



“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
“EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Клінічна медицина / Clinical medicine
ЕСРВ 2022, 3/4(95): 12–19.

УДК 616.12-008.331.1:616.988.578.834-02:616.24-002]-547.495.9:612.015.11/.14

Активність NO-синтази й аргінази та вміст L-аргініну в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з COVID-19-пневмонією

*О.Є. СКЛЯРОВА, Л.П. БІЛЕЦЬКА, А.Т. ГОРБЕЙ, Н.В. ДЕНИСЕНКО,
А.В. ЧЕТАЙКІНА, О.М. РАДЧЕНКО, Є.Я. СКЛЯРОВ*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова», Львів, Україна

Email: elena505skl@gmail.com

Резюме. Метою роботи було провести порівняльний аналіз активності NO-синтази й аргінази та вмісту аргініну в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з COVID-19-пневмонією. У дослідження було включено 46 пацієнтів з АГ у поєднанні з COVID-19-пневмонією, яких було поділено на дві групи: до І групи увійшли 22 особи з АГ і легким перебігом COVID-19-пневмонії; до ІІ групи – 24 пацієнти з АГ і тяжким перебігом COVID-19-пневмонії. Для контрольної групи було відібрано 20 практично здорових осіб. Усім особам проводили загальноклінічні обстеження, а також визначали концентрацію L-аргініну, активність аргінази й NO-синтази в лімфоцитах периферичної крові.

Результати дослідження показали достовірне зниження концентрації L-аргініну в пацієнтів з АГ і легким перебігом COVID-19 на 19,7 % порівняно з контрольною групою та його виснаження у пацієнтів з АГ при поєднанні з COVID-19-пневмонією тяжкого перебігу (на 28,9 %) ($p < 0,05$). За наявності тяжкої COVID-19-пневмонії показники активності аргінази були на 37,5 % достовірно вищими ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з АГ і легким перебігом COVID-19. До того ж, тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з АГ супроводжувався суттєвим зростанням NOS на фоні погіршення прокоагулянтних властивостей крові та підвищенням показників D-димерів. Отже, перебіг артеріальної гіпертензії за наявності коронавірусної пневмонії легкого і тяжкого перебігу супроводжується значним дефіцитом L-аргініну, переважанням активності аргінази порівняно з NO-синтазною активністю в лімфоцитах периферичної крові, що зумовлено ступенем ураження легень та ендотеліальною дисфункцією.

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

NO-synthase and arginase activity and L-arginine content in peripheral blood lymphocytes of patients with arterial hypertension in combination with COVID-19 pneumonia

O.E. SKLYAROVA, L.P. BILETSKA, A.T. GORBIEY, N.V. DENISENKO, A.V. CHETAYKINA,
O.M. RADCHENKO, E.YA. SKLYAROV

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

CNE of the «First Territorial Medical Association of Lviv», Lviv, Ukraine

E-mail: elena505skl@gmail.com

Abstract. The aim of the work was to conduct a comparative analysis of the activity of NO-synthase and arginase and the content of L-arginine in peripheral blood lymphocytes of patients with AH in combination with COVID-19 pneumonia. 46 patients with AH combined with COVID-19 pneumonia were included in the study and were aggregated into two groups. The I group included 22 people with AH and a mild COVID-19 pneumonia; the II group – 24 patients with AH and a severe COVID-19 pneumonia. 20 practically healthy people were selected for the control group. General clinical examinations as well as determination of L-arginine concentration, arginase and NO-synthase activity in peripheral blood lymphocytes were performed on all individuals.

The results of the study showed a reliable decrease in concentration of L-arginine in patients with AH and a mild COVID-19 by 19.7% in comparison with the control group, and its increasing in patients with AH and a severe course of COVID-19 pneumonia by 28, 9% ($p<0.05$). In the presence of severe COVID-19 pneumonia, arginase activity indicators were credibly higher by 37.5% ($p<0.05$) than in the case of AH and a mild course of COVID-19. Furthermore, the severe course of the coronavirus disease in patients with AH was accompanied by a significant increase in NOS against the background of a deterioration in the procoagulant properties of the blood and an increase in D-dimers. Therefore, the course of AH in the presence of mild and severe coronavirus pneumonia is accompanied by a significant deficiency of L-arginine, a predominance of arginase activity compared to NO-synthase activity in peripheral blood lymphocytes, due to lungs affection degree and endothelial dysfunction.

