

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15231-42>

# Влияние трансформирующего фактора роста бета на эндотелиальную дисфункцию у детей с артериальной гипертензией

Н.А. Ревенко, Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина, О.А. Ревенко, Т.В. Полоневич

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Хронические неинфекционные сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и артериальная гипертензия, берут свое начало в детском и подростковом возрасте. Наличие и выраженность ранних изменений артерий ассоциируется с наличием стандартных факторов риска. Структурно-функциональные нарушения сосудистого русла при артериальной гипертензии представлены дисфункцией компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, нарушением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и нарушением гуморальной, метаболической и миогенной регуляции сосудистого тонуса.

**Цель** — оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и определить значение трансформирующего фактора роста бета ( $TGF-\beta$ ) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в ее развитии у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Обследовано 122 ребенка с артериальной гипертензией. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием определяли концентрацию  $TGF-\beta$  и ЭТ-1 в сыворотке крови.

**Результаты.** У детей с артериальной гипертензией выявлена эндотелиальная дисфункция, наиболее выраженная при наличии метаболических нарушений, и уровень которой повышается при стабилизации заболевания. Даны оценки возможного развития и прогрессирования заболевания и благоприятного течения в зависимости от динамики профилей  $TGF-\beta$ . Были получены положительные статистически значимые корреляции между уровнем ЭТ-1 и индексом массы тела, окружностью талии, показателями артериального давления и длительностью заболевания.

**Выводы.** Выявленные результаты позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция у детей с артериальной гипертензией участвует в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома на фоне процессов хронического воспаления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; метаболический синдром; трансформирующий фактора роста бета; эндотелин-1; эндотелиальная дисфункция; дети.

## Как цитировать

Ревенко Н.А., Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко О.А., Полоневич Т.В. Влияние трансформирующего фактора роста бета на эндотелиальную дисфункцию у детей с артериальной гипертензией // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 31–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15231-42>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15231-42>

# Influence of transforming growth factor- $\beta$ on endothelial dysfunction in children with arterial hypertension

Natalya A. Revenko, Nikolai N. Kaladze, Olga K. Aleshina, Olga A. Revenko, Tatiana V. Polonevich

S.I. Georgievsky the Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chronic non-communicable cardiovascular diseases, including hypertension, started in childhood and adolescence. The presence and severity of early arterial changes is associated with the presence and severity of standard risk factors. Structural and functional disorders of the vascular bed in hypertension are represented by dysfunction of the compensatory dilating ability of the endothelium, a violation of the thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries and a violation of the humoral, metabolic and myogenic regulation of vascular tone.

**AIM:** To assess the severity of endothelial dysfunction and determine the significance of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and endothelin-1 (ET-1) in its development in children with hypertension and metabolic syndrome.

**MATERIALS AND METHODS:** 122 children with hypertension were examined. Along with a complete clinical, laboratory and instrumental examination, the concentration of TGF- $\beta$  and ET-1 in the blood serum was determined.

**RESULTS:** It was found that endothelial dysfunction was detected in children with hypertension, most pronounced in children with hypertension and metabolic disorders, the level of which increases with stabilization of the disease. Assessment is given as to possible development and progression of the disease and its favorable course depending on the dynamics of TGF- $\beta$  profiles. Positive statistically significant correlations were obtained between the level of ET-1 and body mass index, waist circumference, blood pressure, and disease duration.

**CONCLUSIONS:** The revealed results suggest that endothelial dysfunction in children with hypertension is involved in the formation and progression of hypertension and metabolic syndrome against the background of chronic inflammation processes.

**Keywords:** arterial hypertension; metabolic syndrome; transforming growth factor beta; endothelin-1; endothelial dysfunction; children.

## To cite this article

Revenko NA, Kaladze NN, Aleshina OK, Revenko OA, Polonevich TV. Influence of transforming growth factor- $\beta$  on endothelial dysfunction in children with arterial hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(2):31–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15231-42>

Received: 21.02.2024

Accepted: 19.03.2024

Published: 30.04.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее часто встречающихся и социально значимых заболеваний в мире. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44 % [8, 16]. В свете глобальной распространенности гипертонии связанные с этим экономические затраты на здравоохранение являются значительными [30]. В настоящее время установлено, что АГ, возникшая в детском и подростковом возрасте, в большинстве случаев сохраняется во взрослой жизни, и это диктует необходимость раннего лечения [5, 21, 24]. В последние годы также отмечается тенденция к росту заболеваемости АГ среди школьников, что является результатом увеличения доли детей и подростков с ожирением [1].

Орган-мишень при повышении АД — сосудистое русло. Ключевым маркером эндотелиальной дисфункции (ЭД) служит эндотелин-1 (ЭТ-1), который является биологически активным пептидом широкого спектра действия. Выработка данного пептида усиливается при ишемии, гипоксии, стрессе, гиперхолестеринемии и гипергликемии, а также под действием ангиотензина II, тромбина, липопroteина низкой плотности, кортизола. ЭТ-1 служит одним из значимых маркеров ЭД при целом ряде распространенных соматических заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и инфаркте миокарда, ишемическом повреждении головного мозга, сахарном диабете и его сосудистых осложнениях. Более того, данный пептид рассматривается как предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [19, 20, 26–28, 31, 32].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) является регулятором выработки ЭТ в эндотелиоцитах и приводит к увеличению выработки препроэндотелина [2, 3, 11].

