

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.4.004>
УДК 616-018.74-009.86:616.12-008.331.1-053.2



Лукша А.В. ✉, Максимович Н.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Состояние вазомоторной функции эндотелия у детей с артериальной гипертензией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, редактирование – Максимович Н.А.; сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Лукша А.В.

Подана: 06.09.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: drluksha@mail.ru

Резюме

Введение. Актуальность изучения эндотелия сосудов в функционировании механизмов регуляции сосудистого тонуса обуславливается результатами проведенных исследований за последние десятилетия. Несмотря на большое количество проведенных клинических и экспериментальных работ, связанных с ролью эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, истоки которых следует искать в детском возрасте, актуально изучение состояния эндотелия в педиатрической практике.

Цель. Оценить состояние вазомоторной функции эндотелия у детей с повышенным артериальным давлением.

Материалы и методы. Обследовано 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, медиана возраста составила 15,2 года. Все пациенты были разделены на 3 группы: первую группу (n=51) составили дети с артериальной гипертензией, 2-ю группу (n=30) – с высоким нормальным артериальным давлением, 3-ю группу – 30 здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения.

Результаты. У 78,4% детей с артериальной гипертензией были выявлены выраженные нарушения вазомоторной функции эндотелия. В группе детей с высоким нормальным артериальным давлением в 96,7% случаев отмечались начальные изменения вазомоторной функции эндотелия. При анализе состояния эндотелий-зависимой вазодилатации по результатам окклюзионной пробы установлено, что импедансный показатель вазомоторной функции эндотелия среди детей с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением был достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень eNOS и NOx у детей с эссенциальной артериальной гипертензией статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,03$, $p = 0,04$ соответственно). С целью оценки клинического значения изменений содержания NOx и eNOS в плазме крови детей был проведен корреляционный анализ. Обнаружены прямые корреляционные взаимосвязи уровня eNOS и показателя максимального прироста пульсового кровотока в предплечье по результатам окклюзионной пробы ($r = 0,300039$, $p = 0,006$), положительные между NOx и $\Delta dz/dt$ % ($r = 0,251892$, $p = 0,008$).

Заключение. У детей с артериальной гипертензией имеется патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов. Считаем, что уровень стабильных метаболитов NO и концентрация eNOS зависят от степени выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации: с прогрессированием эндотелиальных нарушений наблюдается снижение уровня NOx и активности NOS3.

Ключевые слова: эндотелий, оксид азота, эндотелиальная синтаза оксида азота, эндотелий-зависимая вазодилатация, артериальная гипертензия, дети

Aliaksandr V. Luksha ✉, Mikalai A. Maximovich
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

State of Endothelial Vasomotor Function in Children with Arterial Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design of the study, editing – Mikalai A. Maximovich; collection of material, processing, text writing, editing – Aliaksandr V. Luksha.

Submitted: 06.09.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: drluksha@mail.ru

Abstract

Introduction. The relevance of studying the vascular endothelium in the functioning of vascular tone regulation mechanisms is determined by scientific findings obtained over recent decades. Despite the large number of clinical and experimental studies related on the role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases in adults, whose origins should be sought in childhood, the study of endothelial condition in pediatric practice remains relevant.

Purpose. To assess the state of vasomotor function of the endothelium in children arterial hypertension.

Materials and methods. A total of 111 children aged 14 to 18 years were examined, the median age was 15.2. All patients were divided into 3 groups: the first group (n=51) consisted of children with arterial hypertension, the 2nd group (n=30) included children with high normal blood pressure, the 3rd group comprised 30 healthy children.

Results. In 78.4% of children with arterial hypertension, pronounced disorders of endothelial vasomotor function were detected. In the group of children with high normal arterial pressure, 96.7% of subjects showed initial changes in endothelial vasomotor function. When analyzing the state of endothelium-dependent vasodilation according to the results of the occlusion test, it was established that impedance index of vasomotor endothelial function in children with arterial hypertension and high normal blood pressure was significantly lower than in comparison group children ($p<0.001$). The levels of eNOS and NOx in children with essential arterial hypertension are statistically lower compared to healthy children ($p=0,03$, $p=0,04$ respectively). In order to assess the clinical significance of changes in plasma of NOx and eNOS content in children, a correlation analysis was carried out.

