

УДК: 616.12-008.331.1-053.2-003.96-085

## Результати дослідження рівня ендотелійзалежних факторів вазоконстрикції й вазодилатації в дітей з первинною артеріальною гіпертензією

Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, Т.І. Гавриленко<sup>2</sup>, Т.В. Гищак<sup>1</sup>, О.А. Підгайна<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup> ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** первинна артеріальна гіпертензія, діти, тромбоксан В<sub>2</sub>, 6-кетопростагландин F1α

У формуванні артеріальної гіпертензії (АГ) основну роль відіграє дисбаланс судинозвужувальних і судинорозширювальних субстанцій [10, 12, 13, 15, 17], серед яких велике значення має порушення співвідношення вазоактивних ендотеліальних факторів – тромбоксану і простацикліну [9].

Тромбоксан і простациклін – продукти каскаду арахідонової кислоти, в якому залежно від активності ферментів, що каталізують різні ланки цього каскаду, утворюється або тромбоксан, або простациклін. Баланс між цими двома сполуками сприяє гомеостатичній регуляції нормального артеріального тиску (АТ) [11]. Простациклін активує аденілатциклазу, внаслідок чого збільшується вміст циклічного АМФ, який викликає релаксацію судин і перешкоджає активації тромбоцитів [4]. Механізм дії тромбоксану пов'язаний зі збільшенням проникності плазматичної мембрани для іонів Ca<sup>2+</sup>, що обумовлює його вазоконстрикторний ефект [1].

У певних умовах (наприклад, при гострій або хронічній гіпоксії, інших стресових ситуаціях) порушується баланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами. В такому разі вазоконстрикція може виникати як за рахунок зниження продукції вазодилаторних факторів, так і за рахунок посиленого синтезу речовин, що мають вазоконстрикторні властивості.

Оскільки кінцевий фізіологічний ефект простацикліну і тромбоксану обумовлений швидше не їх абсолютним вмістом у плазмі, а відносним переважанням того чи іншого, в більшості досліджень розраховують співвідношення їх рівнів.

У клінічній практиці прийнято визначати кількість неактивних метаболітів тромбоксану (тромбоксану В<sub>2</sub>) і простацикліну (6-кетопростагландину F1α – 6-keto-PGF1α) у плазмі крові. У дорослих пацієнтів з АГ виявлено підвищення концентрації у плазмі крові тромбоксану В<sub>2</sub> і зменшення 6-keto-PGF1α порівняно з хворими без АГ [6, 8, 16].

Встановлено, що високий рівень простацикліну в дорослих осіб має протекторний ефект щодо розвитку АГ, а в пацієнтів з АГ протекторний ефект знижений [7]. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем 6-keto-PGF1α у плазмі крові й систолічним (САТ), діастолічним (ДАТ) та середнім АТ [16], а також те, що рівень простацикліну (ступінь його зниження) визначає тяжкість АГ [11].

Незважаючи на значну кількість досліджень, проведених у дорослих пацієнтів з АГ, залишається нез'ясованим питання щодо особливостей співвідношення тромбоксану і простацикліну в дітей з первинною АГ (ПАГ) і їх роль у формуванні різних клініко-патогенетичних форм АГ. ПАГ у дітей має особливості, пов'язані з різкими зміна-

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених і показники ДМАТ

Показник	Величина показника (M±m) у групах					
	1-й (n=21)		2-й (n=21)		3-й (n=19)	
	Хлопці (n=21)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=10)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=9)	Дівчата (n=10)
Вік, роки	14,67±0,34	14,45±0,74	12,60±0,56	13,52±0,49	12,36±0,75	14,22±0,63
САТ, мм рт. ст.	143,55±1,44*#	134,27±1,34 <sup>o</sup> *#	126,60±1,74#	120,49±0,93 <sup>o</sup> #	105,37±2,33	105,40±3,40
ДАТ, мм рт. ст.	75,45±1,60*#	73,64±1,45*#	69,10±1,88#	66,00±0,88#	62,19±1,09	59,40±2,61
ІЧ САТ, %	79,80±3,00*#	74,88±4,22*#	36,40±3,27#	29,21±1,82#	4,60±1,39	5,09±1,76
ІЧ ДАТ, %	31,39±5,20*#	33,31±5,63*#	17,38±3,48#	10,58±1,55	2,54±1,14	5,98±2,61
ДІ САТ, %	2,27±1,24#	6,14±1,63	3,28±2,88#	4,41±1,20#	9,80±0,84	9,86±1,05
ДІ ДАТ, %	7,39±1,96#	14,39±1,84	8,20±3,09	11,36±1,95	16,48±2,85	15,33±3,11