При ЭД нарушается сосудистый гомеостаз и развивается гипертензия, происходят атеросклеротические и тромботические изменения в сосудах, что приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [10]. Повышенный уровень ЭТ-1 прямо коррелировал с возрастом, повышением артериального давления (АД), наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2) в анамнезе, скоростью пульсовой волны. В группе с изначально высоким уровнем ЭТ-1 через 36 нед. лечения статистически значимо увеличились значения оксида азота и нитрата, что может свидетельствовать о регрессе эндотелиальной дисфункции. Увеличение концентрации ЭТ-1 ассоциировалось с повышением АД, наличием СД2 и ЭД, что, в свою очередь, обусловливает более высокий сердечно-сосудистый риск [3, 12].

Концентрация ЭТ-1 в плазме крови человека в норме 0,1–1 фмоль/мл не выявляется. Именно уровень концентрации определяет, какой эффект (расслабление или сокращение) будет реализован. При невысоких концентрациях ЭТ аутокринно-параокринным способом действует

на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, а повышение концентрации паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках и наблюдается сосудистый спазм. Пересечение сигнальных путей TGF-β и ЭТ-1 доказывает важность TGF-β в патогенезе АГ и ее осложнений, диктует необходимость дальнейшего изучения пептида.

Установлена взаимосвязь между TGF-β и развитием ЭД при АГ [7]. Уровень TGF-β в крови у пациентов с АГ взаимосвязан с поражением органов-мишней: толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ), функцией почек, размерами левого желудочка, нарушениями микроциркуляции, жесткостью сосудистой стенки и сосудистым возрастом [7]. По данным литературы, TGF-β оказывает стимулирующее действие на процессы, лежащие в основе ремоделирования сосудов [23].

Существует мнение, что увеличение уровня TGF-β на фоне АГ может быть связано с повышением напряжения сдвига или повышением уровня ангиотензина II [4].

Выявлено, что молекула TGF-β проявляет три основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессорным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса [6].

В исследованиях на мышах наглядно продемонстрировано существование достоверной корреляции между уровнем TGF-β и ожирением. Системная блокада сигнальных путей TGF-β защищает мышей от ожирения, диабета и стеатоза печени за счет регуляции толерантности к глюкозе и энергетического гомеостаза [17, 25, 33].

Активная профилактика АГ должна начинаться с детского возраста, и это будет значительно эффективнее, чем профилактика, проводимая у взрослых [13]. Введение в комплекс реабилитации подростков с ожирением и АГ дополнительно к диете и дозированным физическим нагрузкам немедикаментозной реабилитационной терапии приводит к более выраженному снижению АД [9, 14, 15].

Цель исследования — оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и определить значение TGF-β и ЭТ-1 в ее развитии у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 122 ребенка (65 мальчиков и 57 девочек) в возрасте 10–17 [14 (12,75–15,0)] лет с АГ. Группа контроля (КГ) была представлена 30 здоровыми детьми с нормотензией и нормальным индексом массы тела (ИМТ), сопоставимые по возрасту и полу. В зависимости от гемодинамической формы АГ обследуемые дети были разделены на следующие группы наблюдения: группа детей с ЛАГ (лабильной АГ) — 45 детей; группа детей со стабильной САГ (АГ) — 77 детей.

Диагноз основного заболевания у обследованных детей устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины, данных суточного мониторинга АД (СМАД), выписок из историй болезни наблюдаваемых детей, медицинских карт. Диагностика (или отсутствие) сопутствующей патологии базировалась на тщательном анализе жалоб (либо их отсутствие) и данных анамнеза, клинических проявлений соответственно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра (МКБ-10, Женева, 1995) [21]. СМАД проводился с помощью комбинированного регистратора компании «DiaCard» по стандартной методике. При анализе АД рассчитывали средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки. Определяли антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). При показателях ИМТ выше 1 SDS (standardised sigma deviation) диагностировали избыточную массу тела. Все дети в зависимости от ИМТ были разделены на две группы: в 1-ю группу ( $n = 67$ ) вошли дети с сочетанной патологией АГ и метаболическими нарушениями, ИМТ > 1 SDS; во 2-ю группу ( $n = 55$ ) — пациенты с ПАГ с ИМТ < 1 SDS. Родители обследованных детей дали информированное согласие на участие перед началом исследования.

У всех 152 пациентов, включенных в исследование, были также измерены плазменные уровни TGF- $\beta$  и ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа. Определение TGF- $\beta$  проводили с использованием набора для количественного определения TGF- $\beta$  RayBio®Human TGF-beta 1 ELISA Kit (RayBiotech, Inc, США). Концентрацию TGF- $\beta$  выражали в пг/мл. Уровень ЭТ-1 определяли с использованием набора для количественного определения Endothelin-1 ELISA kit, кат. № ADI-900-020A. Для анализа в обоих случаях была использована плазма крови. Приготовление и хранение образцов крови выполняли согласно рекомендациям в инструкции к наборам. Гемолизированные и липемичные образцы не использовали.

С целью исследования строения брахиоцефальных сосудов и выявления вариантов строения, ветвления сосудистой системы головного мозга проводили ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов с помощью ультразвукового сканера Aspen-1 системы Acuson/Siemens (США/Германия) линейным датчиком 5 МГц в В-режиме, режиме цветового допплеровского кодирования и в спектральном допплеровском (CW) режиме. Оценивали состояние сосудистой стенки по данным измерения толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Средняя ТИМ ОСА в возрасте до 30 лет у мужчин и женщин не различается и составляет справа  $0,61 \pm 0,06$  и  $0,62 \pm 0,07$  мм слева (в среднем от 0,5 до 0,8 мм).

Функциональное состояние эндотелия оценивали при помощи пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии с помощью УЗ-аппарата Aloka SSD-870 (Hitachi Aloka, Япония) с линейным датчиком с частотой 7 МГц и нахождения коэффициента эндотелий-зависимой

вазодилатации (ЭЗВД) как отношение разницы в диаметре сосудов до и после окклюзии к диаметру покоя. Признаком ЭД считали ЭЗВД менее 10 %, менее 0 — делали вывод о вазоконстрикции.

Обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При описании количественных показателей с ненормальным распределением применяли медиану с интерквартильным размахом. Корреляции рассчитывали методом Спирмена. Значения коэффициента корреляции  $r$  интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ . Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с расчетом отношения шансов (ОШ). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95 % доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости. На заключительном этапе была проведена линейная регрессия для получения модели предсказания влияния TGF- $\beta$  и ЭТ-1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа показателей СМАД отмечено, что среднесуточные значения САД и ДАД статистически значимо превышали показатели КГ ( $p < 0,0001$ ), результаты приведены в табл. 1. При сравнении детей по массе тела, ИМТ и ОТ были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Масса тела у детей с АГ была существенно выше, чем у детей КГ (медианы составляли 65,7 и 47,0 кг, и 23,17 и 18,82 кг/м<sup>2</sup> соответственно). Превышение показателя ОТ у детей с АГ свидетельствует о формировании абдоминального ожирения у данной категории пациентов как одного из маркеров метаболического синдрома (МС). Различия по росту в зависимости от наличия заболевания были статистически значимыми ( $p = 0,01$ ).

При исследовании экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов выявлены следующие варианты строения: дугообразные изгибы ОСА — у 29 (23,77 %) детей; угловые изгибы внутренних сонных артерий — у 18 (14,75 %); гипоплазия позвоночных артерий у 1 (0,81 %); высокий вход позвоночной артерии в канал — у 3 (2,45 %) детей.

**Таблица 1.** Сравнение показателей метаболического синдрома в зависимости от наличия у детей первичной артериальной гипертензии,  $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 1.** The comparison of metabolic syndrome indicators depending on the presence in children with primary arterial hypertension,  $Me [Q_1; Q_3]$ 

Показатель / Parameter	Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension (n = 122)	Контрольная группа / Control group (n = 30)
Средний возраст (годы) / Age, years	14 [12,75; 15,0]	13 [12,0; 15,0]
Количество мальчиков, n(%) / Number of boys, n(%)	65 (53,27)	15 (50)
Рост, см / Height, cm	166,5 [158,0; 174,5]	158 [146,5; 168,0]*
Масса, кг / Weight, kg	65,7 [54,25; 74,15]	47,0 [38,75; 57,6]***
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23,17 [20,65; 26,02]	18,82 [16,10; 20,47]***
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	78,0 [70,0; 85,0]	64,0 [60,0; 68,0]***
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	130,0 [126,0; 134,0]	106,0 [105,0; 109,0]***
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	73,0 [67,0; 80,0]	62,0 [58,0; 65,0]***

\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе.

\* $p < 0,005$ , \*\*\* $p < 0,001$  — the differences in indicators are significant compared to those in the control group.

**Таблица 2.** Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии в зависимости от формы первичной артериальной гипертензии и индекса массы тела у детей,  $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 2.** Intima-media thickness of the common carotid artery depending on the form of primary arterial hypertension and BMI in children,  $Me [Q_1; Q_3]$ 

Группа обследованных / Examined groups	Показатель толщины интима-медиа, мм / Parameter intima media thickness, mm	<i>p</i>
Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension (n = 122)	0,7 [0,6; 0,8]	$p_1 = 0,003$
1-я группа, ИМТ > 1 SDS / Group 1, BMI > 1 SDS (n = 67)	0,7 [0,6; 0,8]	$p_1 < 0,0001$
2-я группа, ИМТ < 1 SDS / Group 2, BMI < 1 SDS (n = 55)	0,7 [0,6; 0,7]	$p_2 = 0,005$ $p_1 = 0,097$
Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension (n = 77)	0,7 [0,6; 0,8]	$p_1 = 0,003$
Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension (n = 45)	0,7 [0,6; 0,7]	$p_3 = 0,003$ $p_1 = 0,003$
Контрольная группа / Control group (n = 30)	0,6 [0,5; 0,7]	—

Примечание.  $p_1$  — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе;  $p_2$  — различия показателей между 1-й и 2-й группами;  $p_3$  — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.

Note.  $p_1$  — the difference from control group;  $p_2$  — differences in indicators between groups 1 and 2;  $p_3$  — differences in indicators between stable and labile hypertension.

Выявленные конфигурационные аномалии сосудов не вызывали локальных и системных нарушений гемодинамики. Внутрипросветные образования в сосудах не визуализировались, проходимость сосудов не была нарушена. Возможно, причиной выявленных дугообразных деформаций ОСА стала не наследственная патология, а адаптивная реакция сосудистой системы в ответ на колебания системного АД. И данная перестройка имела положительный гемодинамический характер, так как не вызывала изменений скоростных показателей кровотока.

В среднем ТИМ статистически значимо повышалась у детей с ПАГ ( $p = 0,003$ ), дифференцировка на слои была сохранена, однако значения ТИМ не превышали возрастных нормативных значений, приведенных в литературе. Было выявлено статистически значимое увеличение ТИМ у детей с САГ по сравнению с ЛАГ ( $p = 0,003$ ) (табл. 2). При анализе показателя в зависимости от наличия метаболических изменений выявлено статистически значимое повышение ТИМ ОСА у детей 1-й группы ( $p = 0,005$ ).

Уровень ТИМ показал, что даже у детей с ЛАГ могут быть выявлены ранние признаки поражения ОСА.

