

О.Є. Склярова¹, Н.В. Денисенко¹,
П.О. Скляров¹, В.І. Козуб², М.Р. Бурмас²

¹ Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, м. Львів, Україна
² Лікарня Святого Пантелеймона
Першого територіального медичного
об'єднання Львова

УДК: 616.12-008.331.1-
06:616.988:578.834-036.1:577.112.38

РІВЕНЬ L-АРГІНІНУ ТА АКТИВНІСТЬ АРГІНАЗИ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Резюме. Мета дослідження: дослідити рівень L-аргініну та активність аргінази в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і коронавірусною хворобою.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 50 пацієнтів з АГ, яких було розподілено на дві групи: група 1 — 24 особи з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 — 26 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень. Усі пацієнти були обстежені за допомогою загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження. Також усім хворим визначали вміст L-аргініну та активність аргінази в сироватці крові.

Результати дослідження. Виявлено достовірні відмінності в рівнях L-аргініну в сироватці крові пацієнтів з АГ ($79,36 \pm 3,69$ мкмоль/л) порівняно з показниками L-аргініну у хворих на АГ та COVID-19 ($66,09 \pm 2,89$ мкмоль/л). Водночас серед пацієнтів з АГ і COVID-19 активність аргінази була достовірно вищою ($10,48 \pm 0,41$ мкмоль/хв×мг), ніж у групі з АГ ($8,82 \pm 0,40$ мкмоль/хв×мг).

Висновки. Перебіг АГ за наявності COVID-19 супроводжується зниженням показників L-аргініну на тлі достовірного зростання активності аргінази.

Ключові слова: L-аргінін, аргіназа, артеріальна гіпертензія, COVID-19.

Вступ

Відомо, що COVID-19 уражає не лише епітелій легень, але й ендотелію усього тіла, що призводить до генералізованого пошкодження ендотелію [1]. Ендотеліальна дисфункція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, викликає зміни метаболітів L-аргінін-цитрулінового циклу, що призводить до порушення судинного гомеостазу й регуляції судинного тонуусу [1, 2]. До того ж пацієнти із вже наявною ендотеліальною дисфункцією на тлі хронічних неінфекційних захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, метаболічні ураження) є особливо вразливими і мають несприятливі наслідки при COVID-19 [3, 4].

L-аргінін є напівнезамінною амінокислотою, яка є попередником для різних ферментативних реакцій і метаболізується в організмі за допомогою трьох основних відомих шляхів: I — аргіназа метаболізує L-аргінін до L-орнітину, II — L-аргініндекарбоксилаза метаболізує L-аргінін до агматину, III — синтаза оксиду азоту (NOS)

використовує L-аргінін для продукції NO та цитруліну [5, 6]. Однак синтез NO може блокуватися аргіназою, оскільки між NOS і аргіназою відбувається конкуренція за субстрат [7]. Таким чином, за наявності COVID-19 активність аргінази зростає, що призводить до зменшення кількості L-аргініну, доступного для використання NOS, а отже, й зменшується продукція NO — основного вазодилататора із сприятливим впливом на серцево-судинну систему [6, 8]. Водночас зниження рівня L-аргініну сприяє утворенню активних форм кисню (АФК), посилюючи запалення, а в пацієнтів із COVID-19 спричиняє ще більше ураження ендотелію [9, 10].

Мета дослідження — дослідити рівень L-аргініну та активність аргінази в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і коронавірусною хворобою.

Матеріал і методи

Обстежено 50 пацієнтів з АГ віком від 28 до 76 років (середній вік — $53,81 \pm 9,78$ року), серед яких 23 (46,0%) чоловіки і 27 (54,0%) жінок, що перебували на стаціонарному лікуванні в центрі терапії або відділенні інтенсивної терапії

та анестезіології лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання Львова. Хворих було розподілено на дві групи: група 1 — 24 особи з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 — 26 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень. Усі пацієнти підписали письмову згоду на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу з АГ (2012), Глобальних рекомендацій Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (2020), Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів із ведення хворих на АГ. Наявність COVID-19 встановлювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення РНК SARS-CoV-2 в досліджуваних зразках.