Key words: L-arginine, arginase, NOS, arterial hypertension, COVID-19.

Вступ. Коронавірусна хвороба, спричинена коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), становить серйозну загрозу для здоров'я людей із серцево-судинними захворюваннями [1]. На даний час відомо, що старші особи, віком від 65 років, які мають в анамнезі артеріальну гіпертензію (АГ) чи цукровий діабет (ЦД), у разі приєднання COVID-19 змушені отримувати більш тривале лікування та мають гірший прогноз щодо ускладнень або летальних випадків [2]. Аналіз коморбідних станів на момент виникнення коронавірусної хвороби свідчить про те, що найчастіше в таких пацієнтів виявляють АГ (15,8 % – 49,7 %), ЦД (9,4 % – 28,3 %), кардіоваскулярні ураження (27,8 %), зокрема – серцеву недостатність (11,7 %) [3,4].

Серед інфікованих осіб із серцево-судинною патологією, які потребують госпіталізації та лікування у відділеннях інтенсивної терапії, слід враховувати тяжкість перебігу COVID-19-пневмонії, рентгенологічні дані щодо площі ураження легень, рівень сатурації, обтяжуючі симптоми (кашель, лихоманка, загальна слабкість, задишка), що в цілому може прискорювати виникнення судинних ускладнень [5]. Комп'ютерна томографія (КТ) пацієнтів з COVID-19 дозволяє виявити вже на ранніх етапах захворювання “матове помутніння” та ущільнення уражених ділянок легень [6]. Водночас клініко-лабораторні

дослідження дають загальне уявлення щодо ступеня тяжкості запального процесу, викликаного коронавірусною інфекцією та змін прокоагулянтних властивостей крові, рівнів D-димеру, С-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну, інтерлейкіну-6 (IL-6), печінкових ферментів [7].

Доведено, що реплікація та вивільнення вірусу SARS-CoV-2 супроводжується викидом у кров'яне русло прозапальних цитокінів і хемокинів, що сприяє порушенню метаболізму оксиду нітрогену (II) (NO) та розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) [8]. До того ж, встановлено, що в пацієнтів з COVID-19 спостерігається дефіцит циркулюючого аргініну, який бере участь у синтезі NO [9,10].

Згідно з даними клінічних досліджень відмічено зменшення середніх рівнів L-аргініну в плазмі крові дорослих та педіатричних пацієнтів з COVID-19 порівняно зі здоровими особами [11]. На цьому фоні відбувається зростання активності аргінази в плазмі крові та моноклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів із COVID-19 [12,13]. Унаслідок цих процесів зменшується ендотеліальне виділення NO, що призводить до вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску (АТ) [9].

Серед інфікованих осіб у більшості випадків прояви COVID-19 перебігають у легкій формі у вигляді лихоманки, кашлю, ломоти в попереку, міалгій і загальної слабкості, тоді як у 15–20 % пацієнтів, переважно в літніх осіб та пацієнтів із факторами ризику виникають тяжкі форми COVID-пневмонії, що може бути спричинене недостатністю продукції NO [14]. Хоча загалом конкурентна активність між NO-синтазою (NOS) та аргіназою за субстрат – аргінін є відомою, однак не до кінця зрозуміла взаємодія цих ферментів в умовах коморбідної патології.

Мета роботи: провести порівняльний аналіз активності NO-синтази й аргінази та вмісту L-аргініну в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів з АГ у поєднанні з COVID-19-пневмонією.