**Таблица 3.** Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации в зависимости от формы артериальной гипертензии и индекса массы тела у детей,  $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 3.** Characteristics of endothelium-dependent vasodilation depending on the form of arterial hypertension and body mass index in children,  $Me [Q_1; Q_3]$ 

Группа обследованных / Examined group	Эндотелий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	<i>p</i>
Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension ( <i>n</i> = 122)	11,42 [9,91; 13,15]	<i>p</i> <sub>1</sub> = 0,003
1-я группа, ИМТ > 1 SDS / Group 1, BMI > 1 SDS ( <i>n</i> = 67)	10,8 [7,69; 12,9]	<i>p</i> <sub>1</sub> < 0,0001
2-я группа, ИМТ < 1 SDS / Group 2, BMI < 1 SDS ( <i>n</i> = 55)	12,0 [10,52; 13,33]	<i>p</i> <sub>2</sub> = 0,016 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,097
Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension ( <i>n</i> = 77)	10,81 [7,74; 12,89]	<i>p</i> <sub>1</sub> = 0,003
Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension ( <i>n</i> = 45)	11,9 [10,52; 14,03]	<i>p</i> <sub>3</sub> = 0,021 <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,003
Контрольная группа / Control group ( <i>n</i> = 30)	12,85 [11,11; 19,32]	—

Примечание.  $p_1$  — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе;  $p_2$  — различия показателей между 1-й и 2-й группами;  $p_3$  — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.

Note.  $p_1$  — the difference from control group;  $p_2$  — differences in indicators between groups 1 and 2;  $p_3$  — differences in indicators between stable and labile hypertension.

Так, у 15 (19,4 %) детей из группы САГ было выявлено увеличение ТИМ более 0,9 мм. В группе с ЛАГ ТИМ более 0,9 мм была обнаружена у 2 (4,4 %) детей ( $p$  = 0,016). При сравнении частоты превышения ТИМ в зависимости от наличия избыточной массы тела были получены статистически значимые различия ( $p$  = 0,042). Шансы развития повреждения органа-мишени — комплекса интима-медиа среди детей с наличием метаболических изменений увеличиваются в 3,36 раза, в сравнении с детьми без избыточной массы тела (ОШ = 3,36; 95 % ДИ 1,04–10,9), различия были статистически значимыми.

По данным корреляционного анализа была выявлена прямая умеренная связь по шкале Чеддока ТИМ ОСА с длительностью заболевания ПАГ ( $r$  = 0,32,  $p$  < 0,001). Анализ взаимосвязей ТИМ с показателями СМАД выявил прямую заметную по шкале Чеддока корреляцию с суточным САД ( $r$  = 0,65,  $p$  < 0,001), ДАД ( $r$  = 0,53,  $p$  < 0,001). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи ТИМ с ИМТ ( $r_{xy}$  = 0,706,  $p$  < 0,001), массой тела ( $r_{xy}$  = 0,57,  $p$  < 0,001) и ОТ ( $r_{xy}$  = 0,548,  $p$  < 0,001). Все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока.

Таким образом, повышенный уровень АД, наличие метаболических изменений, формирующих метаболический синдром, обусловливает морфологические изменения брахиоцефальных сосудов, и по мере стабилизации АГ увеличиваются проявления макрососудистых изменений, характеризующиеся увеличением ТИМ. Наличие корреляционных связей характеризовало системность патологического процесса, который на начальном этапе носит функциональный характер, а в дальнейшем происходит формирование устойчивых изменений в сердце и сосудах и усиление корреляционных связей.

Более достоверным показателем, характеризующим сосудодвигательную функцию сосуда, является коэффициент ЭЗВД (табл. 3). В среднем значение ЭЗВД у детей с АГ было статистически значимо ниже показателей КГ ( $p$  = 0,003). При оценке ЭЗВД средняя степень вазодилатации, вызванной потоком крови, у детей с САГ была меньше, чем у детей с ЛАГ ( $p_{ЛАГ/САГ}$  = 0,021), однако средние значения соответствовали нормативным параметрам. Наименьшее относительное расширение плечевой артерии — 10,8 (7,69–12,9) % — отмечалось у детей с АГ с избыточной массой и ожирением и в среднем составляла нижнюю границу нормы. Следовательно, степень дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии зависит как от массы тела детей, так и от выраженности АГ.

Было установлено, что у 18,18 % детей с нормальной массой и 44,77 % детей с формированием МС наблюдалась патологические изменения сосудодвигательной функции. Шансы развития нарушения ЭЗВД увеличивались при наличии метаболических изменений в 3,65 раза (ОШ = 3,65; 95 % ДИ 1,58–8,4,  $p$  = 0,002). Риск ЭД среди детей с метаболическими нарушениями составляет 60 % от ЭД среди детей без метаболических изменений. Полученные данные позволили рассматривать эндотелий сосудов не только как орган-мишень при АГ, но и в качестве раннего маркера развития и прогрессирования метаболического и сердечно-сосудистого континуума.

При проведении корреляционного анализа были выявлены умеренные статистически значимые обратные связи между ЭЗВД и показателями СМАД: с САД ( $r$  = -0,497,  $p$  < 0,001), ДАД ( $r$  = -0,339,  $p$  < 0,001). Чем выше была нагрузка давлением, тем ниже был коэффициент ЭДВД у детей с ПАГ. Отмечена умеренная обратная

статистически значимая связь между ТИМ ОСА и ЭЗВД ( $r = -0,458, p < 0,001$ ), что свидетельствовало о том, что нарушенная функция сосудов предшествовала развитию ремоделирования и гипертрофии сосудистой стенки. Установлены статистически значимые обратные корреляционные связи ЭЗВД с длительностью заболевания ( $r = -0,472, p < 0,001$ ), массой тела ( $r = -0,462, p < 0,001$ ), ИМТ ( $r = -0,465, p < 0,001$ ) и ОТ ( $r = -0,49, p < 0,001$ ). Все выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока и подтверждали взаимосвязь ЭД и метаболических нарушений.