Усі пацієнти були обстежені за допомогою загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження, які включали клінічні (скарги, анамнез захворювання і життя, пальпація, перкусія, аускультация); соматометричні; лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, ПЛР для виявлення РНК SARS-CoV-2); інструментальні дослідження (ехокардіографія, у разі потреби — комп'ютерна томографія легень, пульсоксиметрія). Вміст феритину, прокальцитоніну, D-димеру і тропоніну визначали за показаннями. Усім хворим визначали вміст L-аргініну та активності аргінази в сироватці крові на базі лабораторії кафедри біохімії ЛНМУ імені Данила Галицького.

Вміст L-аргініну визначали за допомогою якісної реакції Сакагучі [11]. Активність аргінази досліджували шляхом визначення концентрації продукрованої сечовини [12].

Отримані результати опрацьовані на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel 2010, Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США). Оцінювали середнє значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Достовірність змін показників визначали за допомогою парного критерію Ст'юдента. Достовірними вважали розбіжності за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнти з АГ і коронавірусною пневмонією здебільшого скаржились на кашель, болі в горлі, підвищення температури тіла, аносмію, дисгезію, болі в м'язах і суглобах, загальну слабкість. При об'єктивному обстеженні таких хворих виявляли перкуторні й аускультативні ознаки ущільнення легеневої тканини, зниження показників сатурації. До того ж, за даними КТ, знаходили

переважно двобічні ураження легень за типом «матового скла».

За результатами лабораторного обстеження в пацієнтів з АГ і супутньою COVID-пневмонією відмічалось достовірне зниження вмісту гемоглобіну на тлі підвищення середніх показників ШОЕ, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, СРП, феритину і D-димерів (табл.).

Таблиця. Результати клінічного та лабораторного обстеження пацієнтів обох груп

Групи Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n=24	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n=26	p-value
SpO ₂ , %	98,02±0,95	90,01±4,59	<0,05
Систолічний АТ, мм рт. ст.	138,63±11,76	142,64±17,42	>0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	89,42±6,87	87,75±8,56	>0,05
ЧСС, уд/хв	77,93±8,12	89,53±13,25	<0,05
Температура тіла, °C	36,60±0,10	38,03±0,79	<0,05
Гемоглобін, г/л	149,53±12,53	136,88±16,85	<0,05
Лейкоцити, ×10 ⁹	5,83±1,06	9,47±1,43	<0,05
ШОЕ, мм/год	11,27±0,96	28,64±6,49	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,43±0,42	4,97±0,84	>0,05
АЛТ, од./л	21,63±3,58	43,85±6,49	<0,05
АСТ, од./л	27,84±6,84	39,93±5,71	<0,05
Креатинін, мкмоль/л	98,42±7,38	121,95±5,39	<0,05
Сечовина, ммоль/л	4,94±0,72	10,18±1,03	<0,05
Фібриноген, г/л	4,03±0,58	5,74±0,82	<0,05
СРП, мг/л	3,84±0,86	36,95±5,04	<0,05
Феритин, мкг/л	68,48±4,32	376,94±48,22	<0,05
D-димери, мг/л	0,26±0,01	5,09±0,87	<0,05

Незначно підвищений вміст лейкоцитів серед пацієнтів другої групи можна пояснити тим фактом, що майже в 60% хворих спостерігались нормальні або навіть знижені показники лейкоцитів периферичної крові, що загалом відповідає основній характеристиці коронавірусної пневмонії [13]. Крім того, підвищення активності АЛТ і АСТ на момент госпіталізації до стаціонару виявили в 53,6% пацієнтів із COVID-пневмонією, що свідчить про те, що вірус SARS-CoV-2 має безпосередній ушкоджувальний вплив на печінку. А збільшення вмісту СРП і D-димерів асоціюється з активністю запального процесу, ураженням легеневої тканини, коагулопатіями і є несприятливим прогностичним чинником.

Крім того, виявлено достовірні відмінності в рівнях L-аргініну в сироватці крові пацієнтів з АГ (79,36±3,69 мкмоль/л) порівняно з показниками L-аргініну у хворих на АГ та COVID-19 (66,09±2,89 мкмоль/л) — див. рис.

Водночас серед пацієнтів з АГ і COVID-19 активність аргінази була достовірно вищою (10,48±0,41 мкмоль/хв×мг), ніж у групі з АГ (8,82±0,40 мкмоль/хв×мг).