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: <sup>o</sup> – у хлопців цієї ж групи; \* – в обстежених 2-ї групи відповідної статі; # – в обстежених 3-ї групи відповідної статі (P<0,05).

ми адаптаційних процесів під час статевого дозрівання, які слід враховувати при оцінюванні показників гомеостазу, зокрема вмісту ендотеліальних факторів вазоконстрикції і вазодилатації.

Мета роботи – дослідити вміст тромбоксану В<sub>2</sub> і 6-кетопростагландину F1α в сироватці крові та їх зв'язок з показниками добового моніторингу артеріального тиску в дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

## Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало 83 дитини віком 9–17 років. Верифікацію діагнозу ПАГ проводили на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних і функціональних методів дослідження відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів [3] і протоколу діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищенням АТ у дітей [2].

Залежно від клініко-патогенетичної форми ПАГ обстежених розподілили на три групи. До 1-ї групи ввійшло 32 дитини зі стабільною ПАГ, до 2-ї – 32 дитини з лабільною ПАГ, до 3-ї (група контролю) – 19 дітей з нормальним АТ.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарата АВМ-04 (Meditech, Угорщина), який активували за стандартним протоколом кожні 15 хв удень (6:00–22:00) і кожні 30 хв уночі (22:00–6:00). У добовому профілі АТ визначали: САТ, ДАТ і середній АТ за добу, день і ніч, їх варіабельність, добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ, індекс часу (ІЧ) гіпертензії за САТ (ІЧ САТ) і ДАТ (ІЧ ДАТ).

Стабільну АГ встановлювали при стійкому підвищенні САТ, а іноді й ДАТ при офісному вимірюванні (3 та більше візитів до лікаря з інтєрва-

лом 10–14 днів) при перевищенні 95-го перцентилу та ІЧ САТ 50–100 % за результатами ДМАТ. Лабільну АГ встановлювали при нестійких підйомах САТ переважно в денний час. При офісному вимірюванні АТ у таких дітей періодично реєстрували САТ, що перевищував 95-й перцентиль, відповідно до віку, статі і зросту. За результатами ДМАТ ІЧ гіпертензії був у межах 25–50 %.

Вміст тромбоксану В<sub>2</sub> та простагландину (6-keto-PGF1α) в сироватці крові досліджували за допомогою методу імуноферментного аналізу (реаكتиви виробництва Enzo Life Sciences, Німеччина).

## Результати та їх обговорення

У табл. 1 представлено розподіл обстежуваних дітей за віком, статтю і показниками ДМАТ.

Обстежені з ПАГ характеризувалися вищим рівнем тромбоксану В<sub>2</sub> порівняно з дітьми контрольної групи (табл. 2). Середні ж значення рівня 6-keto-PGF1α достовірно не відрізнялися в основних і контрольній групах.

Аналіз залежно від статі показав вищі рівні тромбоксану В<sub>2</sub> у хлопців з АГ порівняно з дівчатами (табл. 3). У дівчат зі стабільною ПАГ рівень тромбоксану В<sub>2</sub> практично не відрізнявся від показників контрольної групи, а у хлопців – перевищував показники контрольної групи майже в 6 разів.

