nitric oxide synthesis. L-arginine affects the pathophysiological mechanisms that exist method, the progression of atherosclerosis. L-arginine can be considered as an integrative part of a multimodal approach to combating acute cerebrovascular pathology, development-it excitotoxicity and ischemic brain injury. Neuroprotective properties of the L-arginine suggests that they may have potential as neuroprotective therapy in stroke patients.

Key words: neuroprotective, stroke, treatment, arginine, Valargin.

Література

1. Affandi M.M., Minaketan Tripathy, Majeed A.B. Conductometric and volumetric studies of atorvastatin in aqueous solution of arginine// J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2016.- Jul-Sep; 7(3): 80–86.
2. Williams H.D., Trevaskis N.L., Charman S.A., Shanker R.M.et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development//Pharmacol Rev. -2013;65:315–499.
3. Di L., Fish P.V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development//Drug Discov Today.- 2012;17:486–95.
4. Lau Y.Y., Okochi H., Huang Y., Benet L.Z. Pharmacokinetics of atorvastatin and its hydroxy metabolites in rats and the effects of concomitant rifampicin single doses: Relevance of first-pass effect from hepatic uptake transporters, and intestinal and hepatic metabolism// Drug Metab Dis-pos. -2006;34:1175–81.
5. Uddin R., Ali F., Biswas S.K. Water solubility enhancement of Atorvastatin by solid dispersion method//Stamford J Pharm Sci.- 2010;3:43–6.
6. Shayanfar A., Ghavimi H., Hamishekar H., Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties// J Pharm Pharm Sci. -2013;16:577–87.
7. Choudharya A., Ranaa A.C., Aggarwalb G., Kumara V., Zakir F. Development and characterization of

- an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability// *Acta Pharm Sin B.* - 2012;2:421–8.
8. Anwar M., Warsi M.H., Mallick N., Akhter S., Gahoi S., Jain G.K., et al. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan-atorvastatin conjugate after oral administration to rats// *Eur J Pharm Sci.* - 2011;44:241–9
 9. Shen H., Zhong M. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing atorvastatin// *J Pharm Pharmacol.* - 2006;58:1183–91.
 10. Tapiero H., Mathé G., Couvreur P., Tew K.D. L-arginine // *Biomed Pharmacother.* 2002;56:439–45
 11. Higashi Y., Oshima T., Ozono R., Matsuura H., Kambe M., Kajiyama G. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients// *Am J Hypertens.* -1999;12(1 Pt 1):8–15
 12. Böger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine// *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* -2011;41:79–99.
 13. Tanimura J. Studies on arginine in human semen. II. The effects of medication with L-arginine-HCL on male infertility// *Bull Osaka Med Sch.* -1967;13:84–9.
 14. Angeli G., De-Barros T.L., De-Barros D.F., Lima M. Investigation of the effects of oral supplementation of arginine in the increase of muscular strength and mass// *Braz J Sports Med.* - 2007;13:129–32.
 15. Fossel E.T. Improvement of temperature and flow in feet of subjects with diabetes with use of a transdermal preparation of L-arginine: A pilot study// *Diabetes Care.* -2004;27:284–5.
 16. Klahr S. Can L-arginine manipulation reduce renal disease? // *Semin Nephrol.* -1999;19:304–9.
 17. Collier S.R., Casey D.P., Kanaley J.A. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine// *Growth Horm IGF Res.* - 2005;15:136–9.
 18. Arakawa T., Kita Y., Koyama A.H. Solubility enhancement of gluten and organic compounds by arginine// *Int J Pharm.* - 2008;355:220–3.
 19. Hirano A., Arakawa T., Shiraki K. Arginine increases the solubility of coumarin: Comparison with salting-in and salting-out additives// *J Biochem.* - 2008;144:363–9.
 20. Tapiero H., Mathé G., Couvreur P., Tew K. I. Arginine// *Biomed Pharmacother.* - 2002. - Nov;56(9):439–45.
 21. Rainer H. Böger. The Pharmacodynamics of L-Arginine// *American Society for Nutrition.* - 2007. - 441 p.
 22. Merimee T.J., Rabinovitz D., Riggs L., Burgess J.A., Rimoin D.L., Cokusick V.A. Plasma growth hormone after arginine injection// *N Engl J Med.* - 1967;276:434–9.
 23. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Creutzig A., Tsikas D. et al. L-Arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy volunteers.// *Clin Sci.* - 1994;87:303–10.
 24. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Alfke H., Heinzel D., Tsikas D. et al. L-arginine induces NO-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia - a randomized, controlled study// *Circulation.* -1996;93:85–90.
 25. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Galland A., Junker W., Tsikas D., Frölich J.C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the effects of intravenous and oral L-arginine on nitric oxide formation and peripheral haemodynamics in healthy human subjects// *Br J Clin Pharmacol.* - 1998;46:489–97.
 26. Böger R.H., Bode-Böger S.M., Heinzel D., Höper M., Mügge A., Frölich J.C. Differential systemic and pulmonary haemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary heart disease and primary pulmonary hypertension// *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 1996;34:323–8.
 27. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine// *Lancet.* - 1991;338:1546–50.
 28. 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;80:331–3.
 29. Bednarz B., Wolk R., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K., Winek D., Ceremuzynski L. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris// *Int J Cardiol.* -2000;75:205–10.
 30. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., Herbaczynska-Cedro K., Ceremuzynski L. L-Arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure// *Kardiol Pol.* - 2004;60:348–53.
 31. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P., Szpajer M., Janik K. et al. 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;62:421–7.
 32. Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond// *Ann Med.* - 2006;38:126–36.
 33. Zeynalov E., Susan M. Jones. Recent advances and future directions in preclinical research of arginine-vasopressin (AVP) receptor blocker conivaptan in the context of stroke// *Neural Regen Res.* - 2016 Mar; 11(3): 392–393.
 34. Abdullah Shafique Ahmad, Zahoor Ahmad Shah, Sylvain Doré. Protective Role of Arginase II in Cerebral Ischemia and Excitotoxicity// *J Neurol Neurosci.* - 2016; 7(2): 88.
 35. Wahlestedt C., Golanov E., Yamamoto S., Yee F., Ericson H., et al. Antisense oligodeoxynucleotides to NMDA-R1 receptor channel protect cortical neurons from excitotoxicity and reduce focal ischaemic infarctions // *Nature.* - 1993;363:260–263.
 36. Szatkowski M., Attwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: two phases of glutamate release by different mechanisms // *Trends Neurosci.* - 1994;17:359–365.
 37. Murphy S., Gibson C.L. Nitric oxide, ischaemia and brain inflammation // *Biochem Soc*