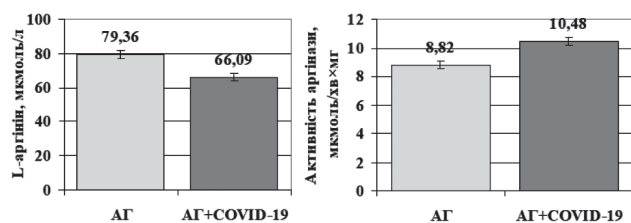


Рис. Вміст L-аргініну та активність аргінази в пацієнтів досліджуваних груп

Численні дослідження довели, що зниження біодоступності L-аргініну пов'язане із гострими респіраторними вірусними захворюваннями, а катаболізм аргініну аргіназою до орнітину сприяє пригніченню імунітету й прогресуванню судинних уражень [14]. За наявності COVID-19 перебудова метаболізму L-аргініну сприяє дисфункції імунних та ендотеліальних клітин, проліферації й міграції клітин гладкої мускулатури судин, запаленню, звуженню судин, тромбозам і потовщенню артерій, фіброзу та жорсткості, що, у свою чергу, призводить до розвитку судинних ускладнень, поліорганної недостатності й навіть смерті, зокрема в пацієнтів із вже наявними серцево-судинними коморбідними ураженнями [7]. Також нещодавно була запропонована стратегія виснаження L-аргініну при COVID-19, заснована на припущенні, що деякі

етапи життєвого циклу вірусу SARS-CoV-2 можуть залежати від залишків L-аргініну [15].

До того ж надмірна активація аргінази, спричинена SARS-CoV-2, призводить до ще більшого прогресування ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з АГ, важкого перебігу захворювання і високого ризику розвитку супутніх респіраторних та судинних ускладнень [7, 9]. З іншого боку, підвищення активності аргінази призводить до зниження біодоступності аргініну для NOS, тим самим зменшуючи продукцію оксиду азоту. І саме цей механізм є важливим фактором, який лежить в основі порушення функції ендотелію [16]. Тому деякі науковці вважають, що збереження пулу L-аргініну, спрямованого на продукцію оксиду азоту шляхом переробки цитруліну, було б стратегією лікування багатьох захворювань [17].

Висновки

Перебіг АГ за наявності COVID-19 супроводжується зниженням показників L-аргініну на тлі достовірного зростання активності аргінази. Виснаження L-аргініну й аномально висока активність аргінази за наявності COVID-19 у пацієнтів з АГ лежать в основі порушення функції ендотелію, що призводить до важкого перебігу захворювання і високого ризику виникнення супутніх ускладнень.

Список використаної літератури

1. Izzo R, Trimarco V, Mone P, et al. Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol Res.* 2022;183:106360. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106360.
2. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension.* 2022;79(8):1633-1643. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.
3. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
4. Sklyarova OYe, Mahiiiovych SR, Denysenko NV, Kobylinska LI, Sklyarov YY. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *Ukr. Biochem. J.* 2022;94(5):18-27.
5. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *The Biochemical Journal.* 1998;336 (Pt 1):1-17. doi: 10.1042/bj3360001.
6. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, et al. L-Arginine and COVID-19: An Update. *Nutrients.* 2021;13(11):3951. doi: 10.3390/nu13113951.
7. Durante W. Targeting Arginine in COVID-19-Induced Immunopathology and Vasculopathy. *Metabolites.* 2022 Mar;12(3):240. DOI: 10.3390/metabo12030240.
8. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2.
9. Lucas R, Czika I, Sridhar S, et al. Arginase 1: an unexpected mediator of pulmonary capillary barrier dysfunction in models of acute lung injury. *Front Immunol.* 2013;4:228. doi: 10.3389/fimmu.2013.00228.
10. Trimarco V, Izzo R, Lombardi A, Coppola A, Fiorentino G, Santulli G. Beneficial effects of L-Arginine in patients hospitalized for COVID-19: New insights from a randomized clinical trial. *Pharmacol Res.* 2023;191:106702. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106702.
11. Hosinian M, Queje D, Ahangar AA. The Relation Between GABA and L-Arginine Levels With Some Stroke Risk Factors in Acute Ischemic Stroke Patients. *Int J Mol Cell Med.* 2016;5(2):100-5.
12. Bernardi F, Constantino L, Machado R, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in pre-eclamptic women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(6):957-63.
13. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133(9):1025-1031.
14. Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE, et al. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury. *Ann. Surg.* 2001;233:393-399.
15. Grimes JM, Khan S, Badaux M, Rao RM, Rowlinson SW, Carvajal RD. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;102:566-570. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.100.
16. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines.* 2020;8(8):277. https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277
17. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry.* 2021;111-112:64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003.