Рівень 6-keto-PGF1α у дівчат зростав у міру стабілізації АГ (див. табл. 3), у хлопців – не змінювався. Відповідно відношення тромбоксану В<sub>2</sub>/6-keto-PGF1α у хлопців як зі стабільною, так і з лабільною АГ значно перевищувало показники обстежених контрольної групи, а в дівчат – навпаки, характеризувалося тенденцією до змен-

Таблиця 2

Рівні тромбоксану  $V_2$  та 6-кетопростагландину  $F1\alpha$  в сироватці крові у дітей з різними формами ПАГ

Показник	Величина показника ( $M\pm m$ ) у групах		
	1-й (n=21)	2-й (n=21)	3-й (n=19)
Тромбоксан $V_2$ , нг/мл	18,56±4,53*	16,95±4,07*	4,42±0,62
6-keto-PGF1 $\alpha$ , нг/мл	2,58±0,25	2,69±0,22	2,20±0,20

**Примітка.** \* – різниця показників достовірна порівняно з такими в обстежених 3-ї групи ( $P<0,05$ ).

Таблиця 3

Рівні тромбоксану  $V_2$ , 6-кетопростагландину  $F1\alpha$  та їх співвідношення в сироватці крові в дітей з різними формами ПАГ залежно від статі

Показник	Величина показника ( $M\pm m$ ) у групах					
	1-й (n=21)		2-й (n=21)		3-й (n=19)	
	Хлопці (n=21)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=10)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=9)	Дівчата (n=10)
Тромбоксан $V_2$ , нг/мл	25,05±6,43*	5,57±0,98°	27,26±11,26*	11,06±1,79*	4,10±0,64	4,69±1,11
6-keto-PGF1 $\alpha$ , нг/мл	2,17±0,23	3,41±0,52*°	2,79±0,45	2,63±0,25*	2,52±0,36	1,92±0,17
Тромбоксан $V_2$ /6-keto-PGF1 $\alpha$	12,90±3,60*	1,70±0,32°	14,11±5,45*	4,31±0,55	1,66±0,29	2,90±0,82

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: ° – у хлопців цієї ж групи; \* – в обстежених 3-ї групи відповідної статі ( $P<0,05$ ).

шення порівняно з контрольною групою за рахунок вищих рівнів 6-keto-PGF1 $\alpha$ . Таким чином, виявлено значну різницю щодо співвідношення ендотеліальних факторів вазоконстрикції і вазодилатації в дітей залежно від статі. У хлопців у міру стабілізації АГ і збільшення рівня тромбоксану  $V_2$  не відбувається належного компенсаторного зростання вмісту 6-keto-PGF1 $\alpha$ , що призводить до вищих показників АТ і більшої частоти виникнення стабільної АГ. У дівчат вазоконстрикторні ендотеліальні фактори задіяні в патогенезі АГ меншою мірою, а підвищення АТ супроводжується підвищенням рівня факторів вазодилатації (простацикліну), що запобігає прогресуванню ендотеліальної дисфункції при ПАГ у дівчат. Виявлені нами закономірності подібні до результатів, отриманих у дорослих жінок. Зокрема показано, що рівень тромбоксану значно збільшується при станах, що супроводжуються гіпоестрогенемією, й естрогени відіграють вагомий протекторну роль у зниженні рівня тромбоксану  $V_2$  і нормалізації відношення тромбоксан  $V_2$ /простациклін у жінок як з нормальним АТ, так і з АГ [5, 14].

Таким чином, проведені дослідження підтверджують роль дисбалансу між ендотеліальними факторами вазоконстрикції і вазодилатації в стабілізації АГ у дітей переважно за рахунок підвищеного рівня тромбоксану  $V_2$ . Такі зміни

більш виражені у хлопців. Отримані дані перспективні щодо пошуку терапевтичних засобів, які можуть ефективно впливати на баланс між тромбоксаном і простацикліном і сприяти поліпшенню результатів лікування дітей з ПАГ.

## Висновки

1. Порушення співвідношення між ендотеліальними факторами вазоконстрикції (тромбоксаном) і вазодилатації (простацикліном) у хлопців з первинною артеріальною гіпертензією відбувається за рахунок значного підвищення порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском ( $P<0,05$ ) рівня тромбоксану (тромбоксану  $V_2$  у середньому до (25,05±6,43) нг/мл при стабільній первинній артеріальній гіпертензії і до (27,26±11,26) нг/мл – при лабільній).

