



تحقیقی

اثر L-NAME و L-Arginine بر قطر و تعداد آلوئول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده نژاد Sprague Dawley

وحید کاظمی^۱ ID، سیدمحمدحسین نوری موگهی^۲ ID، عطاردالسادات مصطفوی‌نیا^{۳*} ID، فاطمه محمدی^۱ ID، عطارالسادات مصطفوی‌نیا^{۴*} ID

۱ دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۲ استاد، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۳ گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران. ۴ دانشیار، گروه علوم تشریحی و علوم اعصاب شناختی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اختلال در تولید نیتریک اکساید می‌تواند به شرایط پاتولوژیک مانند پرفشاری خون ریوی، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) منجر شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر L-NAME و L-Arginine بر قطر و تعداد آلوئول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی ماده نژاد Sprague Dawley با سن ۸ هفته و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه اول نرمال سالین ۲ml/kg/bw، گروه دوم ال-آرژنین ۲۰۰mg/kg/bw، گروه سوم ماده L-NAME ۲۰mg/kg/bw و گروه چهارم ترکیبی از ال-آرژنین ۲۰۰mg/kg/bw و ماده L-NAME ۲۰mg/kg/bw را به صورت داخل صفاقی به مدت دو هفته دریافت کردند. سپس حیوانات بیهوش شده و ریه‌ها از بدن خارج و پس از فیکساسیون و پاساژ بافتی، برش‌ها با هماتوکسیلین-انوزین (H&E) رنگ‌آمیزی و تغییرات حاصله مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور دستیابی به اطلاعات کمی قطر و تعداد آلوئول‌ها از نرم‌افزار Image Tools III استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق L-NAME و L-Arginine منجر به کاهش غیرمعنی‌دار میانگین قطر آلوئول‌های ریه گردید. L-Arginine بیشترین اثر و L-NAME کمترین اثر را تعداد آلوئول‌های ریه داشتند و این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: تزریق L-NAME و L-Arginine اثری بر تعداد و قطر آلوئول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده نداشت.

واژه‌های کلیدی: نیتریک اکساید، آرژنین، ان‌جی-نیتروآرژنین متیل استر، آلوئول‌های ریه، موش‌های صحرایی

* نویسنده مسؤل: دکتر عطاردالسادات مصطفوی‌نیا، پست الکترونیکی: a.mostafavinia@gmail.com و a.mostafavinia@iautmu.ac.ir

نشانی: تهران، خیابان شریعی، خیابان خاقانی، خیابان رودکی جنوبی، بن بست خلیلی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی و اعصاب شناختی، دانشکده پزشکی
تلفن ۰۲۱-۲۲۰۰۶۶۶۰۷-۷

وصول ۱۴۰۴/۲/۲۷ اصلاح نهایی ۱۴۰۴/۴/۲۶ پذیرش ۱۴۰۴/۶/۳۱ انتشار In Press

مقدمه

نیتریک اکساید یک گاز واکنش‌پذیر با نیمه عمر کوتاه است که از اسید آمینه، پروتئین و اسید نوکلئیک ساخته شده است.^۱ نیتریک اکساید پس از تثبیت نیترژن به عنوان گاز نیترژن (N₂) می‌تواند به آمونیم و انواع اکسیدهای نیترژن تبدیل شود که در میان آنها نیتریت (NO₂-) و NO رایج‌تر و زیست‌فعال‌تر هستند.^۲ با توجه به نقش حیاتی NO در حفظ هموستاز ریوی، آلوئول‌های ریه به تغییرات در دسترسی NO بسیار حساسند. سلول‌های اپی‌تلیال آلوئول برای حفظ عملکرد سد، تنظیم تونوس عروقی و تعدیل پاسخ‌های التهابی به NO وابسته هستند. بنابراین، اختلال در تولید NO می‌تواند به شرایط پاتولوژیک مانند پرفشارخون ریوی، سندرم

دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) منجر شود.^۳ واکنش تولید آن توسط اکسیدوردوکتازهای خاص، کاتالیز می‌شود که این آنزیم‌ها توسط سه زیر گروه مجزا از آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) در بدن ساخته می‌شوند. زیرگروه‌های این آنزیم شامل نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS)، نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) و نیتریک اکساید سنتاز عصبی (nNOS) است.^۴