Direct correlations were found between the level of eNOS and the indicator of the maximal post-ischaemic of forearm blood flow according to the occlusion test results ($r=0,300039$, $p=0,006$), positive between NOx and impedance index of the vasomotor function of the endothelium ($r=0,251892$, $p=0,008$).

Conclusion. Children with arterial hypertension exhibit a pathological decrease in endothelium-dependent vasodilation. We believe that stable NO metabolites levels and eNOS concentration depend on the severity of endothelium-dependent vasodilation: with endothelial manifestations progressing, both NOx levels and NOS3 activity decrease.

Keywords: endothelium, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, endothelium-dependent vasodilation, arterial hypertension, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Открытие вазоактивной роли эндотелия привело к существенному прогрессу в области сосудистых исследований. Актуальность изучения эндотелия сосудов в функционировании механизмов регуляции сосудистого тонуса обуславливается результатами проведенных исследований за последние десятилетия. Имеется большое количество проведенных клинических и экспериментальных работ, связанных с ролью эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [17]. Учитывая тот факт, что истоки атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца взрослых следует искать в детском возрасте [12, 14], изучение роли ЭД в развитии АГ является актуальной педиатрической проблемой, что обусловлено немногочисленными исследованиями в данной медицинской области.

Согласно современной концепции эндотелий – это активная метаболическая система, которая поддерживает сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, регуляция гемостаза и фибринолиза, модулирование воспалительного процесса в сосудистой стенке и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение, участие в регуляции факторов роста и др. [1, 15, 17, 28]. Эти функции эндотелий осуществляет путем синтеза и продуцирования ряда биологических активных соединений [1].

Среди них наибольшее значение имеет эндотелиальный фактор релаксации (EDRF) – оксид азота (NO). Установлено, что от концентрации NO в плазме крови зависит вазорелаксация в условиях повышенного артериального давления [13].

Нормально функционирующий эндотелий обеспечивает непрерывную секрецию NO, необходимую для поддержания тонуса артериальных сосудов. Доказано, что уровень NO является главным фактором, обуславливающим его биологические эффекты. При низких концентрациях NO преобладают его прямые эффекты, оказывающие цито- и нейропротекторное действие, а при недостаточности продукции определяется нарушение эндотелий-зависимой вазорелаксации [26]. При высоких концентрациях NO превалируют не прямые или повреждающие эффекты, обусловленные его свободно-радикальными свойствами и способностью к образованию пероксинитрита [26]. Повреждение ДНК активными радикалами азота приводит к накоплению транскрипционного фактора p53, который является индикатором NO-опосредованного апоптоза [10, 22].

NO представляет собой восстановленную форму монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 секунд, которая образуется посредством окисления терминальной группы гуанидина аминокислоты L-аргинина [1, 29]. Основным катализатором этой реакции выступает фермент – синтаза оксида азота (NOS).

В настоящее время идентифицированы три изоформы NOS: NOS-1 – нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS), NOS-2 – индуцибельная (iNOS) или макрофагальная (mNOS) и NOS-3 – эндотелиальная (eNOS) [1]. Две изоформы (nNOS и mNOS) локализованы главным образом в цитоплазме клеток, eNOS содержится в мембранах клеток. Все изоформы NOS катализируют образование NO, имеют сходную структуру, однако механизм действия, локализация каждой изоформы и биологический эффект имеют специфические особенности [4, 6, 10, 21].

nNOS (161 кДа), состоящая из 1434 аминокислотных остатков, экспрессируется в основном в нейронах и продуцирует NO как клеточную сигнальную молекулу [6, 21]. В настоящее время описано пять вариантов nNOS (α , β , γ , μ и nNOS-2), которые генерируются в результате альтернативного сплайсинга [9].

iNOS (131 кДа) содержит 1153 аминокислотных остатка, локализуется в иммунных клетках и синтезирует оксид азота в качестве предшественника к цитотоксическим свободным радикалам для защиты от вторжения бактерий [6, 21].

eNOS (133 кДа) образована из 1203 аминокислотных остатков, преобладающее место клеточной экспрессии – эндотелий [4, 6, 21, 24].

