

## ВПЛИВ КУРІННЯ НА РІВНІ АРГІНАЗИ ТА НІТРИТІВ І НІТРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

©Н. К. Покровська, А. Ф. Файник, Є. Я. Склярів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**РЕЗЮМЕ.** Артеріальна гіпертензія залишається одним із найпоширеніших захворювань та одним із основних факторів розвитку кардіоваскулярних подій не лише в Україні, а й у світі. Активне та пасивне куріння є одними з головних факторів ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, а хронічне куріння асоційовано з підвищеною артеріальною жорсткістю та зниженням еластичності артерій великого та середнього калібру.

**Мета** – з'ясувати вплив куріння на рівень аргінази та нітратів і нітритів ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідним ожирінням.

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів віком 42–75 років із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла чи ожирінням, з них 19 (33,9 %) пацієнтів курили. Пацієнтів було поділено на 2 групи залежно від анамнезу куріння. Було проведено такі обстеження: біохімічний аналіз крові, визначення рівнів аргінази та  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  у плазмі.

**Результати.** Знайдено зворотну кореляцію між індексом куріння та  $\text{SpO}_2$  ( $p < 0,05$ ), яка була достовірно нижчою у осіб, що курили ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів із анамнезом куріння відмічено достовірне підвищення концентрації аргінази ( $p < 0,05$ ), а також зниження рівнів  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  ( $p < 0,05$ ). Знайдено зворотну кореляцію між рівнями  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  та ШКФ ( $p < 0,05$ ) у осіб 2-ї групи, що дає можливість розглядати ці молекули в якості маркерів ураження ниркової паренхіми.

**Висновки.** Рівень аргінази є вищим у пацієнтів з АГ у поєднанні з ожирінням, котрі курять, порівняно із особами без шкідливих звичок, в той час як концентрація  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  є достовірно нижчою.  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  можна розглядати в якості маркерів ураження функції нирок у пацієнтів з коморбідною патологією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія; ожиріння; аргіназа; нітрити і нітрати; коморбідна патологія; куріння.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним із найпоширеніших захворювань та одним із основних факторів розвитку кардіоваскулярних подій не лише в Україні, а й у світі [1].

Активне та пасивне куріння є одними з основних факторів ризику серцево-судинної захворюваності та смертності [2, 3]. Ряд досліджень продемонстрував, що хронічне куріння асоційоване з підвищеною артеріальною жорсткістю та зниженням еластичності артерій великого та середнього калібрів [4].

Пацієнти з підвищеним артеріальним тиском (АТ), які курять, мають схильність до розвитку більш тяжких форм АГ, зокрема резистентної до лікування та реноваскулярної, що зумовлено атеросклеротичними змінами ниркових артерій [2].

Важливу роль у патогенезі АГ посідає оксид азоту (NO), який сприяє вазодилатації, бере участь у регуляції АТ та знижує вираження запального процесу в судинній стінці [5]. Рівень аргінази та  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  практично не відрізнявся у пацієнтів, що курили, порівняно з практично здоровими особами, проте не доведено, чи відсутність різниці зумовлена пасивним курінням, чи незначним впливом сигаретного диму на концентрацію даних молекул [6, 7].

**Мета** – з'ясувати вплив куріння на рівні аргінази та нітратів і нітритів ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) у пацієнтів з АГ та коморбідним ожирінням.

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів віком 42–75 років з АГ та надмірною масою тіла чи ожирінням на базі кардіологічного відділення ЛОКЛДКЦ та терапевтичних відділень КЛШМД, з них 19 (33,9 %) пацієнтів курили. Пацієнтів було поділено на 2 групи залежно від наявного анамнезу куріння.

Діагноз АГ встановлювали при АТ  $> 140/90$  мм рт. ст. [8], або у пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію. Ожиріння визначали при індексі маси тіла (ІМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (згідно з рекомендаціями ВООЗ).

ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

Пацієнтам, що курили, вираховували індекс куріння (ІТ) за формулою:

$$\text{число сигарет, викурених за день} \times \text{стаж куріння (в роках)} / 20.$$

Усі пацієнти підписували інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні, яка була затверджена комісією з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького.

Обстеженим було проведено такі дослідження: біохімічний аналіз крові, визначення рівнів аргінази та  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  у плазмі. Пацієнтам було виконане антропометричне вимірювання (ІМТ, обвід талії (ОТ) та стегон (ОС)) та визначення сатурації крові ( $\text{SpO}_2$ ).

Статистична обробка результатів проведена з використанням ліцензійної програми «Microsoft

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення Excel (2010)». Визначали Т-критерій Стюдента та U-критерій Манна – Уїтні з метою порівняння груп, та коефіцієнт кореляції Пірсона; рівень достовірності приймали  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив ( $63,8 \pm 10,4$ ) років, 2-ї – ( $61,3 \pm 9,5$ ) років (табл. 1).

Достовірно більшим було співвідношення ОТ/ОС у людей, що курили ( $p < 0,01$ ). Це дає можливість встановити ймовірну роль куріння в акумуля-

ції жирової тканини за абдомінальним типом.