مکمل ال-آرژنین می‌تواند سنتز نیتریک اکساید را در اعضای مختلف افزایش دهد.^۵ طبق تحقیقات انجام شده، ارتباط اکسیژن با سنتز اسیدهای آمینه ال-آرژنین و اثرات هایپوکسی ثابت شده و اثرات درمانی اسیدآمینه ال-آرژنین و پیش‌سازهای آن شایسته توجه

به منظور تهیه محلول L-Arginine و L-NAME و ترکیب این دو ماده، مقادیر مشخص شده‌ای از این مواد، در دو میلی‌لیتر محلول نرمال سالین حل شد. پس از دو هفته موش‌ها با بیهوشی عمیق، قربانی شده و ریه‌ها از بدن خارج شدند. سپس نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد. پس از انجام مراحل پاساژ بافتی و قالب‌گیری پارافینی، برش‌هایی با ضخامت ۵-۶ میکرون از نمونه‌های بافتی ریه تهیه گردید. پس از طی مراحل فوق، رنگ‌آمیزی معمولی نمونه‌ها به روش هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) انجام و مطالعات کمی و کیفی آغاز شد. برای مشاهده بافت ریه و بررسی‌های لازم و کسب نتایج کیفی، از میکروسکوپ نوری Olympus (CX31 Microscop) ساخت ژاپن استفاده شد. برای انجام محاسبات کمی از نرم‌افزار Image Tools III تهیه شده از مرکز سلامت سان آنتونیو دانشگاه تگزاس استفاده شد.

برای اندازه‌گیری قطر آلوئول‌ها ابتدا دو قطر عمود برهم توسط نرم‌افزار فوق‌الذکر محاسبه و سپس میانگین قطر‌ها در هر آلوئول به دست آمد و میانگین تعداد آلوئول‌ها محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-21 و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

با مقایسه کیفی تعداد آلوئول‌های ریه در برش‌های تهیه شده از هر نمونه در چهار گروه مورد مطالعه، افزایش اندک تعداد، در گروه ال-آرژنین نسبت به نرمال سالین مشاهده شد (شکل یک). در بررسی قطر آلوئول‌های ریه، در گروه دریافت‌کننده همزمان هر دو ماده L-Arginine و L-NAME کاهش اندک قطر آلوئول‌ها نسبت به گروه دریافت‌کننده L-NAME مشاهده شد (شکل ۲). با مقایسه کمی گروه نرمال سالین بیشترین میانگین قطر آلوئول ریه (۵۳۰ میکرومتر) را داشتند و گروه L-NAME (۶۰ میکرومتر) و L-Arginine (۸۰ میکرومتر) کاهش در قطر آلوئول‌ها را نشان دادند. با توجه به این که تزریق L-NAME و L-Arginine هر دو، منجر به کاهش میانگین قطر آلوئول‌های ریه شدند؛ بیشترین کاهش قطر متعلق به گروه دریافت‌کننده همزمان هر دو ماده L-NAME و L-Arginine بود (جدول یک). به‌طور کلی میانگین قطر آلوئول‌های ریه گروه‌های مختلف مورد مطالعه با گروه نرمال سالین، تفاوت آماری معنی‌داری نشان ندادند (نمودار یک).

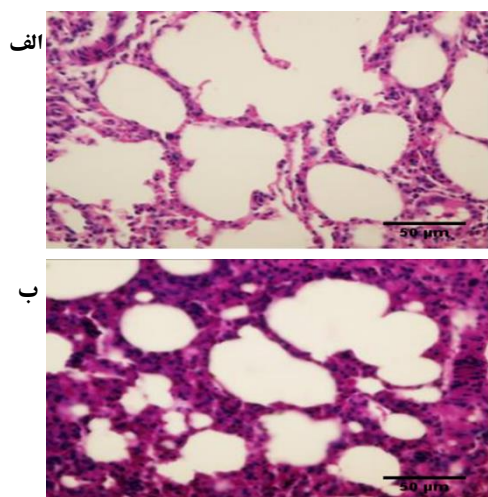
جدول ۱: میانگین و انحراف معیار قطر و تعداد آلوئول‌های ریه موش‌های صحرائی ماده به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	قطر آلوئول‌ها	تعداد آلوئول‌ها
Normal Saline	۵۲۹/۸۱±۱۵۲/۲۵	۱۵/۰±۰/۸۰۷
L-NAME	۴۸۲/۶۲±۱۰۷/۲۱	۱۴/۰±۰/۸۰۷
L-Arginine	۴۴۹/۳۲±۷۱/۶۲	۱۵/۶±۱/۱۴۰
L-NAME& L-Arginine	۴۰۱/۰۷±۱۴۲/۲۴	۱۵/۲±۱/۶۴۳

