

Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей

Н.А. Ревенко¹, Н.Н. Каладзе¹, О.А. Ревенко¹, Т.В. Полоневич¹, А.А. Корниенко¹, С.В. Биганова¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Реферат. Введение. При развитии артериальной гипертензии важную роль играет дисфункция эндотелия. Она возникает из-за высокой продукции вазоконстрикторов, в том числе и асимметричного диметиларгинина. **Цель исследования.** Определить значение асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. **Материал и методы.** Обследованы 123 ребенка с артериальной гипертензией. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием определялась концентрация асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома имеется эндотелиальная дисфункция, статистически значимо отличимая от показателей у детей с артериальной гипертензией без метаболических нарушений, уровень которой повышается при стабилизации заболевания. Даны оценки возможного развития и прогрессирования заболевания и благоприятного течения в зависимости от динамики профилей асимметричного диметиларгинина. Были получены положительные статистически значимые корреляции между уровнем асимметричного диметиларгинина и индексом массы тела, окружностью талии, показателями артериального давления, и длительностью заболевания. **Выводы.** Выявленные результаты позволяют предположить, что асимметричный диметиларгинин у детей участвует в формировании и прогрессировании артериальной гипертензией и метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, асимметричный диметиларгинин, эндотелиальная дисфункция, дети.

Для цитирования: Ревенко Н. А., Каладзе Н. Н., Ревенко О. А., [и др.]. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С.63–70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).63-70.

Relationship of asymmetric dimethylarginine level with metabolic disorders and arterial hypertension stages in children

Natalia A. Revenko¹, Nikolay N. Kaladze¹, Olga A. Revenko¹, Tatiana V. Polonevich¹, Anna A. Kornienko¹, Sofia V. Biganova¹

¹The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia

Abstract. Introduction. Endothelial dysfunction is of great importance in the development of arterial hypertension. It arises due to high production of vasoconstrictors, including asymmetric dimethylarginine. **Aim.** To determine the significance of asymmetric dimethylarginine in the development of endothelial dysfunction in children with arterial hypertension and metabolic disorders. **Material and Methods.** 123 children with arterial hypertension were examined. Along with complete clinical, laboratory, and instrumental examinations, the concentration of asymmetric dimethylarginine in blood serum was assessed. **Results and Discussion.** It was found that children with arterial hypertension and signs of metabolic syndrome have endothelial dysfunction, statistically significantly different from indicators in children with arterial hypertension without metabolic disorders, the level of which increases with the disease stabilization. Assessments of the possible development and progression of the disease and favorable course are presented, as depending on the dynamics of asymmetric dimethylarginine profiles. Positive statistically significant correlations were obtained between the asymmetric dimethylarginine levels and body mass index, waist circumference, blood pressure indicators, and duration of the disease. **Conclusions.** The results obtained suggest that asymmetric dimethylarginine in children is involved in the formation and progression of arterial hypertension and metabolic syndrome.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, children.

For citation: Revenko, N.A.; Kaladze, N.N.; Revenko, O.A.; et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine level with metabolic disorders and arterial hypertension stages in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).63-70.

Первичная артериальная гипертензия (АГ) исследуется с различных точек зрения [1, 2]. Диагностика АГ в детском возрасте представляет определенные сложности, поскольку величина артериального давления (АД) у детей и подростков зависит от возраста, пола, веса и роста [3, 4]. Важную роль в становлении гипертензии играет дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций при одновременном уменьшении выработки брадикинина, оксида азота, простаглицлина и других соединений, снижающих сосудистый тонус [5, 6]. Во время естественных обменных процессов в клетках образуются метилированные формы аргинина – симметричный и асимметричный диметиларгинин (АДМА) [7]. АДМА – ингибитор синтазы оксида азота, который снижает их активность, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [8]. АДМА может быть фактором риска АГ и ее осложнений [9]. АДМА ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий, повышает степень окислительного стресса в эндотелиальных клетках. Уровень АДМА может быть взаимосвязан повышенной жесткостью сосудистой стенки и стенозом брахиоцефальных артерий [10].