Выявлено, что уровень одного из важнейших вазоконстрикторных эндотелиальных факторов — ЭТ-1 — в сыворотке крови у детей в группе ПАГ был статистически значимо повышен до 0,50 (0,45–0,58) нг/мл в сравнении с КГ — 0,32 (0,28–0,39) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Превышение показателя наблюдалось в обеих группах по сравнению с КГ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,024$  соответственно). Выявлено статистически значимое отличие ЭТ-1 между группами ( $p_{1-2} = 0,047$ ). Таким образом, избыточная масса тела и ожирение в детском возрасте ассоциированы с прогрессирующей ЭД и формированием МС. При сравнении

САГ и ЛАГ по уровню ЭТ-1 были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ). Уровень ЭТ-1 в группе САГ был существенно выше, чем у детей с ЛАГ (медианы составляли 0,53 и 0,46 нг/мл соответственно). Нарастание уровня ЭТ-1 по мере прогрессирования АГ в нашем исследовании характеризует развитие ЭД как начального этапа развития атеросклеротических изменений и возрастающий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Уровень ЭТ-1 оказался взаимосвязанным прямой заметной по шкале Чеддока связью с показателями МС у детей с АГ: САД —  $r = 0,715, p < 0,001$ ; ДАД —  $r = 0,567, p < 0,001$ ; ОТ —  $r = 0,626, p < 0,001$ ; ИМТ —  $r = 0,619, p < 0,001$ , массой —  $r = 0,612, p < 0,001$ . Выявлена обратная корреляционная значимость между уровнем ЭТ-1 и ЭЗВД — ( $r = -0,589, p < 0,001$ ), прямая — ТИМ ОСА ( $r = 0,548, p < 0,001$ ), что подтверждает в дальнейшем основу для формирования атеросклеротического процесса у данной категории больных.

Проведено сравнение уровня TGF- $\beta$  в зависимости от наличия у детей с АГ повышения ИМТ или формы заболевания, результаты которого представлены в табл. 4 и 5. Уровень TGF- $\beta$  среди детей с АГ был выше, чем среди

**Таблица 4.** Содержание трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 в сыворотке крови детей с артериальной гипертензией в зависимости от наличия метаболических изменений,  $Me [Q_1; Q_3]$

**Table 4.** The content of transforming growth factor- $\beta$  and endothelin-1 in the blood serum of children with arterial hypertension depending on the presence of metabolic changes,  $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 ( $n = 67$ )	2-я группа / Group 2 ( $n = 55$ )	Контрольная группа / Control group ( $n = 30$ )
Трансформирующий фактор роста бета, пг/мл / Transforming growth factor $\beta$ , pg/ml	450,0 [378,0; 505,0], $p_1 < 0,0001$	382,0 [350,0; 430,0], $p_2 < 0,0001, p_1 = 0,772$	380,0 [348,25; 415,0]
Эндотелин-1, нг/мл / Endotelin-1, ng/ml	0,54 [0,45; 0,64], $p_1 < 0,001$	0,49 [0,45; 0,55], $p_2 = 0,047, p_1 = 0,024$	0,32 [0,28; 0,39]

Примечание.  $p_1$  — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе;  $p_2$  — различия показателей между 1-й и 2-й группами.

Note.  $p_1$  — the difference from control group;  $p_2$  — differences in indicators between groups 1 and 2.

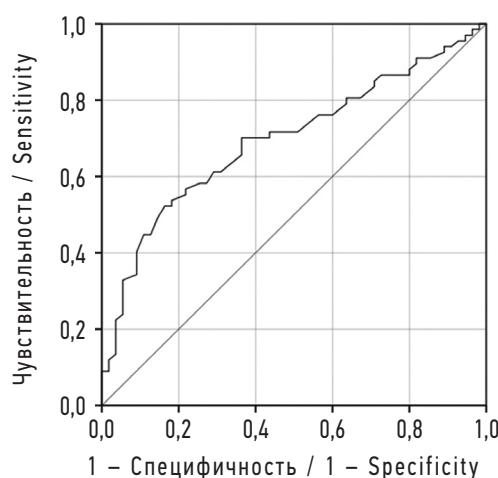
**Таблица 5.** Содержание трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 в сыворотке крови детей с артериальной гипертензией в зависимости от формы заболевания,  $Me [Q_1; Q_3]$

**Table 5.** The content of transforming growth factor- $\beta$  and endothelin-1 in the blood serum of children with arterial hypertension depending on the form of the disease,  $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель / Indicator	Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension ( $n = 77$ )	Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension ( $n = 45$ )	Контрольная группа / Control group ( $n = 30$ )
Трансформирующий фактор роста бета, пг/мл / Transforming growth factor $\beta$ , pg/ml	450,0 [386,0; 502,0], $p_1 < 0,0001$	374,0 [336,0; 404,0], $p_3 < 0,0001, p_1 = 0,449$	380,0 [348,25; 415,0]
Эндотелин-1, нг/мл / Endotelin-1, ng/ml	0,53 [0,47; 0,63], $p_1 < 0,0001$	0,46 [0,46; 0,55], $p_3 = 0,001, p_1 = 0,024$	0,32 [0,28; 0,39]

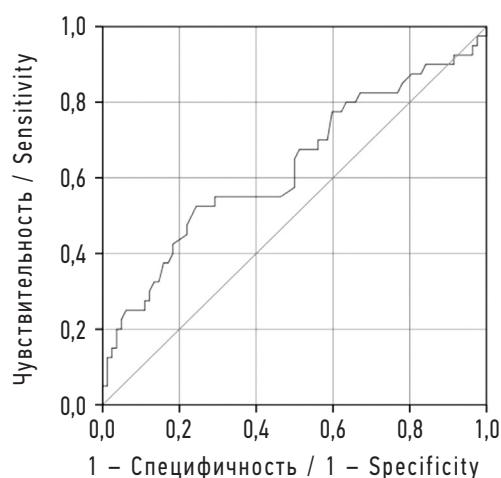
Примечание.  $p_1$  — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе;  $p_3$  — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.