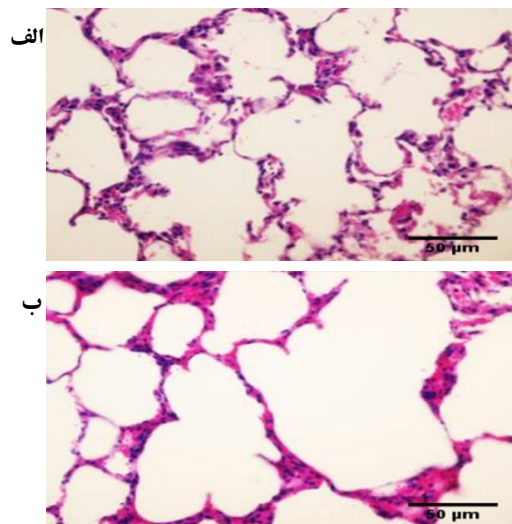
است و طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک در این رابطه، موضوع تحقیقات در طول نیم قرن گذشته بوده است. ال-آرژنین (L-Arginine, 2-Amino-5-guanidinovaleric acid- Arginine) اسید آمینه درون‌زا و برون‌زا با زیست‌سازگاری بالا است که عمدتاً در چرخه اوره تشکیل می‌شود^۶ و در پاتولوژی بسیاری از بیماری‌ها در عمل بالینی با مکمل ال-آرژنین بهبود می‌یابد^۹. این یافته‌ها اهمیت ال-آرژنین را در حفظ سطح کافی نیتریک اکساید و پتانسیل آن به عنوان یک عامل درمانی در محیط‌های بالینی مختلف برجسته می‌کند. ال-آرژنین با افزایش تولید نیتریک اکساید، فرآیندهای حیاتی مانند اتساع عروق، عملکرد عصبی و ایمنی را بهبود می‌بخشد. L-NAME، یک مهارکننده غیرانتخابی نیتریک اکسید سنتاز (NOS) است که معمولاً در تحقیقات برای مطالعه اثرات مهاری نیتریک اکساید استفاده می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد که خود L-NAME به آرامی NO رت آزاد می‌کند که به‌طور بالقوه اثرات مهار NOS مورد نظر آن را مختل می‌کند^{۱۰}. این مطالعه به منظور تعیین اثر L-Arginine و L-NAME بر قطر و تعداد آلوئول‌های ریه موش‌های صحرائی ماده انجام شد.

روش بررسی

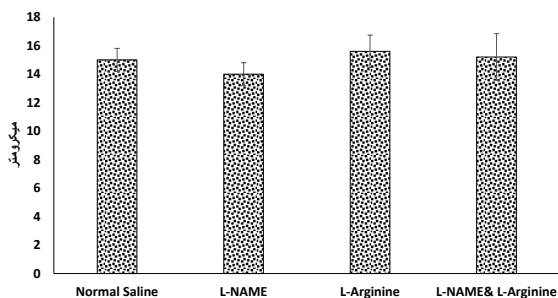
این مطالعه تجربی روی ۳۲ سر موش صحرائی ماده نژاد Sprague Dawley با سن ۸ هفته و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم تهیه شده از خانه حیوانات دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران در گروه علوم تشریحی و علوم اعصاب شناختی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران طی سال ۱۴۰۲ انجام شد. پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. برای سازگاری موش‌ها با محیط و جلوگیری از اثر استرس‌های محیطی بر نتایج آزمایشات، قبل از شروع آزمایش، به مدت یک هفته تحت شرایط آزمایشگاهی (دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد با شرایط ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی) نگهداری شدند تا با محیط جدید سازگار شوند. در طول تحقیق شرایط زیستی برای تمامی حیوانات یکسان بود. حیوانات به چهار گروه هشت‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند. گروه اول: دریافت‌کننده درون صفاقی ۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن نرمال سالین. گروه دوم: دریافت‌کننده درون صفاقی ۲۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن L-NAME. گروه سوم: دریافت‌کننده درون صفاقی ۲۰۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم L-Arginine. گروه چهارم: دریافت‌کننده درون صفاقی ترکیبی از ۲۰۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن L-Arginine و ۲۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن از ماده L-NAME. L-Arginine و L-NAME ساخت شرکت سیگمای آلمان بودند.