2. У дівчат із первинною артеріальною гіпертензією компенсаторні можливості вазодилатації, що виявляються підвищенням ( $P<0,05$  порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском) продукції простацикліну (6-кетопростагландину  $F1\alpha$  до (3,41±0,52) нг/мл при стабільній первинній артеріальній гіпертензії і до (2,63±0,25) нг/мл – при лабільній), більші порівняно з хлопцями, що запобігає прогресуванню ендотеліальної дисфункції та стабілізації первинної артеріальної гіпертензії в дівчат.

## Література

1. Лупинская З.А., Зарифьян Т.Ц., Гурович А.Г. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. – Б.: КPCY, 2008. – 373 с.
2. Протокол діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищеним кров'яним тиском у дітей. – Наказ МОЗ України від 19.07.2005 № 362. – Новости медицины и фармации. – 2006. – № 9 (191). – С. 2–3.
3. Свіщенко Є.П., Багрий А.Е., Єна Л.М. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
4. Bai V., Sun L., Vang S. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is ineffective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – N 89 (1). – P. 77–84.
5. Balteskard L., Brox J.H., Osterud B. Thromboxane production in the blood of women increases after menopause whereas tumor necrosis factor is reduced in women compared with men // *Atherosclerosis*. – 1993. – N 102 – P. 91–98.
6. Carda A.P., Marchi K.C., Rizzi E. et al. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress // *Stress*. – 2015. – N 18 (2). – P. 233–243.
7. Chen L.S., Ito T., Ogawa K. et al. Plasma concentrations of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and platelet aggregation in patients with essential hypertension // *Jpn. Heart J.* – 1984. – N 25 (6). – P. 1001–1009.
8. Doroszko A., Andrzejak R., Szuba A. Role of the nitric oxide metabolic pathway and prostanoids in the pathogenesis of endothelial dysfunction and essential hypertension in young men // *Hypertension Research*. – 2011. – N 34. – P. 79–86.
9. Gerrard J.M. Measurements of 6-keto-prostaglandin F1 alpha and thromboxane B2 in bleeding time blood: relation to bleeding and vascular disorders? // *Can. J. Physiol Pharmacol.* – 1989. – N 7 (8). – P. 922–928.
10. Matsumoto T., Goulopoulou S., Taguchi K. et al. Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes // *Brit. J. Pharmacol.* – 2015. – N 172 (16). – P. 3980–4001.
11. Minuz P., Barrow S.E., Cockcroft J.R. et al. Prostacyclin and thromboxane biosynthesis in mild essential hypertension // *Hypertension*. – 1990. – N 15 (5). – P. 469–474.
12. Mokhtar S.S., Rasool A.H. Role of endothelium-dependent hyperpolarisation and prostacyclin in diabetes // *Malays J. Med. Sci.* – 2015. – N 22 (2). – P. 8–17.
13. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S. et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – N 31 (5). – P. 631–641.
14. Persico N., Mancini F., Artini P.G. et al. HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – N 26. – P. 546–551.
15. Taddei S., Bruno R.M. Endothelial dysfunction in hypertension: implications for treatment // *J. Hypertens.* – 2015. – N 33 (6). – P. 1137–1138.
16. Uehara Y., Ishii M., Ikeda T. et al. Plasma levels of 6-keto-prostaglandin F1 alpha in normotensive subjects and patients with essential hypertension // *Prostaglandins Leukot. Med.* – 1993. – N 10 (4). – P. 455–464.
17. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al., Endothelium-dependent contractions and endothelium dysfunction in human hypertension // *Brit. J. Pharmacol.* – 2009. – N 157. – P. 527–536.

Надійшла 28.09.2015 р.