В норме образование NO происходит в основном с помощью eNOS (nNOS продуцируют NO в очень малых количествах). При эндотелиальной дисфункции отмечается нарушение синтеза и биодоступности NO вследствие подавления экспрессии / инактивации eNOS или из-за повышенного распада NO активными формами кислорода [26]. При тяжелом поражении эндотелия нарушается его целостность, в интиме появляются участки, лишенные эндотелиальной выстилки (деэндотелизация), что приводит к тому, что биологически активные вещества, минуя эндотелий, тем самым непосредственно взаимодействуют с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение [23].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой сложный биохимический каскад, основным недостатком которого является изучение состояния эндотелия на фоне отсутствия ее четких диагностических критериев (лабораторных, инструментальных). В качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови определенных факторов, синтезируемых эндотелием и выполняющих различные функции, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД.

В настоящее время лабораторными маркерами дисфункции эндотелия являются молекула оксида азота, эндотелиальная NO-синтаза, молекулы межклеточной адгезии 2-го типа (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), факторы, ингибирующие вазоконстрикцию (VIF), E-селектин (E-selectin), P-селектин (P-selectin) и sCD40L (soluble CD40 ligand), а также цитокины – интерлейкин-6 и 18, высокочувствительный C-реактивный белок (hs-CRP) и эндотелин-1 (ET-1) [7, 16, 18–20]. В последнее время повышенное внимание уделяется эндотелиальным апоптотическим микрочастицам (endothelial microparticles, EMPs) как новым маркерам эндотелиальной дисфункции, которые представляют собой мембранные везикулы,

высвобождающиеся во внеклеточное пространство при активации или апоптозе эндотелиальных клеток [7, 19, 20].

Одним из важных биохимических маркеров функции эндотелия является молекула NO. Однако нестабильность и короткий период жизни NO резко ограничивают применение метода оценки NO, изучение же стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов, NOx) в плазме или моче широко используется в научных исследованиях [19, 25]. Нитриты и нитраты, являясь продуктами метаболизма NO, также могут выступать в качестве его своеобразного депо [3, 29]. При определенных условиях циркулирующие протеины и ферменты (гемоглобин, миоглобин, ксантин оксидоредуктаза, митохондриальная цитохромоксидаза, альдегиддегидрогеназа 2, цитохром P450 редуктаза и цитохром P450) могут катализировать восстановление нитритов или нитратов с образованием NO [3, 29]. Также установлено, что NO может стабилизироваться для запасаения и транспортировки путем включения его в комплексы, образующие депо NO в эндотелии и в гладкой мускулатуре. Основными формами депонирования и транспортировки NO в организме являются S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа. Эти комплексы способны к взаимопревращениям в зависимости от уровня в клетке Fe^{2+} , низкомолекулярных тиолов и NO. Депо NO может связывать избыток NO и тем самым предупреждать его токсические эффекты. С другой стороны, депо NO может служить дополнительным неферментативным источником NO в случае его дефицита [3, 29].

При сердечно-сосудистой патологии наблюдается снижение концентрации NOx, что может быть следствием снижения экспрессии и активности eNOS, уменьшения уровня L-аргинина, кофакторов NO-синтазы, повышения эндогенных ингибиторов NO. У некоторых пациентов наблюдается повышение уровня NOx при функциональных признаках снижения эндотелий-зависимой вазодилатации, что свидетельствует о тяжелой дисфункции эндотелия. При этом увеличение концентрации конечных продуктов окисления NO может быть связано с активацией iNOS медиаторами воспаления (фактором некроза опухоли- α , интерлейкином-6, интерлейкином-1 β), липополисахаридами, активными формами кислорода [11].