Знайдено зворотну кореляцію між ІТ та  $SpO_2$  ( $p < 0,05$ ), яка була достовірно нижчою у осіб, що курили ( $p < 0,01$ ).

При аналізі лабораторних показників пацієнтів обох груп виявлено помірне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У пацієнтів, що курили, відмічено достовірне підвищення концентрації аргінази ( $p < 0,05$ ), а також зниження рівня  $NO_2^- + NO_3^-$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 1. Результати об'єктивного обстеження пацієнтів

Параметри	1 група пацієнти з АГ II–III стадії, 1–3 ступенів, ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> (n=37)	2 група пацієнти, що палять з АГ II–III стадія, 1–3 ступенів ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> (n=19)	p-value
Вік (років)	$63,8 \pm 10,4$	$61,3 \pm 9,5$	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,6 \pm 5,8$	$30,8 \pm 7,5$	$p > 0,05$
ОТ/ОС	$0,96 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,1$	$p < 0,01$
АТс, мм рт.ст.	$153,9 \pm 15,1$	$154,7 \pm 10,6$	$p > 0,05$
АТд, мм рт.ст.	$92,4 \pm 7,9$	$94,2 \pm 6,1$	$p > 0,05$
ЧСС, уд/хв	$78,0 \pm 12,2$	$76,5 \pm 9,4$	$p > 0,05$
SpO <sub>2</sub> , %	$97,4 \pm 1,1$	$95,4 \pm 1,9$	$p < 0,01$
ІТ, пачко/років	–	$32,8 \pm 20$	–

Таблиця 2. Результати лабораторного обстеження пацієнтів

Параметри	1 група пацієнти з АГ II–III стадії, 1–3 ступенів, ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> (n=37)	2 група пацієнти, що курять з АГ II–III стадії, 1–3 ступенів, ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> (n=19)	p-value
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,03 \pm 1,5$	$4,8 \pm 1,4$	$p > 0,05$
V-ліпопротеїди, од	$49,3 \pm 16,1$	$41,8 \pm 12,5$	$p > 0,05$
АлАТ, од	$25,3 (19,1; 36,8)$	$31,4 (19,4; 37,5)$	$p > 0,05$
АсАТ, од	$25,6 (16,8; 31,7)$	$26,0 (19,1; 29,2)$	$p > 0,05$
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$70,5 \pm 16,2$	$74,2 \pm 16,0$	$p > 0,05$
Аргіназа, мкмоль/хв×мг протеїну	$0,24 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,06$	$p < 0,05$
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/г	$2,6 \pm 0,6$	$2,26 \pm 0,5$	$p < 0,05$
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> / аргіназа	$10,7 (8,6; 14,2)$	$8,9 \pm 2,4$	$p < 0,01$

Підвищення концентрації аргінази ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з АГ та ожирінням, що курили, може бути зумовлено вираженим хронічним запальним процесом та ремоделюванням дихальних шляхів [9]. Гіперактивність аргінази призводила до зниження концентрації L-аргініну, який є субстратом для синтезу NO. Зниження його концентрації призводило до зменшення NO і відповідно його метаболітів (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) в осіб, що курили ( $p < 0,05$ ) [10]. Достовірно зниження NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup> та аргінази ( $p < 0,05$ ), а також достовірна різниця при

їх співвідношенні ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів 2-ї групи доводить вплив куріння на рівень вказаних молекул, хоча в попередніх дослідженнях достовірної різниці знайдено не було [6, 7].

Виявлено зворотну кореляцію між рівнем NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup> та ШКФ ( $p < 0,05$ ) в осіб 2-ї групи, що дає можливість розглядати ці молекули в якості маркерів ураження ниркової паренхіми. Проте залишається не до кінця зрозумілим, чи зменшення концентрації молекул призводить до зниження ШКФ, чи порушення функції нирок передуює вказаним змінам.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

**Висновки.** Рівень аргінази є вищим у пацієнтів з АГ у поєднанні з ожирінням, котрі курять, порівняно із особами без шкідливих звичок, тоді як концентрація  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  є достовірно нижчою.  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  можна розглядати як маркери ураження функції нирок у пацієнтів з коморбідною патологією.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ролі газотрансмітерів у патогенезі коморбідної патології є перспективним напрямком дослідження, адже залишається відкритим питання, чи зміни концентрації даних молекул є предикторами розвитку патологічних змін, чи власне АГ з ожирінням призводять до коливання рівня газотрансмітерів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Wermelt J. Management of arterial hypertension / J. Wermelt, H. Schunkert // *Herz*. – 2017. – Vol. 42. – P. 515–526.
2. Cigarette Smoking and Hypertension / A. Virdis, C. Giannarelli, M. Fritsch Neves [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol.16. – P. 2518–2525.
3. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008-2013 Korea Community Health Survey / W. Lee, S. Hwang, H. Choi [et al.] // *Epidemiol. Health.* – 2017. – Vol. 39. – P. e2017026.
4. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young / F. Saladini, E. Benetti, C. Fania, [et al.] // *Vasc. Med.* – 2016. – Vol. 21. – P. 422–428.
5. Gheibi S. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H2S: Implications in hypertension / S. Gheibi, S. Jeddi, K. Kashfi, [et al.] // *Biochem. Pharmacol.*, – 2018 – Vol.149. – P. 42–59.

