

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова

## Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):86-88; doi 10.15574/PP.2016.68.86

**Мета** — провести оцінку стану функції ендотелію у здорових дітей молодшого шкільного віку за допомогою біохімічного методу дослідження.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 179 здорових дітей молодшого шкільного віку, яким попередньо проведено оцінку функції ендотелію за допомогою ультразвукового триплексного дослідження. Стан функції ендотелію оцінено методом імуноферментного аналізу з визначенням рівня ендотеліну-1 та загальної кількості оксиду азоту в сироватці крові.

**Результати.** Залежно від концентрації ендотеліну-1 та оксиду азоту у крові група здорових дітей була розподілена на 6 підгруп. Зміни відмічалися в підгрупі 2 у вигляді збільшення концентрації оксиду азоту при нормальній концентрації ендотеліну-1, тобто спостерігалася компенсаторна вазодилатація. У підгрупі 3 виявлялася тенденція до зниження концентрації оксиду азоту при підвищенні ендотеліну-1, тобто виникнення вазоконстрикції при недостатності вазодилатуючих факторів. У підгрупі 4 відмічалися достовірно високі показники оксиду азоту внаслідок тенденції до підвищення ендотеліну-1. У підгрупі 5 виявлялося достовірне зниження ендотеліну-1 при нормальній концентрації оксиду азоту, тобто характерна вазоконстрикція. У підгрупі 6 спостерігалася значне підвищення концентрації ендотеліну-1 при зниженні оксиду азоту.

**Висновки.** Проведені дослідження дають змогу вважати концентрацію у крові ендотеліну-1  $1,54 \pm 0,08$  фмоль/мкл та оксиду азоту  $16,27 \pm 1,72$  мкмоль/л нормативними показниками ендотеліальної функції в дітей віком від 6 до 9 років. Найбільш несприятливі біохімічні показники функції ендотелію в дітей підгруп 5 та 6, що свідчить про неадекватну реакцію судин у відповідь на ішемію та виражену ендотеліальну дисфункцію. Діти з даними формами ендотеліальної дисфункції відносяться до групи ризику за розвитком серцево-судинних захворювань і потребують проведення профілактичних заходів.

**Ключові слова:** діти, ендотеліальна функція, ендотелін-1, оксид азоту.

### Вступ

Вивчення ролі ендотелію в патогенезі серцево-судинних захворювань доводить, що ендотелій регулює периферичний кровотік та інші важливі функції. Одна з головних функцій ендотелію в організмі — бар'єрна, яка виконує підтримку гомеостазу шляхом регуляції рівноваги протилежних процесів: а) тону судин (вазодилатація/вазоконстрикція); б) анатомічного будівництва судин (синтез/інгібування факторів проліферації); в) гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів); г) місцевого запалення (продукція про- і протизапальних факторів) [6, 8, 9]. Тому загальною стала концепція про ендотелій як мішень для профілактики та лікування патологічних процесів, які приводять до серцево-судинних захворювань [2, 7, 9].

Основні принципи профілактичної кардіології базуються на оцінці та корекції факторів серцево-судинного ризику. Усі ці фактори об'єднує те, що в кінцевому результаті всі вони приводять до пошкодження судинної стінки, передусім саме ендотеліального шару та прогресування атеросклерозу з серцево-судинних подій у дорослому житті. Одним із перших етапів порушення ендотелію є його дисфункція, яка представляє собою дисбаланс між продукцією, з одного боку, вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (оксид азоту, простагліцину, тканинний активатор плазміногену, S-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора), з іншого боку, вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан A<sub>2</sub>, інгібітор тканинного активатора плазміногену) [1, 3, 7, 9]. При цьому механізм їх кінцевої реалізації до кінця не зрозумілий.

Ендотелін уперше ідентифікований у 1988 р. у культурі ендотеліальних клітин аорти свині та є головним вазо-

констрикторним пептидом. Його вазоконстрикторний потенціал у 10 разів вищий, ніж d ангіотензину-II. На даний час виділені та очищені три ізоформи ендотеліну: ендотелін-1, ендотелін-2, ендотелін-3. Ендотелін-1 не накоплюється в ендотеліальних клітинах, але доволі швидко утворюється під впливом багатьох факторів: адреналіну, ангіотензину-II, вазопресину, тромбіну, цитокінів та механічних впливів. За даними досліджень, ендотелін має прогностичне значення при порушенні серцевої діяльності, при інфаркті міокарда. Крім цього, ендотелін є маркером коронарного атеросклерозу та коронарної ендотеліальної дисфункції [7, 8].