В качестве инструментальных методик оценки вазомоторной функции эндотелия S.W. Werns и соавт. (1989) было предложено проведение коронарографии с введением ацетилхолина для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации и нитропрусида натрия для оценки эндотелий-независимой вазодилатации [19]. В 1992 г. D.S. Celermajer и соавт. (1992) разработали неинвазивный метод диагностики функционального состояния эндотелия путем оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с помощью ультразвука высокого разрешения [2, 19]. Данный способ оценки функции эндотелия носит название «поток-опосредованное расширение» (Flow mediated dilatation – FMD). T. Gori и соавт. (2008) предложили новый неинвазивный метод – вазоконстрикция, вызываемая низкоскоростным потоком (Low flow-mediated constriction – L-FMC), позволяющий оценивать артериальный тонус в состоянии покоя. L-FMC заключается в сужении плечевой артерии, обусловленным снижением кровотока после окклюзии артерии с помощью дистально расположенной манжеты. L-FMC является простым и быстрым методом, дополняющим FMD и расширяющим диагностические возможности [8, 19]. Однако в настоящее время научное сообщество не предложило «золотого стандарта» из множества инструментальных методик для исследований функции эндотелия.

На протяжении многих лет реовазографический метод остается наиболее доступным и широко применяемым неинвазивным методом для изучения состояния периферической гемодинамики в практике. Данный метод позволяет установить степень выраженности нарушений вазомоторной функции эндотелия, выступая в качестве раннего доклинического маркера сосудистого повреждения. Поэтому представляется необходимым и целесообразным продолжение изучения свойств и функций эндотелия в детском возрасте, а также разработки и оптимизации диагностических методов оценки его состояния.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние вазомоторной функции эндотелия у детей с артериальной гипертензией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, медиана возраста составила 15,2 (14,0; 16,5) года. Все пациенты были разделены на 3 группы: первую группу ($n=51$) составили дети с артериальной гипертензией, 2-ю группу ($n=30$) – с высоким нормальным артериальным давлением, 3-ю группу – 30 здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения.

Функцию эндотелия сосудов по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией оценивали с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Республика Беларусь). В качестве информативной реографической величины оценивали относительное изменение максимальной скорости кровотока (показатель вазомоторной функции эндотелия), вызванное реактивной гиперемией – $D(dz/dt)$ %. Диагностические заключения строились на основании степени выраженности нарушений ЭЗВД на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией после пятиминутной компрессии манжеты. При $D(dz/dt) >12\%$ – вазомоторная функция (ВФ) эндотелия не нарушена, при $D(dz/dt) (-2 \div 12)\%$ – умеренно выраженное нарушение ВФ эндотелия, при $D(dz/dt) (<-2 \div <-15)\%$ – выраженное нарушение ВФ эндотелия. Критерием дисфункции эндотелия считали показатель $\Delta(dz/dt)$ на реактивную гиперемию менее 12% [27].

В зависимости от степени выраженности нарушений ЭЗВД на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией дети разделялись на 3 подгруппы: подгруппа 1 «ЭД 0» – дети с $\Delta dz/dt >12\%$, подгруппа 2 «ЭД 1» – с $\Delta dz/dt (-2 \div 12)\%$, подгруппа 3 «ЭД 2» включала пациентов с уровнем $\Delta dz/dt (<-2 \div <-15)\%$.

Количественное определение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в плазме крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human NOS3/eNOS (Nitric oxide synthase, endothelial) ELISA Kit cat. № EH0554.

Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, представлялись в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для оценки различий количественных признаков применялись непараметрические методы статического анализа. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования функционального состояния эндотелия плечевой артерии у детей в зависимости от сформированных групп представлены в табл. 1.