Note.  $p_1$  — the difference from control group;  $p_3$  — differences in indicators between stable and labile hypertension.



**Рис 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия метаболических изменений при артериальной гипертензии от уровня трансформирующего фактора роста бета

**Fig. 1.** ROC-curve of the characteristic the dependence of the presence of metabolic changes in arterial hypertension on the level of transforming growth factor  $\beta$



**Рис 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия эндотелиальной дисфункции по данным эндотелий-зависимой вазодилатации при артериальной гипертензии от уровня трансформирующего фактора роста бета

**Fig. 2.** ROC-curve of the characteristic the dependence of the presence of endothelial dysfunction according to endothelium-dependent vasodilatation in arterial hypertension on the level of transforming growth factor  $\beta$

детей КГ —  $p = 0,03$ ; 480,0 [358,0–470,0] и 380,0 [348,25–415,0] пг/мл соответственно. Уровень TGF- $\beta$  статистически значимо повышался только в группе детей с ИМТ > 1 SDS в 1,17 раза ( $p < 0,0001$ ). При сравнении уровня TGF- $\beta$  между формами заболевания было обнаружено статистически значимое превышение уровня показателя у детей с САГ в сравнении с ЛАГ ( $p < 0,0001$ , медианы составляли 450,0 и 382,0 пг/мл соответственно).

Выявлены положительные корреляции уровней ЭТ-1 и TGF- $\beta$  в сыворотке крови ( $r = 0,567$ ,  $p < 0,0001$ ), что подтверждает возможность индукции TGF- $\beta$  синтеза ЭТ-1. TGF- $\beta$  активирует TGF- $\beta$ -сигнальный путь, инициирует транскрипцию и увеличивает количество мРНК ЭТ-1. Поскольку ЭТ-1 не накапливается, а высвобождается из клеток сразу после синтеза, регуляция концентрации ЭТ-1 под влиянием TGF- $\beta$  происходит довольно быстро [28]. Обнаружены обратная корреляционная связь TGF- $\beta$  с ЭЗВД ( $r = -0,452$ ,  $p < 0,0001$ ) и прямая с ТИМ ОСА ( $r = 0,687$ ,  $p < 0,0001$ ), что подтверждает данные о высоких корреляционных связях фактора роста с показателями ЭД, выявленные у взрослых [4]. Корреляционная связь между TGF- $\beta$  и показателями МС была статистически значимой ( $p < 0,0001$ ), имела прямое направление и умеренную и заметную тесноту по Чеддоку: с САД ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,0001$ ), ДАД ( $r = 0,419$ ,  $p < 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,603$ ,  $p < 0,0001$ ), ИМТ ( $r = 0,706$ ,  $p < 0,0001$ ). То есть более высокому уровню TGF- $\beta$  соответствовали высокие уровни показателей АД и метаболических нарушений.

По данным линейного регрессионного анализа установлено влияние уровней ЭТ-1 ( $\beta = 0,665$ ,  $p < 0,0001$ ) и TGF- $\beta$  ( $\beta = 0,513$ ,  $p < 0,0001$ ) на ЭЗВД у детей с АГ и МС. По результатам проведенного однофакторного

регрессионного анализа было выявлено, что у детей с АГ с величиной TGF- $\beta$  наиболее достоверно взаимосвязаны ИМТ, ЭЗВД и уровень ЭТ-1 ( $p < 0,0001$ ).

Для оценки диагностической значимости TGF- $\beta$  при прогнозировании метаболических нарушений при АГ с помощью метода ROC-кривых найдено оптимальное разделяющее значение ИМТ, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска АГ, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза АГ и значения регрессионной функции, обладает средним качеством модели и составляет  $0,696 \pm 0,048$  (95 % ДИ 0,603–0,790). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение TGF- $\beta$  в точке cut-off составляло 401,0. При TGF- $\beta$  равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск АГ и МС. При увеличении TGF- $\beta$  более 400 пг/мл риск возникновения АГ и МС становится высоким, при меньших значениях TGF- $\beta$  риск развития МС считается низким. Чувствительность и специфичность метода составили 70,1 и 63,6 % соответственно.

Для определения возможности использования показателя TGF- $\beta$  в прогнозировании развития ЭД также был проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи TGF- $\beta$  у детей с АГ с наличием у них ЭД, составила  $0,63 \pm 0,057$  (95 % ДИ 0,518–0,741). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,02$ ).

Определено пороговое значение TGF- $\beta$ , разделяющее выборку на категории высокого и низкого риска развития ЭД. Значение показателя составило 399 пг/мл. У детей, у которых значение TGF- $\beta$  было более 400 пг/мл,

риск развития ЭД был выше, чем у пациентов с более низким уровнем фактора роста. Чувствительность и специфичность модели составила 67,5 и 48,8 % соответственно.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения уровней TGF- $\beta$ 1, ЭТ-1, ЭЗВД и ТИМ ОСА, так как прогрессирование ЭД с включением системного воспаления жировой ткани, изменения сосудистой стенки в областях без локализованных бляшек являются основными патологическими состояниями при АГ у детей, которые в дальнейшем приведут к недостаточной перфузии органов-мишеней и, как следствие, к прогрессированию поражения сосудистой стенки.