## Результаты исследования уровня эндотелийзависимых факторов вазоконстрикции и вазодилатации у детей с первичной артериальной гипертензией

Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, Т.И. Гавриленко<sup>2</sup>, Т.В. Гишак<sup>1</sup>, Е.А. Подгайна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Національний медичинський університет ім. А.А. Богомольця, Київ*

<sup>2</sup> *ГУ «Національний научний центр «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ*

**Цель работы** – исследовать содержание тромбосана В<sub>2</sub> и 6-кетопростагландин F1α в сыворотке крови и их связь с показателями суточного мониторинга артериального давления (АД) у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ).

**Материал и методы.** Исследовано содержание тромбосана В<sub>2</sub> и 6-кетопростагландин F1α (6-keto-PGF1α) в сыворотке крови 83 детей 9–17 лет при различных клинико-патогенетических формах ПАГ.

**Результаты.** Обнаружено, что нарушение соотношения между тромбосаном В<sub>2</sub> и 6-keto-PGF1α у мальчиков с ПАГ происходит за счет значительного повышения по сравнению с детьми с нормальным АД (P<0,05) уровня тромбосана В<sub>2</sub> (в среднем до (25,05±6,43) нг/мл при стабильной ПАГ и до (27,26±11,26) нг/мл при лабильной ПАГ). У девочек с ПАГ компенсаторные возможности вазодилатации, проявляющиеся повышением (P<0,05 по сравнению с детьми с нормальным АД) уровня 6-keto-PGF1α (до (3,41±0,52) нг/мл при стабильной ПАГ и до (2,63±0,25) нг/мл при лабильной ПАГ), больше по сравнению с мальчиками, что предупреждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и стабилизацию ПАГ у девочек.

**Выводы.** Изменения соотношения между эндотелиальными факторами вазоконстрикции (тромбосан) и вазодилатации (простаглицлин) у мальчиков с ПАГ возникают в связи с увеличением уровня тромбосана В<sub>2</sub> по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением (P<0,05). У девочек с ПАГ отмечают лучшие компенсаторные возможности вазодилатации по сравнению с мальчиками, проявляющиеся увеличением продукции простаглицлина. Это предотвращает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и стабилизацию ПАГ у девочек.

**Ключевые слова:** первичная артериальная гипертензия, дети, тромбосан В<sub>2</sub>, 6-кетопростагландин F1α.

## Results of the study of endothelium vasoconstriction and vasodilation factors in children with primary arterial hypertension

Yu.V. Marushko<sup>1</sup>, T.I. Gavrylenko<sup>2</sup>, T.V. Hyschak<sup>1</sup>, O.A. Pidgaina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to investigate the serum contents of thromboxane B<sub>2</sub> and 6-ketoprostaglandin F1α (6-keto-PGF1α) and their relationship with indices of blood pressure daily monitoring in children with primary arterial hypertension (PAH).

**Materials and methods.** The study involved 83 children aged 9 to 17 years. The first group included 32 children with stable PAH, the second – 32 children with labile PAH, the third (control group) – 21 children with normal blood pressure. The level of thromboxane B<sub>2</sub> and 6-keto-PGF1α in serum was investigated by ELISA. All children were held ambulatory blood pressure monitoring.

**Results.** Average thromboxane B<sub>2</sub> level in boys was 25.05±6.43 ng/ml at stable PAH and 27.26±11.26 ng/ml at labile PAH, which exceeded the parameters in the control group (P<0.05). Girls' thromboxane B<sub>2</sub> level was elevated in labile PAH (to 11.06±1.79 ng/ml, P<0.05) and did not differ from the control group in stable PAH. Girls level 6-keto-PGF1α was up to 3.41±0.52 ng/ml at stable PAH and up to 2.63±0.25 ng/ml at labile PAH.

**Conclusion.** Changes of the ratio between endothelial vasoconstriction (thromboxane) and vasodilatation (prostacyclin) factors in boys with PAH is due to increase of thromboxane B<sub>2</sub> level compared to children with normal blood pressure (P<0.05). Girls with PAH have better compensatory vasodilation possibilities compared to boys, showed by increased prostacyclin production. That prevents the progression of endothelial dysfunction and PAH stabilization in girls.

**Key words:** primary arterial hypertension, children, thromboxane B<sub>2</sub>, 6-ketoprostaglandyn F1α.