Учитывая степень выраженности нарушений ЭЗВД на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией, обнаружено, что у 78,4% детей с артериальной гипертензией были выявлены выраженные нарушения вазомоторной функции эндотелия, у 21,6% – умеренно выраженные. В группе пациентов с высоким нормальным артериальным давлением в 96,7% случаев отмечались начальные изменения ВФ эндотелия, в 3,3% случаев – ЭД выявлена не была. Среди контрольной группы детей не были выявлены признаки ЭД, проявляющиеся снижением ЭЗВД.

При сравнительном анализе $\Delta dz/dt$ % прироста на плечевой артерии в зависимости от нозологической принадлежности установлено, что у детей с артериальной гипертензией наиболее часто обнаруживаются выраженные нарушения вазомоторной функции эндотелия в сравнении с группой детей с высоким нормальным артериальным давлением ($\chi^2=80,00$; $p=0,0000$) и группой сравнения ($\chi^2=80,00$; $p=0,0000$). В группе пациентов с высоким нормальным артериальным давлением преобладают начальные изменения ВФ эндотелия по сравнению с группой 1 ($\chi^2=16,20$; $p=0,0001$) и группой 3 ($\chi^2=45,49$; $p=0,0000$).

При анализе состояния ЭЗВД по результатам окклюзионной пробы, представленной в таблице 2, установлено, что импедансный показатель ВФ эндотелия в группе детей с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением был достоверно ниже, чем у детей из группы сравнения ($p<0,001$).

На основании показателей максимального пульсового кровотока на плечевой артерии выявлено, что у детей с повышенным уровнем артериального давления имеется патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов.

В зависимости от степени выраженности нарушений ЭЗВД на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией дети были разделены на 3 подгруппы: подгруппа 1 «ЭД

Таблица 1

Степень выраженности нарушений ЭЗВД на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией у детей

Table 1

Degree of severity of endothelium-dependent vasodilation at the 1st minute of the reactive hyperemia test in children

$\Delta dz/dt$ % прироста на плечевой артерии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
-15 – -2%	40 (78,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0000	0,0000	–
-2 – +12%	11 (21,6%)	29 (96,7)	0 (0,0%)	0,0001	0,0004	0,0000
>12%	0 (0,0%)	1 (3,3)	30 (100%)	0,3	0,0000	0,0000

Таблица 2

Показатели максимального прироста пульсового кровотока у детей, Ме (Q25–Q75)

Table 2

Indicators of the maximal post-ischemic of forearm blood flow in children, Me (Q25–Q75)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
$\Delta dz/dt$ %	-7,2 (-9,9; -3,1)	5,5 (3,3; 7,4)	19,6 (14,9; 26,1)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Таблица 3

Средние величины показателей холтеровского мониторирования артериального давления в зависимости от степени снижения ЭЗВД сосудов

Table 3

Mean values of indicators of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring depending on the degree of endothelium-dependent vasodilation of vessels

Показатель	Подгруппа 1 «ЭД 0»	Подгруппа 2 «ЭД 1»	Подгруппа 3 «ЭД 2»	p
Среднее САД, мм рт. ст.	119,5 (113,4; 122,3)	122,9 (118,1; 130,1)	134,1 (125,7; 137,0)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,0001$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	68,9 (67,4; 69,6)	71,4 (66,3; 76,0)	77,4 (72,9; 80,6)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,001$
Гипертонический индекс времени САД, %	14,0 (6,7; 18,5)	29,7 (15,3; 55,5)	63,2 (39,9; 75,0)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$
Гипертонический индекс времени ДАД, %	9,5 (8,5; 10,5)	16,9 (9,6; 34,1)	32,4 (19,2; 48,4)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,01$
Гипертонический индекс площади САД, мм рт. ст.	1,8 (0,2; 3,3)	3,0 (0,7; 7,0)	6,6 (3,7; 10,9)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,001$
Гипертонический индекс площади ДАД, мм рт. ст.	0,2 (0,2; 0,3)	1,4 (0,5; 2,8)	2,6 (1,0; 4,1)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}>0,05$

0» – дети с $\Delta dz/dt > 12\%$, подгруппа 2 «ЭД 1» – с $\Delta dz/dt (-2 \div 12)\%$, подгруппа 3 «ЭД 2» включала пациентов с уровнем $\Delta dz/dt (< -15 \div < -2)\%$.