Найбільш чутливим до пошкодження в ендотелії є система синтезу важливого ендотеліального фактора — оксид азоту (NO). NO постійно утворюється з L-аргініну за участю NO-синтаз (NOS) і виділяється з ендотелію. Активність NOS найбільш виражена в ендотелії артеріальних судин і мінімальна в ендотелії капілярів та вен. Багато клітин виконують свою функцію через продукцію NO. Одним із головних умов ангіогенезу є підвищення проникливості ендотелію, що пов'язують переважно з дією NO. Підвищення проникливості судин необхідно для виходу білків плазми крові, і передусім — фібриногену, що приводить до утворення фібринової основи для подальшої міграції ендотеліоцитів. NO відповідає за вазодилатуючий ефект релаксуючого фактора, який виділяє ендотелій. У відповідь на пошкодження ендотелій судин синтезує сімейство амінопептидів, які звуться ендотелінами. Вважають, що вазодилатуюча дія NO направлена проти вазоконстрикторного ефекту ендотелінів [4, 10, 11].

За попередніми даними [5], при аналізі стану функції ендотелію шляхом ультразвукового триплексного дослідження плечової артерії в дітей молодшого шкільного віку виділені групи дітей з ознаками ендотеліальної дис-

Таблиця

**Розподіл здорових дітей молодшого шкільного віку на підгрупи з урахуванням рівня ендотеліну-1, оксиду азоту та типу ендотеліозалежної вазодилатації**

Показник	Значення показників залежно від типу ендотеліозалежної вазодилатації у дітей за підгрупами 1–6					
	нормо-ергічний		гіперергічний		гіпоергічний	парадоксальний
	1	2	3	4	5	6
Ендотелін-1, фмоль/мкл	1,54± ±0,08	1,61± ±0,11	1,89± ±0,31	1,80± ±0,28	(1,02± ±0,22) °	(4,77± ±2,52) ^
Оксид азоту, мкмоль/л	16,27± ±1,72	(33,30± ±4,6)*	13,25± ±2,02	(31,99± ±2,86) #	17,65± ±2,10	(14,45± ±0,65) ^

*Примітки:* \* – різниця достовірна між підгрупами 1 та 2 (p<0,05); # – різниця достовірна між підгрупами 1 та 4 (p<0,05); ° – різниця достовірна між підгрупами 1 та 5 (p<0,05); ^ – різниця достовірна між підгрупами 1 та 6 (p<0,05).

функції, що потребувало подальшого дослідження стану ендотелію.

**Мета** роботи – провести оцінку стану функції ендотелію в здорових дітей молодшого шкільного віку за допомогою біохімічних методів дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 179 здорових дітей молодшого шкільного віку, мешканців м. Києва, які на момент обстеження не мали скарг та будь-яких змін при клінічному обстеженні. Усім дітям попередньо проведено оцінку функції ендотелію за допомогою ультразвукового триплексного дослідження [5]. Виявлені зміни функції ендотелію викликали необхідність проведення додаткового методу дослідження за допомогою біохімічного методу. Тому нами проведено оцінку стану вазоконстрикторних/вазодилатуючих факторів методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Biomedica (Австрія) для визначення рівня ендотеліну-1 та загальної кількості NO у сироватці крові з використанням системи Parametr™R&DSYSTEMS (USA&Canada).

### Результати дослідження та їх обговорення

Ендотеліальна дисфункція може визначатися як неадекватне (зниження або підвищення) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. Одним із методів оцінки ступеня та виразності ендотеліальної дисфункції є оцінка концентрації цих факторів у крові.

При проведенні попередніх досліджень [5] оцінки стану функції ендотелію при проведенні проби з «реактивною гіперемією» група здорових дітей розподілилася за типами післяоклюзивної реакції плечової артерії: більшість дітей мала гіперергічну реакцію плечової артерії (35,76%), однакова кількість дітей мала гіпоергічну (29,90%) та нормоергічну (29,60%) реакцію, менше дітей – парадоксальну (11,74%).

Залежно від виду ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії та концентрації ендотеліну-1 та NO у крові група здорових дітей розподілилася на 6 підгруп (табл.).

Оскільки зміни рівня циркулюючих маркерів дисфункції ендотелію мають місце при різних патологічних станах та відображають вплив на ендотелій багатьох факторів, тому не існує загальноприйнятих значень вмісту даних показників у крові здорових людей.