Матеріали та методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини у дослідження було включено 46 пацієнтів з АГ у поєднанні з COVID-19-пневмонією віком від 28 до 78 років (середній вік $68,71 \pm 2,15$ років). Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в центрі терапії або відділенні інтенсивної терапії та анестезіології КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова». Для досягнення поставленої мети хворих було розподілено на дві групи: до I групи ввійшли 22 особи з АГ і легким перебігом COVID-19-пневмонії; до II групи – 24 пацієнти, які мали АГ і до того ж були госпіталізовані з приводу тяжкого перебігу COVID-19-пневмонії. Для контрольної групи було відібрано 20 практично здорових осіб віком від 24 до 42 років.

Усім особам проводили загальноклінічні обстеження, а саме: детальний збір анамнестичних даних зі встановленням факторів ризику (зокрема, надваги чи ожиріння), перебігу і тривалості захворювання; визначення гемограми, біохімічного аналізу крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну, сечовини, фібриногену, D-димеру, СРП, феритину, прокальцитоніну. Шляхом імуноферментного аналізу визначали IL-6 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

Діагноз АГ підтверджували особам з АТ $>140/90$ мм рт. ст., а також пацієнтам, які приймали антигіпертензивні препарати (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) [15]. COVID-19 встановлювали шляхом отримання позитивних результатів ПЛР змивів із носоглотки. Для оцінки стану легень та встановлення ступеня ураження використовували КТ.

Деякі біохімічні показники визначали в лімфоцитах, зокрема концентрацію L-аргініну, активність аргінази, NO-синтази – індукцибельної (iNOS) та

конститутивної (сNOS) ізоформ. Вміст L-аргініну визначали за допомогою якісної реакції Сакагучі [16]. Активність аргінази досліджували шляхом визначення концентрації продукрованої сечовини [17]. Активність ізоформ NO-синтази визначали за концентрацією новосинтезованого цитруліну [18].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft Inc., USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили з використанням ANOVA за Краскелом-Уолісом. Оцінювали середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). Різницю між показниками вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Загальними особливостями пацієнтів з обох досліджуваних груп були: вік – практично однаковий в обох групах, рівномірний розподіл за статтю і ступенем АГ, індексом маси тіла (ІМТ), який в обох групах хворих свідчив про наявність ожиріння І ступеня ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні особливості пацієнтів досліджуваних груп, ($M \pm m$)

Параметр		Групи пацієтів			p-value
		Контроль (n=20)	АГ+COVID-19 легкого перебігу (I) (n=22)	АГ+COVID-19 тяжкого перебігу (II) (n=24)	
Вік, роки		36,85±2,18	68,21±1,74	69,21±2,57	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Стать	жінки, %	58,06 %	47,5 %	50,0 %	-
	чоловіки, %	41,94 %	52,5 %	50,0 %	-
ІМТ кг/м ²		23,69±0,42	30,62±0,67	30,01±0,88	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Систолічний АТ, мм рт. ст.		126,73±3,48	143,53±4,42	141,75±3,51	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.		82,51±2,12	88,42±6,93	90,17±7,33	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
ЧСС, уд./хв		81,76±5,24	88,33±4,26	95,79±2,91	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Температура тіла, °С		36,62±0,37	37,31±0,84	38,23±0,62	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
SpO2, %		98,85±0,93	96,54±1,02	84,81±4,96	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

У пацієнтів з легким перебігом коронавірусної пневмонії здебільшого виявляли незначне підвищення температури тіла, кашель, болючість у горлі, м'язові болі, аносмію, дисгезію, загальну слабкість. До того ж, у таких пацієнтів під час КТ знаходили переважно однокічні, мультифокальні, інфільтративні зміни за типом «матового скла».

Водночас у пацієнтів II групи спостерігалися клінічні ознаки пневмонії тяжкого перебігу, про що свідчили суб'єктивні та об'єктивні дані клінічної картини: наявність лихоманки, загальної слабкості, ломоти в суглобах, перкуторні та аускультативні ознаки ущільнення легеневої тканини, зміни лабораторних показників та зменшення показників сатурації. За даними КТ, у пацієнтів з АГ та COVID-пневмонією тяжкого перебігу знаходили

переважно двобічні ураження за типом «матового скла», що візуалізувалися у вигляді мультифокальних ділянок непрозорості легеневої тканини в нижньо-задніх відділах обох легень або полісегментарне ураження різних ділянок легень.