Проявление ЭД у детей с АГ в сочетании с МС более выражена, чем у пациентов с АГ без МС. Повышение уровня TGF- $\beta$  у детей с признаками МС при наличии корреляций TGF- $\beta$  и показателей ЭЗВД и ЭТ-1 может иметь диагностическую ценность для прогнозирования степени формирования ЭД у детей с АГ.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с артериальной гипертензией отмечается повышение уровней трансформирующего фактора роста  $\beta$  и эндотелина-1 с преобладанием провоспалительных нарушений на фоне эндотелиальной дисфункции в группе детей с метаболическими изменениями и при стабилизации заболевания.

2. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации свойственно детям со стабильной формой артериальной гипертензии и проявлениями метаболических нарушений в сравнении с пациентами без метаболических изменений и детьми с лабильным течением болезни.

3. Выявлено увеличение толщины интима-медиа общей сонной артерии у детей с артериальной гипертензией и метаболическими изменениями по сравнению с пациентами в группе детей без метаболических нарушений и здоровыми исследуемыми.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. 2020. Т. 17, № 2. С. 7–35. EDN: MIRZHC doi: 10.26442/2075082X.2020.2.20012
- Патент РФ на изобретение № 2648453 / 26.03.2018. Афлятумова Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Способ ранней диагностики различных форм эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков.
- Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10–2. С. 210–214. EDN: WMGULD
- Левкович Т.В., Пронько Т.П. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 в генезе артериальной гипертензии и ее осложнений // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С. 16–22. EDN: QKQRPD doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22
- Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 1. С. 15–24. EDN: YZDVQТ doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24
- Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора- $\beta$  и иммунопатология // Вестник военно-медицинской академии. 2016. № 2. С. 206–216. EDN: WDCIQN
- Небиериidзе Н.Н., Подзолков В.И., Сафонова Т.А. Влияние трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 на структурно-функциональные особенности макро- и микроциркуляции пациентов с артериальной гипертензией. В кн.: Сборник тезисов IX Евразийского конгресса кардиологов; 24–25 мая 2021. 54 с.

4. Обнаружена взаимосвязь трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 с показателями формирования метаболического синдрома и основными показателями эндотелиальной дисфункции — эндотелий-зависимой вазодилатацией и толщиной комплекса интима-медиа, что подтверждает его участие в формировании как метаболической, так и эндотелиальной дисфункции в патогенезе артериальной гипертензии детского возраста.

5. У пациентов с контролируемым течением артериальной гипертензии менее выражено ремоделирование крупных сосудов, а также отмечено меньшее развитие эндотелиальной дисфункции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4–11. EDN: TBSOYN doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
9. Разумова А.Н., Стародубова В.И., Пономаренко Г.Н. Санаторно-курортное лечение. Национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2021. 752 с.
10. Садулаева И.А., Халикова Л.Ф., Медведева Е.Г., и др. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 41. С. 6–11. EDN: ZEDEPG doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11
11. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 5. С. 193–197. EDN: UTEZPV
12. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. 2019; № 1. С. 37. EDN: YYHRHN
13. Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю.В., Аширова Л.Э., и др. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей // Российский педиатрический журнал. 2022. № 1. С. 48–54.
14. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. 688 с.
15. Хан М.А., Разумов А.Н., Корчажкина Н.Б., Погончекова И.В. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2018. 408 с.
16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 1. С. 6–31. EDN: AEZOAN doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
17. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксины-3 и трансформирующего фактора роста бета // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 6. С. 57–61. EDN: EZCIDC doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-6
18. Androulakis E.S., Tousoulis D., Papageorgiou N., et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms // Cardiol Rev. 2009. Vol. 17, N 5. P. 216–221. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181b18e03
19. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte // Pharmacol Res. 2011. Vol. 63, N 6. P. 455–462. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.013
20. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., et al. Endothelin // Pharm Rev. 2016. Vol. 68, N 2. P. 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833
21. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. 2017. Vol. 140, N 3. ID e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
22. icd.who.int [Электронный ресурс]. ICD-10. Version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> revis., 12 Edit. Режим доступа: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> [дата обращения 01.07.2022]
23. Kim K.K., Sheppard D., Chapman H.A. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018. Vol. 10, N 4. ID a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293
24. Lurbe E., Agabiti-Roseic E., Cruickshank J.K., et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // J Hypertens. 2016. Vol. 34, N 10. P. 1887–1920. doi: 10.1097/JHH.0000000000001039
25. Mendes N.F., Gaspar J.M., Lima-Júnior J.C., et al. TGF-β1 down-regulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity // Metabolism. 2018. Vol. 85. P. 171–182. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.005
26. Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke // Амурский медицинский журнал. 2016. № 3–4. С. 91–92. EDN: XQTEGL doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.91-92
27. Omanwar S., Gupta C., Dhyani N., Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to type 2 diabetes induced endothelial dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1) // J Toxicol. 2017. Vol. 2, N 1. ID e555578. doi: 10.19080/OAJT.2017.02.555578
28. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., и др. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1281–1287. EDN: TWTQEJ
29. Castañares C., Redondo-Horcajo M., Magán-Marchal N., et al. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation // J Cell Sci. 2007. Vol. 120, N 7. P. 1256–1266. doi: 10.1242/jcs.03419
30. Smart N.A., Carlson D., Millar P.J., et al. Isometric exercise training for hypertension (Protocol) // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 12. ID CD013803. doi: 10.1002/14651858.CD013803
31. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. Т. 53, № 3. С. 25–30. EDN: QBAACF
32. Sorrentino F.S., Matteini S., Bonifazzi C., et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction // Eye. 2018. Vol. 32. P. 1157–1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4
33. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A.K., et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β1/Smad3 signaling // Cell Metab. 2011. Vol. 14, N 1. P. 67–79. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.013