Показано, что АДМА и показатели вазодилатации взаимосвязаны с клиническими и биохимическими параметрами. Поэтапный многомерный регрессионный анализ выявил, что коэффициент вазодилатации отрицательно коррелировал с уровнями АДМА, малонового диальдегида в сыворотке и положительно коррелировал с уровнями Cu/Zn-супероксиддисмутазы, впадаясь в патогенез ЭД [11].

Повышенные концентрации АДМА в плазме связаны с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как ожирение и гипертриглицеридемия [12]. В исследовании Framingham Offspring повышенные уровни циркулирующего АДМА были обоснованы в качестве ключевого звена между резистентностью к инсулину, сердечно-сосудистыми заболеваниями и эндотелиальной дисфункцией у представителей европеоидной расы, у латиноамериканских пациентов такой взаимосвязи выявлено не было [13, 14]. Однако клиническое значение АДМА в качестве диагностики ЭД, метаболического синдрома (МС) у пациентов, особенно у детей с АГ, остается на стадии изучения.

Цель исследования – определить значение асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей.

Материал и методы.

Обследовано 123 ребенка с АГ от 10 до 17 лет. Включение пациентов в исследование проводилось после получения информированного согласия. Детей разделили на группы: лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) – 45 (36,6%) и стабильная артериальная гипертензия (САГ) – 78 (63,4 %) детей, а так же в зависимости от нормы и превышения индекса массы тела (ИМТ) на 2 группы: первая группа (n=67) – ИМТ > 1 SDS; вторая группа (n=55) – ИМТ < 1 SDS. 30 детей без АГ и нарушения физического развития составили контрольную группу (КГ).

Всем детям проводили антропометрию с измерением ИМТ, объема талии (ОТ) и суточное мониторирование АД (СМАД). Использовали средние значения систолического, диастолического АД (САД и ДАД) за сутки и суточный индекс (СИ).

Уровень АДМА измеряли с использованием набора «ADMA ELISA Kit» («Immundiagnostik», Германия). Концентрацию АДМА выражали в мкмоль/л.

Для выявления анатомических проявлений атеросклероза, оценки темпов его прогрессирования и определения кардиоваскулярного риска проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов с помощью ультразвукового сканера «Aspen-1» системы «ACUSON/SIEMENCE» (США/Германия) линейным датчиком 5 МГц в В-режиме, режиме цветового доплеровского кодирования и в спектральном доплеровском (CW) режиме. Оценивали состояние сосудистой стенки по показателю толщина интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). В настоящее время увеличение ТИМ ОСА > 0,9 см включено в критерии стратификации риска АГ, а норма показателя не превышает 0,8 см [1, 2, 15]. В исследовании Кисляк О.А. и соавт. (2005 г.) в группе подростков и лиц молодого возраста ТИМ ОСА составила от 0,300 до 0,605 см, средняя – 0,479 см [16].

С помощью программы IBM SPSS Statistics v.23 рассчитывались абсолютные значения, доли (%), медианы (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартиль. Корреляции рассчитывались методом Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Качество полученных при многофакторном анализе моделей оценивали с помощью ROC-анализа. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты.

Проведение СМАД у детей и подростков с АГ выявило значимое увеличение показателей уровня САД и ДАД по отношению к показателям КГ ($p < 0,001$), составляя 129,0 [126,0-134,0] и 106,0 [103,0-109,0] мм.рт.ст., 71,0 [66,0-79,0] и 62,0 [57,0-65,0] мм.рт.ст., соответственно. В группе САГ среднее САД составило 133,0 [130,0-137,0] мм.рт.ст. и ДАД – 75,0 [70,0-80,0] мм.рт.ст., в группе ЛАГ – 126,0 [124,0-128,0] и 66,0 [64,25-75,0] мм.рт.ст. ($p < 0,001$). При сравнении уровня АД в зависимости от наличия повышения ИМТ были выявлены следующие данные: медианы уровня САД и ДАД были равны 127,0 [125,0-132,5] и 68,0 [65,0-75,0] мм.рт.ст. у больных группы с ИМТ < 1 SDS и 130,0 [128,0-136,0] и 76,0 [70,0-81,0] мм.рт.ст. у больных с ИМТ > 1 SDS, при этом показатели пациентов с ИМТ > 1 SDS значительно превышали таковые в группе с ИМТ < 1 SDS ($p < 0,001$).