За результатами лабораторних досліджень (табл. 2), у пацієнтів з АГ та COVID-пневмонією тяжкого перебігу відмічалася достовірне зниження вмісту гемоглобіну на фоні підвищення показників вмісту глюкози, креатиніну та сечовини. Звертали на себе увагу достовірне підвищення печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), рівня фібриногену, феритину та ІЛ-6. Водночас незначно підвищений вміст лейкоцитів серед осіб обох досліджуваних груп можна пояснити тим фактом, що в цьому дослідженні більше ніж половина пацієнтів із COVID-19 мали нормальну або знижену кількість лейкоцитів, що відповідає основній характеристиці нової коронавірусної пневмонії [19,20]. Особливо необхідно відмітити збільшення вмісту СРП та D-димерів, що свідчить про активність запального процесу, ураження легеневої тканини, коагулопатії та є «несприятливими прогностичними чинниками», які пов'язані з високим ризиком і потенційно високою смертністю (табл. 2) [21]. До того ж, підвищення вмісту медіатора запалення ІЛ-6 свідчить про формування «цитокінового шторму» в осіб II групи з АГ та полісегментарною коронавірусною пневмонією, а також є незалежним предиктором несприятливого прогнозу [22].

Таблиця 2

**Лабораторна характеристика пацієнтів з АГ у поєднанні з COVID-19
легкого і тяжкого перебігу та контрольної групи, ($M \pm m$)**

Параметр	Групи пацієнтів			p -value
	Контроль ($n=20$)	АГ+COVID-19 легкого перебігу (I) ($n=22$)	АГ+COVID-19 тяжкого перебігу (II) ($n=24$)	
Гемоглобін, г/л	145,36 $\pm$ 4,24	132,35 $\pm$ 3,86	125,28 $\pm$ 16,8	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9$	5,65 $\pm$ 1,22	9,15 $\pm$ 0,52	9,82 $\pm$ 0,43	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
ШОЕ, мм/год	10,51 $\pm$ 0,92	14,64 $\pm$ 1,18	31,54 $\pm$ 5,67	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,63 $\pm$ 0,33	4,87 $\pm$ 0,91	5,28 $\pm$ 0,52	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
АЛТ, од./л	17,06 $\pm$ 1,84	29,87 $\pm$ 7,15	46,23 $\pm$ 6,92	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
АСТ, од./л	23,97 $\pm$ 2,78	27,69 $\pm$ 3,35	36,68 $\pm$ 5,42	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	77,96 $\pm$ 2,49	117,39 $\pm$ 4,74	121,45 $\pm$ 6,69	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Сечовина, ммоль/л	4,57 $\pm$ 0,73	9,02 $\pm$ 0,59	11,41 $\pm$ 1,14	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Фібриноген, г/л	3,43 $\pm$ 0,76	5,93 $\pm$ 0,94	4,60 $\pm$ 0,28	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Параметр	Групи пацієнтів			p-value
	Контроль (n=20)	АГ+COVID-19 легкого перебігу (I) (n=22)	АГ+COVID-19 тяжкого перебігу (II) (n=24)	
СРП, мг/л	2,62±0,24	18,78±2,62	45,09±4,29	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Феритин, мкг/л	67,45±4,28	128,93±6,18	632,17±15,63	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
D-димери, мг/л	0,25±0,01	1,04±0,02	9,74±0,33	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
IL-6, пг/мл	0,56±0,04	16,14±1,85	40,36±4,21	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Відповідно до клініко-лабораторної характеристики пацієнтів контрольної групи, хворих з АГ в поєднанні з COVID-пневмонією легкого та тяжкого перебігу відбувалися певні зміни в рівнях активності NOS, аргінази та вмісту аргініну (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст L-аргініну, аргінази, NOS, iNOS та cNOS у пацієнтів з АГ в поєднанні з COVID-19 легкого і тяжкого перебігу та контрольної групи, (M±m)