У літературі ми не знайшли нормативних показників ендотеліну-1 та NO у крові для дітей молодшого шкільного віку, тому за норму взяли значення показників у підгрупі 1. Як видно із таблиці, у підгрупі 2 відмічалася достовірне збільшення концентрації NO при нормальній концентрації ендотеліну-1, що свідчило про компенсаторну вазодилатацію. Це можна вважати стадією компенсації у відповідь на зовнішні фактори. У підгрупі 3 виявлялася тенденція до зниження концентрації NO при підвищенні ендотеліну-1, що свідчило про виникнення вазоконстрикції при недостатності вазодилатуючих факторів. У підгрупі 4 спостерігалися достовірно високі показники вазодилатуючого фактора (NO) внаслідок тенденції до підвищення ендотеліну-1, що приводить до підтримання тону судин. Діти з підгрупи 5 відносилися до групи зі зниженням адаптаційних можливостей ендотелію: відмічалася достовірне зниження ендотеліну-1 при нормальній концентрації NO, тобто характерна вазоконстрикція. Найбільш несприятливий тип ендотеліальної дисфункції – це були діти з підгрупи 6, коли у відповідь на оклюзію спостерігалася не розширення, а звуження судин. При цьому у крові значно підвищувалася концентрація ендотеліну-1 (найпотужніший вазоконстрикторний фактор) при зниженні вазодилатуючого, тобто відмічалася стадія дезадаптації. Дисбаланс показників ендотеліальної функції з підвищенням концентрації NO внаслідок підвищення концентрації ендотеліну-1 є компенсаторним у відповідь на навантаження. Але з часом унаслідок виснаження механізмів компенсації можуть розвиватися більш несприятливі типи реагування, які характеризуються проявами вазоконстрикції у вигляді зниження концентрації вазодилатуючих факторів при нормальному рівні ендотеліну-1 та значному підвищенні вазоконстрикторів при зниженні концентрації NO.

### Висновки

Таким чином, проведені дослідження дають змогу вважати нормативними показниками ендотеліальної функції у дітей віком від 6 до 9 років концентрацію у крові ендотеліну-1 1,54±0,08 фмоль/мкл та NO 16,27±1,72 мкмоль/л.

При оцінці стану функції ендотелію, за даними проведення імуноферментного дослідження, група здорових дітей є гетерогенною: концентрація ендотеліну-1 і NO найбільш несприятлива у підгрупі 5, в якій відмічається зниження концентрації ендотеліну-1 при збереженні концентрації NO, та в підгрупі 6, в якій визначається значне підвищення концентрації ендотеліну-1 та зниження концентрації NO. Ці дані свідчать про неадекватну реакцію судин у відповідь на ішемію та виражену ендотеліальну дисфункцію. Діти з даними формами ендотеліальної дисфункції відносяться до групи ризику за розвитком серцево-судинних захворювань і потребують проведення профілактичних заходів.

## ЛИТЕРАТУРА

- Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. — 2013. — № 1. — С. 14—22.
- Дидур М.Д. Эндотелиальная дисфункция у спортсменов высокого класса / М.Д. Дидур, Д.В. Чердиченко, В.Н. Лебедева // Спортивная медицина. — 2012. — № 2. — С. 26—30.
- Европейские клинические рекомендации о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал, приложение 2. — 2012. — № 4 (96). — С. 1—84.
- Значение определения нитритов — нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебова // Український медичний часопис. — 2009. — № 6. — С. 49—53.
- Ігнатова Т.Б. Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження / Т.Б. Ігнатова // Современная педиатрия. — 2015. — № 8. — С. 54—56.
- Лишнева В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу / В.Ю. Лишнева // Medicine. — 2014. — № 10. — С. 27—30.
- Ніконова В.В. Стан ендотеліальної функції у підлітків із артеріальною гіпертензією / В.В. Ніконова // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2. — С. 31—34.
- Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные предикторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста / С.В. Лямина, Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 13. — С. 261—265.
- Эндотелиальная дисфункция, гипертензия, атеросклероз / Ю.П. Никитин, К.Ю. Николаев, Ю.И. Рагино [и др.]. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. — 132 с.
- Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // Circ J. — 2009. — Vol. 73 (3). — P. 411—418.
- Forstermann U. Nitric oxidesynthases: regulation and function / U. Forstermann, W.C. Sessa // Eur. Heart. J. — 2012. — Vol. 33. — P. 829—837.