Далее мы проанализировали суточный индекс (СИ) артериального давления. На наш взгляд, изучение этого показателя является важным, т.к. накоплено достаточно данных, указывающих на взаимосвязь недостаточной степени ночного снижения АД и поражения органов-мишеней у больных АГ. Среднее значение СИ в группе находилось в пределах нормального биоритма, т.е. происходит ночное сниже-

ние на 10-20% от средней величины, составляя 11,0 (8,0-14,0)%. СИ в группе с ЛАГ определялся как преимущественно оптимальный, по величине СИ дети и подростки этой группы относились к суточному профилю «dippers», составляя 12,0 (11,0-15,0)%. В группе с САГ соотношение и значения СИ САД и ДАД характерны для суточного профиля «non-dippers», составляя 9,0 (7,0-11,0). При этом выявлялось статистически значимая разница по показателям СИ между детьми и подростками двух обследованных групп ($p > 0,05$). При наличии метаболических изменений обнаружено статистически значимое снижение СИ САД у больных с ИМТ > 1 SDS, составляя 9,0 (7,0-12,0)% в сравнении с детьми с ИМТ < 1 SDS ($p < 0,001$), составляя 12,0 (10,0-15,5%).

В процентном отношении нормальный циркадный биоритм САД (dippers) в общей группе имели 75 (60,97%) детей, и недостаточное ночное снижение в течение суток (non-dippers), выявлялось у 42 (34,14%) детей, у 2-х детей со стабильной формой АГ и наличием метаболических изменений отмечено ночное повышение АД (night-peakers), и у 4-х – избыточное снижение АД (over-dippers). Нарушение циркадного биоритма в виде недостаточного снижения и избыточного повышения АД ночью были объединены в общую группу с нарушенным суточным профилем АД.

Нормальное снижение АД ночью отмечено у 62,97% детей с ЛАГ и 38,9% детей с САГ, ($p < 0,05$). Нарушение ночного снижения САД в течение суток выявлялись у 5 (11,1%) детей и подростков с ЛАГ и 43 (55,12%) - с САГ ($p < 0,001$). Дети и подростки с нарушением снижения САД во время ночного сна в группе детей с метаболическими нарушениями в сравнении с детьми с нормальной массой состав-

ляли значительно большее количество, 35 (52,2%) и 13 (23,63%) пациентов, соответственно ($p = 0,006$). Таким образом, более выраженные нарушения биоритмов АД у пациентов с САГ и детьми с ИМТ > 1 SDS могут свидетельствовать о дисфункции прессорных и депрессорных механизмов на фоне десинхронизации суточных ритмов АД.

При дуплексном исследовании ОСА у детей КГ толщина ТИМ ОСА составила 0,60 (0,5; 0,7) см (рис. 1, 2). Наибольшие значения ТИМ ОСА были установлены у детей с избыточной массой и ожирением. Оно составило 0,7 (0,6; 0,8) см (различия с КГ достоверны – $p < 0,001$), в группе детей с ИМТ < 1 SDS уровень показателя был 0,6 (0,5; 0,7) см (различия с КГ достоверны – $p < 0,001$). В группе САГ ТИМ ОСА статистически значимо превышал уровень ЛАГ и составил 0,7 (0,7; 0,9) см, при ЛАГ - 0,6 (0,6; 0,7) см (различия в группе ЛАГ с КГ статистически значимы, $p = 0,012$, САГ и КГ - $p < 0,001$, между группами – $p < 0,001$).