Параметр	Групи			p
	Контроль n=20	АГ+COVID-19 легкого перебігу (I) (n=22)	АГ+COVID-19 тяжкого перебігу (II) (n=24)	
L-аргінін, мкмоль/л	36,45±1,05	29,28±1,34	25,92±1,08	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Аргіназа, мкмоль/хв×мг	1,33±0,13	3,63±0,25	4,99±0,50	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
NOS, мкмоль/л	3,90±0,19	5,26±0,24	5,60±0,22	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
iNOS, од/мл	0,96±0,10	3,12±0,17	4,14±0,18	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
cNOS, од/мл	2,94±0,23	2,14 ±0,24	1,45±0,11	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$

Результати дослідження показали достовірне зниження концентрації L-аргініну в пацієнтів з АГ і легким перебігом COVID-19 на 19,7 % порівняно з контрольною групою та його виснаження у пацієнтів з АГ при поєднанні з COVID-пневмонією тяжкого перебігу (на 28,9 %) ($p<0,05$). Такі зміни показників L-аргініну за наявності тяжкого перебігу пневмонії, спричиненої коронавірусом, підтверджуються даними інших дослідників щодо пригнічуючого впливу SARS-CoV-2 на продукцію L-аргініну, що в свою чергу призводить до імунної недостатності, запалення, загибелі й дисфункції ендотеліальних клітин, а також вазоконстрикції, тромбозів, потовщення артерій і фіброзу з подальшою оклюзією судин та ішемією органів [9].

Згідно з отриманими результатами, у практично здорових осіб, функція ендотелію забезпечується мінімальними значеннями активності аргінази

та NOS. В умовах тривалого підвищення АТ активність аргінази може зростати в 3-5 разів і відповідно зростає активність NOS як компенсаторний механізм протидії виникненню ендотеліальної дисфункції.

У разі розвитку тяжкої COVID-пневмонії показники активності NOS і аргінази зростали ще більше, ніж за легкого перебігу, що, ймовірно, зумовлене полісегментарним двостороннім ураженням і прогресуванням гіпоксемії. Водночас активність аргінази достовірно збільшується при поєднанні АГ і COVID-пневмонії легкого і тяжкого перебігу порівняно з контрольними величинами. Водночас за наявності тяжкої COVID-пневмонії показники активності аргінази були на 37,5 % достовірно вищими ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з АГ і легким перебігом COVID-19.

Рівень NOS був достовірно більшим при АГ з COVID-пневмонією порівняно з контролем. На цьому фоні слід відмітити суттєве зростання показників iNOS та зменшення cNOS у пацієнтів з АГ в поєднанні з COVID-пневмонією легкого й тяжкого перебігу порівняно з контролем, що може бути спричинене прогресуванням ендотеліальної дисфункції.

Отже, активність iNOS та аргінази у лімфоцитах зростала за умов поєднання АГ з COVID-19 легкого та тяжкого перебігу, незважаючи на конкуренцію за субстрат. Імовірно, це зумовлено одночасним підвищенням продукції інтерферону γ , який стимулює експресію iNOS та IL-4, IL-10 та IL-13, що активують аргіназу [23]. Активний синтез NO за участі NOS окрім вазодилатації з часом може спричинити значний цитотоксичний вплив. Зростання активності аргінази зумовлює підвищену продукцію орнітину. За умов використання останнього орнітиндекарбоксилазою з утворенням поліамінів, можлива стимуляція проліферації клітин. Проте, при включенні орнітину в орнітинамінотрансферазну реакцію, є ймовірність підвищеного зростання продукції проліну з подальшим його використанням у біосинтезі колагену.

Підсумовуючи отримані результати щодо змін активності аргінази та NO-синтази по відношенню до рівня L-аргініну, слід звернути увагу на достовірне зменшення вмісту L-аргініну в пацієнтів з АГ і тяжким перебігом COVID-пневмонії порівняно з легким перебігом коронавірусної хвороби. До того ж, тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів з АГ супроводжується суттєвим зростанням активності аргінази і NOS на фоні погіршення прокоагулянтних властивостей крові та зростанням показників D-димерів. Наші дані збігаються з іншими повідомленнями щодо зниження здатності лімфоцитів до проліферації у пацієнтів із тяжким септичним станом на тлі зниження біодоступності L-аргініну [10].