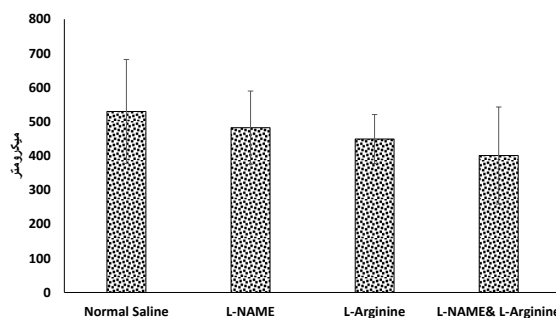
شکل ۲: الف) بافت ریه پس از دریافت L-NAME، ب) بافت ریه پس از دریافت همزمان L-Arginine و L-NAME (بزرگ‌نمایی ۴۰۰x، رنگ‌آمیزی H&E)



شکل ۱: الف) بافت ریه پس از دریافت نرمال سالین، ب) بافت ریه پس از دریافت L-Arginine (بزرگ‌نمایی ۴۰۰x، رنگ‌آمیزی H&E)



نمودار ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد آئوئول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار قطر آئوئول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

می‌دهد^{۱۱} و در جریان آسیب‌های ریوی اثر حفاظتی دارد.^{۱۲} از سوی دیگر مطالعاتی بر اهمیت NO در فرایند آئوئولاریزاسیون و حفظ ساختار آئوئول تاکید دارند. به طور مثال Jin و همکاران گزارش کردند که کاهش NO منجر به اختلال در رشد آئوئول‌ها می‌شود.^{۱۳} همچنین Ding و همکاران نشان دادند که سیگنال‌های اندوتلیالی مشتق از NO در القا و حفظ نوسازی آئوئولی نقش دارند.^{۱۴} این یافته‌ها نشان می‌دهد که NO نه تنها در بیماری‌ها بلکه در رشد و تکامل طبیعی ریه نیز مؤثر است.

با توجه به مطالعه Young و همکاران مهار سنتز NO توسط L-NAME می‌تواند منجر به کاهش فرآیندهای رشد و شاخه‌زنی ریه شود که مرحله‌ای حیاتی در توسعه آئوئول‌هاست. این موضوع احتمال اثرات منفی L-NAME بر ساختارهای نهایی آئوئولی را تقویت می‌کند.^{۱۵}

در مطالعه Antosova و همکاران L-Arginine منجر به افزایش تولید NO در بافت‌های ریوی شد که با فعال‌سازی آنزیم‌های مختلف و بهبود خون‌رسانی، نقش مهمی در حفظ سلامت و عملکرد

در مقایسه تعداد آئوئول‌های ریه نسبت به گروه نرمال سالین، به‌طور میانگین گروه L-Arginine، نیم واحد افزایش و گروه L-NAME یک واحد کاهش نشان دادند. در گروه دریافت‌کننده همزمان هر دو ماده L-Arginine و L-NAME افزایش اندکی مشاهده شد. در نهایت، در بررسی کمی میانگین تعداد آئوئول‌های ریه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تجویز L-Arginine با افزایش نسبی تعداد آئوئول‌ها و تجویز L-NAME با کاهش نسبی قطر آنها همراه بود. میانگین قطر آئوئول‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده ترکیبات دارویی نسبت به گروه نرمال سالین کاهش یافت؛ اما این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند. این یافته‌ها گرچه فاقد معنی‌داری آماری بودند؛ اما بیانگر اثر احتمالی مسیر NO بر فرآیند آئوئولی هستند.