## REFERENCES

1. Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic hypertension*. 2020;17(2):7–35. EDN: MIRZHC doi: 10.26442/2075082X.2020.2.20012
2. Patent RU No. 2648453/ 26.03.2018. Aflyatumova GN, Sadykova DI, Nigmatullina RR, Chibireva MD. Method of early diagnosis of various forms of essential arterial hypertension in children and adolescents. (In Russ.)
3. Dremina NN, Shurygin MG, Shurygina IA. Endothelins under normal and pathological conditions. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(10–2):210–214. EDN: WMGULD
4. Levkovich TV, Pronko TP. Role of the transforming growth factor β1 in the genesis of arterial hypertension and its complications. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):16–22. EDN: QKQRPD doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22

5. Leontyeva IV. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1): 15–24. EDN: YZDVQQT doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24
6. Moskalev AV, Rudy AS, Apchel AV, et al. Features of biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):206–216. EDN: WDCIQN
7. Nebiyeridze NN, Podzolkov VI, Safronova TA. Influence of transforming growth factor- $\beta$ 1 on structural and functional features of macro- and microcirculation in patients with arterial hypertension. In: *Proceedings of the theses of IX Eurasian congress of cardiology*; 2021 May 24–25. 54 p. (In Russ.)
8. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. EDN: TBSOYN doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
9. Razumova AN, Starodubtsova VI, Ponomarenko GN. *Sanatorium-resort treatment. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 752 p. (In Russ.)
10. Sadulaeva IA, Khalikova LF, Medvedeva EG, et al. Relationship of markers of endothelial dysfunction with arterial hypertension and obesity. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(41):6–11. EDN: ZEDEPG doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11
11. Sadykova DI, Sergeeva EV, Aflyatumova GN. Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015;60(5):193–197. EDN: UTEZPV
12. Stepanova TV1, Ivanov AN, Popovichova EB, Lagutina DD. Moleculare markers of the endothelial dysfunction. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):37. EDN: YYHRHN
13. Ustyuzhanina DV, Pisotskaya YuV, Ashirova LEh, et al. Risk factors of arterial hypertension in children. *Russian pediatric journal*. 2022;(1):48–54. (In Russ.)
14. Ponomarenko GN. *Physical and rehabilitation medicine: National manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 688 p. (In Russ.)
15. Khan MA, Razumov AN, Korchazhkina NB, Pogonchekova IV. *Physical and rehabilitation medicine in pediatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 408 p. (In Russ.)
16. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. EDN: AEZOAN doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
17. Shepel RN, Drapkina OM. New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. EDN: EZCIDC doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-6
18. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms. *Cardiol Rev*. 2009;17(5):216–221. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181b18e03
19. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacol Res*. 2011;63(6): 455–462. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.013
20. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharm Rev*. 2016;68(2):357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833
21. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
22. icd.who.int [Internet]. ICD-10. Version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> revis., 12 Edit. [cited 01.07.2022]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
23. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- $\beta$ 1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293
24. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10): 1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
25. Mendes NF, Gaspar JM, Lima-Júnior JC, et al. TGF- $\beta$ 1 down-regulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity. *Metabolism*. 2018;85:171–182. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.005
26. Molchanova EE. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke. *Amur Medical Journal*. 2016;(3–4):91–92. EDN: XQTEGL doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.91-92
27. Omanwar S, Gupta C, Dhyani N, Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to type 2 diabetes induced endothelial dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1). *J Toxicol*. 2017;2(1):e555578. doi: 10.19080/OAJT.2017.02.555578
28. Shurygin MG, Shurygina IA, Kanya OV, et al. Significance of the increased production of endothelin in myocardial infarction. *Fundamental research*. 2015;(1–6):1281–1287. EDN: TWTQEJ
29. Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, et al. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci*. 2007;120(7):1256–1266. doi: 10.1242/jcs.03419
30. Smart NA, Carlson D, Millar PJ, et al. Isometric exercise training for hypertension (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12: CD013803. doi: 10.1002/14651858.CD013803
31. Sokolov EI, Grishina TI, Shtin SR, et al. Effect of von willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(3):25–30. EDN: QBAACF
32. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye*. 2018;32:1157–1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4
33. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling. *Cell Metab*. 2011;14(1):67–79. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.013

## ОБ АВТОРАХ

\*Наталья Анатольевна Ревенко, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; адрес: Россия, 295051, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5 /7; ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529; e-mail: shagal-75@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\*Natalya A. Revenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics with a childhood infectious diseases course, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; address: 5/7 Lenin boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529; e-mail: shagal-75@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Николай Николаевич Каладзе**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829; e-mail: evpediatr@rambler.ru

**Ольга Константиновна Алешина**, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики педиатрии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-3966-8310; eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna\_15@mail.ru

**Ольга Александровна Ревенко**, студентка 6-го курса II медицинского (педиатрического) факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-3960-2995; eLibrary SPIN: 1585-0312; e-mail: olgarevenko258@gmail.com

**Татьяна Вадимовна Полоневич**, студентка 6-го курса II медицинского (педиатрического) факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0009-0004-3634-438X; e-mail: tanyusha\_polonevich@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Nikolai N. Kaladze**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Pediatrics Department of Pediatrics, Physiotherapy and Health Resorts Faculty of Postgraduate Education, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829; e-mail: evpediatr@rambler.ru

**Olga K. Aleshina**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics Propedeutics, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-3966-8310; eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna\_15@mail.ru

**Olga A. Revenko**, 6<sup>th</sup> year student of the II Medical (Pediatric) Faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-3960-2995; eLibrary SPIN: 1585-0312; e-mail: olgarevenko258@gmail.com

**Tatiana V. Polonevich**, 6<sup>th</sup> year student of the II Medical (Pediatric) Faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0009-0004-3634-438X; e-mail: tanyusha\_polonevich@mail.ru