При статистическом анализе данных, представленных в табл. 3, статистически значимые различия между пациентами подгруппы 1 и подгруппы 2 получены по гипертоническому индексу площади ДАД, мм рт. ст. ($p=0,01$). При сравнении средних показателей детей подгруппы 1 с подгруппой 3 установили, что у детей с выраженными нарушениями ВФ эндотелия были достоверно выше средние величины САД ($p=0,007$), ДАД ($p=0,008$), гипертонического индекса времени САД ($p=0,001$), гипертонического индекса времени ДАД ($p=0,01$), гипертонического индекса площади САД ($p=0,008$) и ДАД ($p=0,008$) в сравнении с пациентами без нарушения ВФ эндотелия.

Аналогичная закономерность прослеживается при сравнении подгруппы 2 и подгруппы 3. Средние величины САД ($p=0,0001$), ДАД ($p=0,001$), гипертонического индекса времени САД ($p=0,0001$), ДАД ($p=0,01$), гипертонического индекса площади САД ($p=0,001$) были статистически выше у детей с признаками прогрессирующей эндотелиальной дисфункции.

В качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД [26].

При количественном определении уровня eNOS в плазме крови медиана уровня эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов 1-й группы составила 480,28 (400,0; 617,93) пг/мл, во 2-й группе – 569,79 (492,96; 709,39) пг/мл, среди здоровых детей – 638,38 (516,89; 700,96) пг/мл (рис. 1).

Установлено, что у детей с эссенциальной артериальной гипертензией уровень eNOS статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,03$). Однако

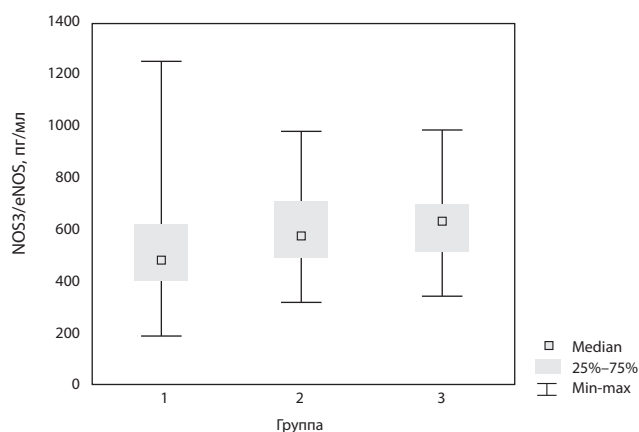


Рис. 1. Уровень eNOS в плазме крови обследованных детей
Fig. 1. Plasma levels of eNOS in the examined children

группа 1 и группа 2, как и группы 2 и 3, по концентрации eNOS статистически не различались ($p > 0,05$).

Уровень нитратов/нитритов у детей с артериальной гипертензией составил 20,25 (16,87; 22,30) мкмоль/л, в группе детей с высоким нормальным артериальным давлением – 18,12 (15,62; 20,98) мкмоль/л, среди здоровых детей – 21,39 (18,03; 26,89) мкмоль/л (рис. 2).