- Trans.-2007;35:1133–1137.
38. Kitaura H., Uozumi N., Tohmi M., Yamazaki M., Sakimura K., et al. Roles of nitric oxide as a vasodilator in neurovascular coupling of mouse somatosensory cortex // *Neurosci Res.* - 2007;59:160–171.
 39. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiological Reviews.* - 2007;87:315–424.
 40. Szabo C., Ischiropoulos H., Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics // *Nat Rev Drug Discov.* - 2007;6:662–680.
 41. Lim H.K., Ryoo S., Benjo A., Shuleri K., Miriel V., et al. Mitochondrial arginase II constrains endothelial NOS-3 activity // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* -2007;293:H3317–H3324.
 42. Steppan J., Nyhan D., Berkowitz D. Development of novel arginase inhibitors for therapy of endothelial dysfunction // *Front Immunol.* - 2013;4:43–49
 43. Choi D.W. Excitotoxic cell death // *J Neurobiol.* -1992;23:1261–1276.
 44. Ayata C., Ayata G., Hara H., Matthews R.T., Beal M.F., et al. Mechanisms of reduced striatal NMDA excitotoxicity in type I nitric oxide synthase knockout mice // *J Neurosci.* - 1997;17:6908–6917.
 45. Iadecola C., Niwa K., Nogawa S., Zhao X., Nagayama M., et al. Reduced susceptibility to ischemic brain injury and N-methyl-D-aspartate-mediated neurotoxicity in cyclooxygenase-2-deficient mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2001;98:1294–1299.
 46. Lynch D.R., Guttman R.P. Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate receptor subtypes // *J Pharmacol Exp Ther.* -2002;300:717–723.
 47. Lafon-Cazal M., Pietri S., Culcasi M., Bockaert J. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. *Nature.* 1993;364:535–537.
 48. Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:327–335.
 49. Dawson V.L., Dawson T.M., London E.D., Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:6368–6371.
 50. Diego Milani, Vince W. Clark, Jane L. Cross, Ryan S. Anderton et. al. Poly-arginine peptides reduce infarct volume in a permanent middle cerebral artery rat stroke model // *BMC/ Neurosci.* - 2016; 17: 19.
 51. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., et. al. Investigators Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // *N Engl J Med.* - 2015;372:1009–1018.
 52. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., et. al. Trial Investigators Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // *N Engl J Med.* -2015;372:1019–1030.
 53. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., et. al. Trial Investigators Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke // *N Engl J Med.* -2015;372:2296–2306.
 54. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M // *Stroke Lancet.* -2008;371:1612–1623.
 55. Meloni B.P., Craig A.J., Milech N., Hopkins R.M., Watt P.M., Knuckey N.W. The neuroprotective efficacy of cell-penetrating peptides TAT, penetratin, Arg-9, and Pep-1 in glutamic acid, kainic acid, and in vitro ischemia injury models using primary cortical neuronal cultures // *Cell Mol Neurobiol.* -2014;34:173–181.
 56. Meloni B.P., Brookes L.M., Clark V.W., Cross J.L., Edwards A.B., et. al. Poly-arginine and arginine-rich peptides are neuroprotective in stroke models // *J Cereb Blood Flow Metab.* - 2015;35:993–1004.
 57. Meloni B.P., Cross J.L., Edwards A.B., Anderton R.S., O'Hare Doig R.L., et. al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties // *Pharmacol Ther.* - 2015;153:36–54.
 58. Marshall J, Wong KY, Rupasinghe CN, Tiwari R, Zhao X, Berberoglu ED, et. al. Inhibition of N-methyl-D-aspartate-induced retinal neuronal death by polyarginine peptides is linked to the attenuation of stress-induced hyperpolarization of the inner mitochondrial membrane potential. *J Biol Chem.* 2015;290:22030–22048.
 59. Janja Pretnar-Oblak. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine // *Biomed Res Int.* - 2014; 2014: 601515.
 60. Strandgaard S., Paulson O.B. Regulation of cerebral blood flow in health and disease // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* - 1992;19(supplement 6):S89–S93.
 61. Tousoulis D., Davies G.J., Tentolouris C., et al. Effects of changing the availability of the substrate for nitric oxide synthase by L-arginine administration on coronary vasomotor tone in angina patients with angiographically narrowed and in patients with normal coronary arteries // *The American Journal of Cardiology.* -1998;82(9):1110–1113.
 62. Raitakari O.T., Celermajer D.S. Flow-mediated dilatation // *British Journal of Clinical Pharmacology.* - 2000;50(5):397–404.
 63. Perko D., Pretnar-Oblak J., Šabovič M., Žvan B., Zaletel M. Differences between cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation // *Cerebrovascular Diseases.* - 2011;31(4):358–364.
 64. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *The Lancet.* - 1992;340(8828):1111–1115
 65. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B., Sabovic M., Pogacnik T. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions // *Cerebrovascular Diseases.* - 2006;21(3):180–186.
 66. Kozera G.M., Wolnik B., Kunicka K.B., et al. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* -2009;32(5):878–882.