L-ARGININE LEVELS AND ARGINASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONAVIRUS DISEASE

O.Y. Skyarova, N.V. Denysenko, P.O. Sklyarov, V.I. Kozub, M.R. Burmas

Abstract

The aim of the study: to investigate L-arginine levels and arginase activity in patients with arterial hypertension and coronavirus disease

Material and methods. 50 patients with AH, who were divided into two groups, were examined: group 1 — 24 persons with AH (stage I-III, grade 1-3); group 2 — 26 people with AH (stage I-III, grade 1-3), COVID-19 and interstitial lung disease. Common modern informative research methods were used to examine the patients. In addition, the content of L-arginine and the activity of arginase in blood serum were determined for all patients.

Results. Essential differences in the levels of L-arginine in the blood serum of patients with AH ($79.36 \pm 3.69 \mu\text{mol/l}$) compared to L-arginine measurements in patients with AH and COVID-19 ($66.09 \pm 2.89 \mu\text{mol/l}$) were found. Simultaneously, among patients with AH and COVID-19, arginase activity was significantly higher ($10.48 \pm 0.41 \mu\text{mol/min} \times \text{mg}$) than in the group with AH ($8.82 \pm 0.40 \mu\text{mol/min} \times \text{mg}$).

Conclusions. The course of AH in the presence of COVID-19 is accompanied by a decrease in L-arginine against a reliable increase in arginase activity.

Keywords: L-arginine, arginase, arterial hypertension, COVID-19.

Для цитування: Складарова ОЄ, Денисенко НВ, Складаров ПО, Козуб ВІ, Бурмас МР. Рівень L-аргініну та активність аргінази в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і коронавірусною хворобою. Практикуючий лікар, 2023. № 2-3, с. 64-67. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-2.64.

Адреса для листування: Складарова Олена Євгенівна, elena505skl@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Миколайчука, 9, 79059, Україна.

Відомості про авторів: Складарова Олена Євгенівна, доцентка кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0003-3667-6304; Денисенко Наталія Валеріївна, канд. біол. наук, асистентка кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0003-1065-1643; Складаров Павло Олександрович, канд. мед. наук, асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; Козуб Віра Іванівна, лікарка центру терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання Львова; Бурмас Марія Романівна, лікарка-інтерн центру терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання Львова.

Особистий внесок: Складарова О.Є. — генератор ідеї й написання статті; Денисенко Н.В. — проведення біохімічних досліджень; Складаров П.О. — збір клінічного матеріалу; Козуб В.І. — курація пацієнта, збір клінічного матеріалу; Бурмас М.Р. — курація пацієнта, збір клінічного матеріалу.

Фінансування: Немає.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 15.05.2023 р., прийнята на друкування 25.05.2023 р., надрукована 28.07.2023 р.

For citation: Skyarova OY, Denysenko NV, Sklyarov PO, Kozub VI, Burmas MR. L-arginine levels and arginase activity in patients with arterial hypertension and coronavirus disease. The Practitioner, 2023. № 2-3, p. 64-67. DOI: 10.31793/2413-5461.2023.12-2.64.

Correspondence address: Sklyarova Olena Yevhenivna, elena505skl@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine FPGE, Lviv, Mykolaichuka St., 9, 79059, Ukraine.

Information about the authors: Sklyarova Olena Yevhenivna, Associate Professor of the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0003-3667-6304; Denysenko Nataliia Valeriivna, PhD, Assistant professor of Department of Biological Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0003-1065-1643; Sklyarov Pavlo Oleksandrovych, Holder of Doctorate Degree in Medicine, Assistant professor of Department of surgery and endoscopy FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Kozub Vira Ivanivna, doctor of the therapy center of the St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association of Lviv; Burmas Mariia Romanivna, intern doctor of the therapy center of the St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association of Lviv.

Personal contribution: Sklyarova OY — an idea generator, writing of an article; Denysenko NV — biochemical research; Sklyarov PO — collection of clinical material; Kozub VI — patient curation, collection of clinical material; Burmas MR — patient curation, collection of clinical material.

Funding: There is no.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 19.05.2023, accepted 27.05.2023, published 28.07.2023.