6. Vieira van Keulen H. Serum concentration of nitric oxide in women smokers and nonsmokers with overweight / H. Vieira van Keulen, A. da Silva Gomes, M. Cardoso Fernandes Toffolo, [et al.] // *Nutr. Hosp.*, – 2015 – Vol. 32. – P. 1493–1499.
7. Okonji R. A comparative study of the plasma level of arginase and rhodanese in smokers and non-smokers / R. Okonji, A. Kuku // *Niger. J. Physiol. Sci.*, – 2010– Vol. 25. – P. 125–127.
8. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, [et al.] // *Eur. Heart J.*, – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.
9. Pera T. Arginase Inhibition Prevents Inflammation and Remodeling in a Guinea Pig Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. Pera, A. Zuidhof, M. Smit, [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2014 – Vol. 349. – P. 229–238.
10. Maarsingh H. Arginase and pulmonary diseases / H. Maarsingh, T. Pera, H. Meurs // *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2008 – Vol. 378. – P.171–184.

#### REFERENCES

1. Wermelt, J.A., & Schunkert, H. (2017). Management of arterial hypertension. *Herz*, 42, 515-526. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4574-1>
2. Virdis, A., Giannarelli, C., Fritsch Neves, M., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette Smoking and Hypertension. *Curr. Pharm. Des.*, 16(23), 2518-2525. <https://doi.org/10.2174/138161210792062920>
3. Lee, W., Hwang, S.H., Choi, H., & Kim, H. (2017). The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008-2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol. Health.*, 39, e2017026. <https://doi.org/10.4178/epih.e2017026>
4. Saladini, F., Benetti, E., Fania, C., Mos, L., Casiglia, E., & Palatini, P. (2016). Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc. Med. (United Kingdom)*, 21(5), 422-428. <https://doi.org/10.1177/1358863X16647509>
5. Gheibi, S., Jeddi, S., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2018). Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H2S: Implications in hypertension. *Biochem. Pharmacol.*, 149, 42-59.
6. Vieira van Keulen, H., da Silva Gome, A., Cardoso

7. Fernandes Toffolo, M., Esteves Oliveira, E., Cristian da Solva, L., Cristina Potente Dutra Luguetti, S., & Silva de Aguiar, A. (2015). Serum concentration of nitric oxide in women smokers and nonsmokers with overweight. *Nutr. Hosp.*, 32, 1493-1499. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9517>
8. Okonji, R.E., & Kuku, A. (2010). A comparative study of the plasma level of arginase and rhodanese in smokers and non-smokers. *Niger. J. Physiol. Sci.* 25(2), 125-127.
9. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
10. Pera, T., Zuidhof, A.B., Smit, M., Menzen, M.H., Klein, T., Flik, G., & Maarsingh, H. (2014). Arginase Inhibition Prevents Inflammation and Remodeling in a Guinea Pig Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 349(2), 229-238. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.210138>
11. Maarsingh, H., Pera, T., & Meurs, H. (2008). Arginase and pulmonary diseases. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 378(2), 171-184.

## **EFFECT OF SMOKING ON ARGINASE AND NITRITE AND NITRATE LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY**

©N. K. Pokrovska, A. F. Faynyk, Ye. Ya. Sklyarov

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**SUMMARY.** Arterial hypertension remains one of the most widespread diseases and one of the main factors in the development of cardiovascular events not only in Ukraine but also in the world. Active and passive smoking are among the main risk factors for cardiovascular morbidity and mortality, and chronic smoking is associated with increased arterial stiffness and decreased elasticity of large and medium-sized arteries.

**The aim** – to determine the effect of smoking on the level of arginase and nitrates and nitrites ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) in patients with arterial hypertension and comorbid obesity.

**Material and Methods.** We examined 56 patients aged 42–75 years with arterial hypertension and overweight or obesity. 19 (33,9 %) patients smoked. Patients were divided into 2 groups depending on the history of smoking. The following examinations were performed: biochemical analysis of blood, determination of arginase and  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  in plasma.

**Results.** It was found the negative correlation between the smoking index and  $\text{SpO}_2$  ( $p < 0.05$ ), which was significantly lower in smokers ( $p < 0.01$ ). Patients with a history of smoking showed a significant increase in arginase concentration ( $p < 0.05$ ), as well as a decrease in  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  ( $p < 0.05$ ). A negative correlation was found between the level of  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  and GFR ( $p < 0.05$ ) in individuals of the 2<sup>nd</sup> group. It made it possible to consider these molecules as markers of renal parenchymal damage.

**Conclusions.** Arginase level is higher in patients with arterial hypertension combined with obesity who smoke compared to those without bad habits, while the concentration of  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  is significantly lower.  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  can be considered as markers of renal impairment in patients with comorbid pathology.

**KEY WORDS:** arterial hypertension; obesity; arginase; nitrite and nitrate; comorbid pathology; smoking.

Отримано 02.09.2021