67. Kozera G.M., Dubaniewicz M., Zdrojewski T., et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study// *The American Journal of Hypertension*.- 2010;23(11):1198–1203.
68. Micieli G., Bosone D., Zappoli F., Marcheselli S., Argentero A., Nappi G. Vasomotor response to CO₂ and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler// *Journal of the Neurological Sciences*.- 1999;163(2):153–158.
69. Zvan B., Zaletel M., Pogacnik T., Kiauta T. Testing of cerebral endothelium function with L-arginine after stroke// *International Angiology*.- 2002;21(3):256–259
70. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke // *Cerebrovascular Diseases*.- 2004;17(2-3):128–133.
71. Wei H.M., Chi O.Z., Liu X., Sinha A.K., Weiss H.R. Nitric oxide synthase inhibition alters cerebral blood flow and oxygen balance in focal cerebral ischemia in rats// *Stroke*. -1994;25(2):445–450.
72. Margail I., Allix M., Boulu R.G., Plotkine M. Dose- and time-dependence of L-NAME neuroprotection in transient focal cerebral ischaemia in rats// *British Journal of Pharmacology*.- 1997;120(1):160–163.
73. Pretnar-Oblak J., Sabovic M., Sebestjen M., Pogacnik T., Zaletel M. Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients with lacunar infarctions// *Stroke*. 2006;37(10):2540–2545.
74. Mitchell G.F., Parise H., Vita J.A., et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham heart study// *Hypertension*.- 2004;44(2):134–139.
75. Amarenco P., Lavallée P., Touboul P.//J. Statins and stroke prevention.- *Cerebrovascular Diseases*. -2004;17(1):81–88.