### Состояние эндотелиальной функции у здоровых детей младшего школьного возраста по данным биохимического метода исследования

Л.В. Квашина, Т.Б. Игнатова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Цель** — провести оценку состояния функции эндотелия у здоровых детей младшего школьного возраста при помощи биохимического метода исследования.

**Пациенты и методы.** Обследованы 179 здоровых детей младшего школьного возраста, которым предварительно проведена оценка функции эндотелия при помощи ультразвукового триплексного исследования. Состояние функции эндотелия оценено методом иммуноферментного анализа с определением уровня эндотелина-1 и общего количества оксида азота в сыворотке крови.

**Результаты.** В зависимости от концентрации эндотелина-1 и оксида азота в крови группа здоровых детей была распределена на 6 подгрупп. Изменения отмечались в подгруппе 2 в виде увеличения концентрации оксида азота при нормальной концентрации эндотелина-1, то есть наблюдалась компенсаторная вазодилатация. В подгруппе 3 выявлялась тенденция к снижению концентрации оксида азота при повышении эндотелина-1, то есть возникновения вазоконстрикции при недостаточности вазодилатирующих факторов. В подгруппе 4 отмечались достоверно высокие показатели оксида азота в результате тенденции к повышению эндотелина-1. В подгруппе 5 выявлялось достоверное снижение эндотелина-1 при нормальной концентрации оксида азота, то есть характерная вазоконстрикция. В подгруппе 6 наблюдалось значительное повышение концентрации эндотелина-1 при снижении оксида азота.

**Выводы.** Проведенные исследования позволяют считать концентрацию в крови эндотелина-1  $1,54 \pm 0,08$  фмоль/мкл и оксида азота  $16,27 \pm 1,72$  мкмоль/л нормативными показателями эндотелиальной функции у детей в возрасте от 6 до 9 лет. Наиболее неблагоприятные биохимические показатели функции эндотелия у детей подгрупп 5 та 6, что свидетельствует о неадекватной реакции сосудов в ответ на ишемию и выраженную эндотелиальную дисфункцию. Дети с данными формами эндотелиальной дисфункции относятся к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и требуют проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** дети, эндотелиальная функция, эндотелин-1, оксид азота.

### The condition within the healthy children of younger school age of an endothelial function according to a biochemical method of research

L. Kvashnina, T. Ignatova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose** — assessment of a condition of the endothelial function within the healthy children of younger school age by means of a biochemical method of research

**Patients and methods.** 179 healthy children of younger school age were examined, who were carried out previously an assessment of an endothelial function by means of ultrasonic triplex research. The condition of an endothelial function was estimated by method of the immunoenzymatic analysis with determination of level of an endothelin-1 and total amount of an oxide nitrogen in a serum of blood.

**Results.** Depending on the concentration of an endothelin-1 and oxide nitrogen in the blood the group of healthy children has been distributed on the 6 subgroups. The revealed changes are noted in the 2 subgroup in the form of increase of the concentration of oxide nitrogen at normal concentration of an endothelin-1, that means the compensatory vasodilatation is noted. Within the children in the 3 subgroup — a tendency to decrease of concentration of oxide nitrogen with the increase of an endothelin-1, that means the emergence of a vasoconstriction with the insufficiency of the vasodilative of factors. In the 4 subgroup the authentically high rates of oxide nitrogen as a result of a tendency to the increase of endothelin-1. The children from the 5 subgroup are revealed the reliable decrease of endothelin-1 with the normal concentration of oxide nitrogen, that means the vasoconstriction is characteristic. In the 6 subgroup the substantial increase of the concentration of endothelin-1 with the decrease of oxide nitrogen are observed.

**Conclusions.** The conducted researches allow to consider the concentration of endothelin-1 in blood  $1.54 \pm 0.08$  fmol/mkl and nitrogen oxide  $16.27 \pm 1.72$  μmol/l as the standard indicators of endothelial function within the children of age between 6 and 9 years. The most adverse biochemical indicators of function and endothelin within the children of 5 and 6 subgroups that demonstrates inadequate reaction of vessels in response on ischemia and the expressed endothelial dysfunction. The children with these forms of endothelial dysfunction can be carried to a group of the risk of the development of cardiovascular diseases and recommend the carrying out the preventive actions.

**Key words:** children, endothelial function, endothelin-1, nitrogen oxide.

### Сведения об авторах:

Квашина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф. зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Игнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Статья поступила в редакцию 5.12.2015 г.