Таким чином, COVID-пневмонія тяжкого перебігу різко погіршує загальний стан пацієнтів з АГ, що на рівні загальних клінічних симптомів свідчить про тяжкий септичний стан таких хворих – лихоманка, зменшення сатурації, необхідність кисневої терапії, зміни прокоагулянтних властивостей крові та наявність високих значень IL-6 та D-димерів. Тоді як аналіз компонентів аргінін/цитрулінового циклу свідчить про різке зменшення рівня L-аргініну у таких пацієнтів на тлі переважаючих значень аргінази та NO-синтази. Тому перспективним напрямком лікування такої коморбідної патології поряд зі стандартними методами лікування має бути призначення препаратів з L-аргініном.

Висновки. Перебіг артеріальної гіпертензії за наявності коронавірусної пневмонії легкого й тяжкого перебігу супроводжується значним дефіцитом L-аргініну, переважанням активності аргінази порівняно з NO-синтазою активністю в лімфоцитах периферичної крові, що зумовлено ступенем ураження легень та ендотеліальною дисфункцією.

ПОСИЛАННЯ

1. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. SN Compr Clin Med. 2020;2(8):1069–76. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.

2. Xu J, Xiao W, Liang X, Shi L, Zhang P, Wang Y et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1533. doi: 10.1186/s12889-021-11051-w.
3. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
4. Самчук ОО, Капустинська ОС, Скляров ЄЯ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби при серцевій недостатності. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:153–6. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12201).
5. Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, Michaelis EG, Bischoff P, Kunze CA et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):4263. doi: 10.1038/s41598-021-82862-5.
6. Calvo I, SantaCruz-Calvo S, Aranzana MG, Mármol P, Luque JÁ, Peral I et al. Digital Tomosynthesis and COVID-19: An Improvement in the Assessment of Pulmonary Opacities. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(11):761–3. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.017.
7. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/ COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00228–20. doi: 10.1128/CMR.00228-20.
8. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.
9. Durante W. Targeting Arginine in COVID-19-Induced Immunopathology and Vasculopathy. *Metabolites*. 2022;12(3):240. doi: 10.3390/metabo12030240.
10. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, Gambardella J, Eacobacci M, Jankauskas SS et al. L-Arginine and COVID-19: An Update. *Nutrients*. 2021;13(11):3951. doi: 10.3390/nu13113951.
11. Rees CA, Rostade CA, Mantus G, Anderson EJ, Chahrودي A, Jaggi P et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118:e2101708118.
12. Derakhshani A, Hemmat N, Asadzadeh Z, Ghaseminia M, Shadbad MA, Jadideslam G et al. Arginase 1 (Arg1) as an Up-Regulated Gene in COVID-19 Patients: A Promising Marker in COVID-19 Immunopathy. *J Clin Med*. 2021;10(5):1051. doi: 10.3390/jcm10051051.
13. Hemmat N, Derakhshani A, Baghi HB, Silvestris N, Baradaran B et al. Neutrophils, crucial, or harmful immune cells involved in coronavirus infection: A bioinformatics study. *Front Genet*. 2020;11:641. doi: 10.3389/fgene.2020.00641.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
16. Hosinian M, Quej 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.
17. 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.
18. Раваева М Ю. Изменение активности системы синтеза оксида азота под действием низкоинтенсивного миллиметрового излучения. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. 2011;24:201–10.
19. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):e14–e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
20. Zhu B, Feng X, Jiang C, Mi S, Yang L, Zhao Z, Zhang Y, Zhang L. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2021;2(1):574.
21. Komurcuoglu B. Clinical and laboratory findings of COVID-19. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2020;22:S16–8.
22. Sabioni LR, Tibirica E, Lamas CC, Amorim GD, De Lorenzo A. Systemic microvascular dysfunction in COVID-19. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020 Oct 15;10(4):386–91.
23. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol*. 2009 Oct 14;158:638–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x>.