При сравнительном анализе содержания плазменного уровня стабильных метаболитов оксида азота у пациентов в зависимости от сформированных групп установлены статистически значимые различия между здоровыми детьми и пациентами с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии (21,39 и 20,25 мкмоль/л; $p = 0,04$) и лабильной артериальной гипертензии (21,39 и 18,12 мкмоль/л; $p = 0,004$). Достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й группы выявлено не было. Следует

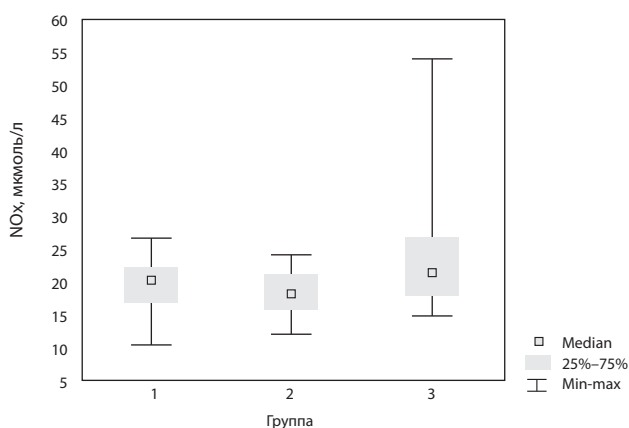


Рис. 2. Уровень стабильных метаболитов NO в плазме крови обследованных детей
Fig. 2. Plasma levels of stable NO metabolites in the examined children

Таблица 4

Показатели концентрации NOx и eNOS в зависимости от степени выраженности нарушений ЭЗВД
Table 4

Indicators of NOx and eNOS depending on the degree of endothelium-dependent vasodilation

Показатель	Подгруппа 1 «ЭД 0»	Подгруппа 2 «ЭД 1»	Подгруппа 3 «ЭД 2»	p
NOx, мкмоль/л	20,98 (18,03; 26,89)	18,08 (16,07; 20,99)	20,33 (17,05; 22,18)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}>0,05$
eNOS, нг/мл	633,57 (496,48; 674,49)	569,79 (464,44; 750,90)	476,06 (400,00; 595,07)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}>0,05$

отметить, что среди обследованных пациентов с АГ и высоким нормальным артериальным давлением уровень NOx в плазме крови был достоверно ниже по сравнению с группой контроля, что указывает на падение продукции эндотелиального NO и усугубляет дисфункцию эндотелия. Полагаем, что эти изменения в метаболизме NO являются одним из главных механизмов формирования повышенного артериального давления у детей.

При сравнительном анализе данных, представленных в табл. 4, выявили, что в подгруппе детей без ЭД, уровень NOx был статистически выше, чем в подгруппе 2 ($p=0,007$) и подгруппе 3 ($p=0,05$). Подгруппы 2 и 3 между собой статистически не различались ($p>0,05$).

Среди детей с нормальной ВФ эндотелия уровень eNOS значительно выше, чем в подгруппе 3 ($p=0,02$), которая характеризуется выраженными нарушениями функции эндотелия. Статистических различий между подгруппами 1 и 2 выявлено не было ($p>0,05$), подгруппа 2 и 3 статистически значимо по концентрации eNOS также не отличалась ($p>0,05$).

Учитывая результаты анализа табл. 4, можно предположить, что уровень стабильных метаболитов NO и NOS3 зависит от степени выраженности ЭЗВД: с прогрессированием эндотелиальных нарушений наблюдается снижение уровня NOx и активности NOS3.

С целью оценки клинического значения изменений содержания NOx и eNOS в плазме крови у детей был проведен корреляционный анализ. Обнаружены прямые корреляционные взаимосвязи уровня eNOS и показателя максимального прироста пульсового кровотока в предплечье по результатам окклюзионной пробы ($r=0,300039$, $p=0,006$), положительные корреляции между NOx и $\Delta dz/dt$ % ($r=0,251892$, $p=0,008$). Также установлена отрицательная тенденция между $\Delta dz/dt$ % и средним уровнем САД ($r=-0,430370$, $p=0,0001$), ДАД ($r=-0,440184$, $p=0,00007$), гипертоническим индексом времени САД ($r=-0,473192$, $p=0,00002$) и ДАД ($r=-0,391163$, $p=0,0006$), гипертоническим индексом площади САД ($r=-0,394762$, $p=0,0006$) и ДАД ($r=-0,339855$, $p=0,003$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с артериальной гипертензией имеется патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов.