مهار کننده‌های NOS با وزن مولکولی کوچک برای درمان برخی بیماری‌ها توسعه یافته‌اند. به عنوان مثال مشخص شده L-NAME به عنوان یک مهار کننده NOS رشد تومور ریه را در داخل بدن کاهش

و شرایط بیماری مزمن، اهمیت بیشتری دارد.^{۲۲} از آنجایی که عوامل متعددی مانند دوز، مدت مداخله و ویژگی‌های فارماکودینامیک مواد مصرفی می‌توانند بر نتایج اثرگذار باشند؛ انجام مطالعات آتی با دوزهای بالاتر، دوره‌های درمانی طولانی‌تر و روش‌های دقیق‌تر ارزیابی ساختار آلوتولی برای بررسی بیشتر این اثرات توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق L-Arginine و L-NAME اثری بر تعداد و قطر آلوتول‌های ریه موش‌های صحرایی ماده ندارد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران با شماره IR.IAU.TMU.REC.1403.092 قرار گرفت.

مشارکت نویسندگان

وحید کاظمی: انجام پروژه و جمع‌آوری داده‌ها.

دکتر سیدمحمدحسین نوری موگهی: مدیریت و طراحی پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله.

پارمیدا سراج: جمع‌آوری داده‌ها و نوشتن نسخه اولیه مقاله.

فاطمه محمدی: جمع‌آوری داده‌ها و نوشتن نسخه اولیه مقاله.

دکتر عطارالدادات مصطفوی‌نیا: آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای وحید کاظمی (شماره مصوب ۱۶۲۷۶۱۵۶۸) برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران بود.

References

1. Palczewski MB, Kuschman HP, Hoffman BM, Kathiresan V, Yang H, Glynn SA, et al. Nitric oxide inhibits ten-eleven translocation DNA demethylases to regulate 5mC and 5hmC across the genome. *Nat Commun*. 2025 Feb;16(1):1732. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56928-1>.
2. Chen J, Xie P, Huang Y, Gao H. Complex Interplay of Heme-Copper Oxidases with Nitrite and Nitric Oxide. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(2):979. <https://doi.org/10.3390/ijms23020979>.
3. Boughaleb H, Lobysheva I, Dei Zotti F, Balligand JL, Montiel V. Biological Assessment of the NO-Dependent Endothelial Function. *Molecules*. 2022 Nov 16;27(22):7921. <https://doi.org/10.3390/molecules27227921>.
4. Kim ME, Lee JS. Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan;26(3):1204. <https://doi.org/10.3390/ijms26031204>.
5. Gonzalez M, Clayton S, Wauson E, Christian D, Tran QK. Promotion of nitric oxide production: mechanisms, strategies, and possibilities. *Front Physiol*. 2025 Jan;16:1545044. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1545044>.
6. Kurhaluk N. The Effectiveness of L-arginine in Clinical Conditions Associated with Hypoxia. *Int J Mol Sci*. 2023 May;24(9):8205. <https://doi.org/10.3390/ijms24098205>.
7. Kurhaluk N, Lukash O, Kamiński P, Tkaczenko H. L-Arginine and Intermittent Hypoxia Are Stress-Limiting Factors in Male Wistar Rat Models. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov;25(22):12364. <https://doi.org/10.3390/ijms252212364>.
8. Li R, Li Y, Jiang K, Zhang L, Li T, Zhao A, et al. Lighting up arginine metabolism reveals its functional diversity in physiology and pathology. *Cell Metab*. 2025 Dec;37(12):2469. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.10.023>.
9. Rashid J, Kumar SS, Job KM, Liu X, Fike CD, Sherwin CMT. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):279-93. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00384-5>.
10. Liu T, Zhang M, Mukosera GT, Borchardt D, Li Q, Tipple TE, et al. L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. *Redox Biol*. 2019 Sep;26:101238. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101238>.
11. Pershing NL, Yang CFJ, Xu M, Counter CM. Treatment with

ریه ایفا می‌کند^{۱۶} که با یافته‌های دیاز Diaz و همکاران هم راستا بود. Diaz و همکاران نشان دادند تجویز داخل رحمی L-NAME در موش‌های نوزاد باعث کاهش تعداد و افزایش قطر آلوتول‌ها می‌شود^{۱۷} که با نتایج گروه L-NAME مطالعه حاضر مطابقت داشت. در مقابل، مطالعه Scott و همکاران تأکید دارد که درمان با L-Arginine در شرایطی مثل آسیب ریوی، آسم و بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) می‌تواند با فعال‌سازی مسیر NO، ساختار و عملکرد ریه را بهبود بخشد.^{۱۸}

در مطالعه مدل‌سازی شده مشخص شد که توزیع ناهمسان شاخه‌ای در راه‌های هوایی و تغییرات قطر آنها اثر به‌سزایی بر انتقال NO، مقاومت هوا و تبادل گاز دارد. به‌ویژه مقاومت جریان در نواحی دیستال ریه می‌تواند مانع رسیدن مؤثر NO به مناطق آلوتولی شود.^{۱۹} این امر ممکن است علت اصلی عدم بروز تفاوت معنی‌دار در ساختار آلوتول‌ها در مطالعه حاضر باشد. مطالعه‌ای در بیماران فیروزکیستیک نشان داد که کاهش در هدایت آلوتولی - مویرگی برای NO و اختلال در ظرفیت انتشار آن در طول فعالیت بدنی، منجر به کاهش اشباع اکسیژن می‌شود.^{۲۰} این مطالعه نیز بر اهمیت ساختارهای میکروسکوپی و عملکردی تأکید دارد.

از سوی دیگر، اثر L-NAME به عنوان مهارکننده سنتز نیتریک‌اکساید همچنان موضوع مورد مناقشه است. در حالی که برخی مطالعات آن را عامل مخرب دانسته و نشان دادند که مهار NO می‌تواند تعادل عملکرد ریه را مختل کند و موجب افزایش آسیب بافتی شود.^{۲۱} در مطالعه حاضر، فقدان تغییرات معنی‌دار ممکن است ناشی از دوز، زمان، یا نیمه‌عمر داروی مورد استفاده باشد. یافته‌های Borland و همکاران نشان داد که مقاومت در برابر انتشار NO در سطح خونی نیز می‌تواند اثرگذاری NO را کاهش دهد؛ حتی اگر ساختار آلوتول‌ها سالم باشند. این موضوع به‌ویژه در مدل‌های حیوانی

- the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME provides a survival advantage in a mouse model of Kras mutation-positive, non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul;7(27):42385-92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9874>.
12. Wilkens HL, Neudeck S, Kästner SBR. Nasal and tracheobronchial nitric oxide production and its influence on oxygenation in horses undergoing total intravenous anaesthesia. *BMC Vet Res*. 2022 Apr;18(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03234-3>.
13. Jin Z, Jiang MM, Lee B. Nitric oxide is required for lung alveolarization revealed by deficiency of argininosuccinate lyase. *Hum Mol Genet*. 2023 Dec;33(1):33-37. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad158>.
14. Ding BS, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*. 2011 Oct;147(3):539-53. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.003>.
15. Young SL, Evans K, Eu JP. Nitric oxide modulates branching morphogenesis in fetal rat lung explants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Mar;282(3):L379-85. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00462.2000>.
16. Antosova M, Mokra D, Pepucha L, Plevkova J, Buday T, Sterusky M, et al. Physiology of nitric oxide in the respiratory system. *Physiol Res*. 2017 Sep;66(Suppl 2):S159-S172. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933673>.
17. Diaz V, Lebras-Isabet MN, Denjean A. Effect of Nomega-nitro-L-arginine methyl ester-induced intrauterine growth restriction on postnatal lung growth in rats. *Pediatr Res*. 2005 Sep;58(3):557-61. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000179398.62365.43>.
18. Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, Grasemann H. Arginine Therapy for Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Mar;12:627503. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627503>.
19. Buess A, Van Muylem A, Nonclercq A, Haut B. Modeling of the Transport and Exchange of a Gas Species in Lungs With an Asymmetric Branching Pattern. Application to Nitric Oxide. *Front Physiol*. 2020 Dec;11:570015. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570015>.
20. Borland CDR, Hughes JMB. Lung Diffusing Capacities (DL) for Nitric Oxide (NO) and Carbon Monoxide (CO): The Evolving Story. *Compr Physiol*. 2019 Dec;10(1):73-97. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190001>.
21. Wheatley CM, Foxx-Lupo WT, Cassuto NA, Wong EC, Daines CL, Morgan WJ, et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Jan;10(1):45-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.09.006>.
22. Borland CD, Dunningham H, Bottrill F, Vuylsteke A, Yilmaz C, Dane DM, et al. Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. *J Appl Physiol* (1985). 2010 May;108(5):1052-60. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00904.2009>.