Активность эндотелиальной синтазы оксида азота и уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у детей с эссенциальной артериальной

гипертензией статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми, что указывает на падение продукции эндотелиального NO и усугубляет дисфункцию эндотелия.

Уровень стабильных метаболитов NO и концентрация eNOS зависят от степени выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации: с прогрессированием эндотелиальных нарушений наблюдается снижение уровня NOx и активности NOS3.

Полагаем, что эти изменения в метаболизме оксида азота являются одним из механизмов формирования повышенного артериального давления у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Endothelial function: focus on nitric oxide. *Health of Ukraine*. 2012;50–51. (In Russian)
2. 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. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
3. Deryagina V.P., Rizhova N.I., Savluchinskaya L.A., Kirsanov K.I. Role of nitric oxide and endothelial NO synthase in carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(2):29–39 (In Russian)
4. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehs304
5. Golovchenko Y., Trishchynska M. Modern conception of cerebral vessel endothelium physiology and pathology. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal*. 2008;1–2:22–28. (In Russian)
6. Goncharov N.P. Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture). *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(3):75–79. (In Russian)
7. Goncharov N.V., Nadeev A.D., Jenkins R.O., Avdonin P.V. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9759735. doi: 10.1155/2017/9759735
8. Gori T., Dragoni S., Lisi M., et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(20):1953–1958. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.049
9. Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):33–48. (In Russian)
10. Kuznetsova V.L., Soloveva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Modern problems of science and education*. 2015;4:24–29. (In Russian)
11. Lapshina L.A., Kravchun P.G., Titova A.Y., Glebova O.V. The importance of nitrates and nitrites' content estimation, as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology. *Ukrainian Medical Journal*. 2009;6:49–53. (In Russian)
12. Maksimovich N., Luksha A., Kizialevich A. Epidemiology of arterial hypertension in children of the Grodno region for the five-year period. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17:303–307. (In Russian)
13. Maltseva N.V., Smirnova A.S., Rublevskaya A.C., Bichan N.A. Possible genetically determined mechanisms of arterial hypertension in tobacco smoking. *Kardiologiya*. 2019;59(15):4–10. (In Russian)
14. Maximovich N.A. Diagnosis of endothelial dysfunction in children with neurocirculatory dystonia: test with reactive hyperemia. *Journal GrSMU*. 2005;3:100–103. (In Russian)
15. Melnikova Y.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659–665. (In Russian)
16. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Bragina N.A. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(4):7–13. (In Russian)
17. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(3):5–22. (In Russian)
18. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):733–742. (In Russian)
19. Shabrov A.V., Galenok A.S., Uspensky Yu.P., Loseva K.A. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):202–209. (In Russian)
20. Shere A., Eletta O., Goyal H. Circulating blood biomarkers in essential hypertension: a literature review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2017;2:99–99. doi: 10.21037/jlpm.2017.12.06
21. Shu X., Keller T.C. 4th, Begandt D., et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(23):4561–4575. doi: 10.1007/s00018-015-2021-0
22. Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;1(53):228–233. (In Russian)
23. Spirina N.N., Spirin N.N., Fadeeva O.A., Shipova E.G., Boiko A.N. Multiple sclerosis and endothelial dysfunction (a review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(10-2):32–42. (In Russian)
24. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):311–379. doi: 10.1152/physrev.00036.2017
25. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res*. 2005;39(8):797–815. doi: 10.1080/10715760500053651
26. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russian)
27. Vorobyov A.P. Computer rheograph «Impekard-M». *Method of application*. 2007:52. (In Russian)
28. Wood K.C., Cortese-Krott M.M., Kovacic J.C., et al. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):1861–1871. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301068
29. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015;129(2):83–94. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002