У всех детей с АГ была установлена прямая, умеренной тесноты по Чеддоку корреляционная связь между ТИМ ОСА и ОТ ($r = 0,456$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,446$, $p < 0,01$), заметной с САД ($r = 0,625$, $p < 0,01$), ДАД ($r = 0,569$, $p < 0,01$), обратная умеренная с СИ ($r = -0,335$, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 . Частота формирования превышения ТИМ ОСА среди детей с ИМТ > 1 SDS составила 37,3%, среди детей с ИМТ < 1 SDS – 12,5%, у детей с САГ – 38,5%, с ЛАГ – 4,4%. При сравнении частоты увеличения ТИМ ОСА в зависимости от наличия метаболических нарушений были получены статистически значимые различия ($p = 0,002$), в группах САГ и ЛАГ ($p < 0,001$). Шансы раз-

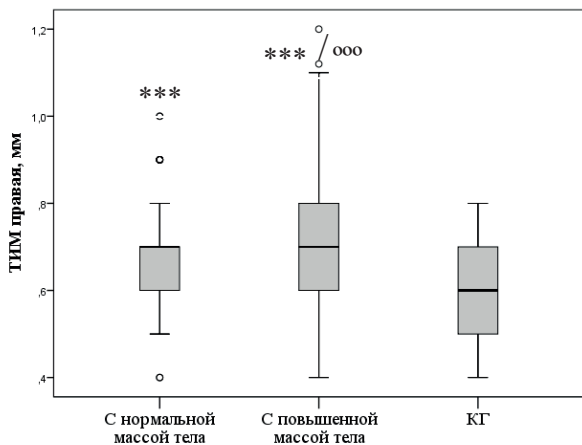


Рис. 1. Показатели толщины интима- медиа общей сонной артерии с учетом метаболических нарушений у детей с первичной артериальной гипертензией.

Примечания: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ - различия с контрольной группой (КГ); °°° $p < 0,001$ - различия между группами

Fig. 1. Indicators of the intima-media thickness of the common carotid artery, taking into account metabolic disorders in children with primary arterial hypertension.

Notes: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – differences from the control group; °°° $p < 0,001$ – differences between groups

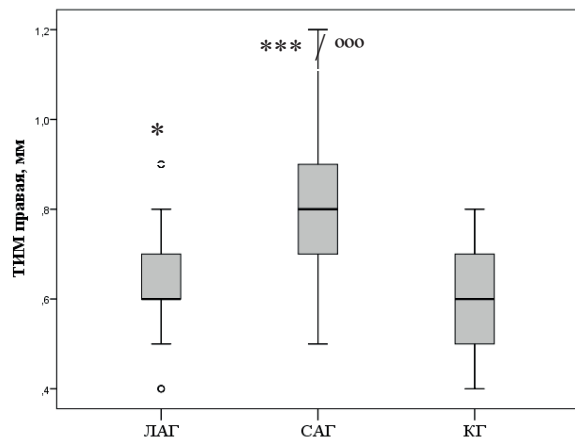


Рис. 2. Показатели толщины интима- медиа общей сонной артерии с учетом клинико-гемодинамических форм первичной артериальной гипертензии.

Примечания: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – различия с контрольной группой (КГ); °°° $p < 0,001$ – различия между группами

Fig. 2. Indicators of intima-media thickness of the common carotid artery, taking into account clinical and hemodynamic disorders in children with primary arterial hypertension.

Notes: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – differences with the control group; °°° $p < 0,001$ – differences between groups

вития атеросклеротического поражения сосудистой стенки у детей с ИМТ > 1 SDS увеличивались в 4,17 раза (95% ДИ: 1,64-10,6), при наличии стабилизации заболевания – в 13,43 раз (95% ДИ: 3,03-59,58). Риск поражения органа мишени среди детей без нарушений метаболизма составляет 33,3% от риска превышения ТИМ ОСА среди детей с ИМТ > 1 SDS, т.е. оценка риска (ОР)=2,98, с учетом стабилизации заболевания риск возрастает до 11,6% в сравнении с ЛАГ, ОР = 8,62. Таким образом, формирование поражения органов-мишеней в виде увеличения ТИМ ОСА у детей с АГ зависит от формирования метаболических нарушений и стабилизации заболевания.

При анализе влияния нарушений суточного профиля САД на поражение органов-мишеней у детей с АГ выявлено достоверное различие средних величин ТИМ ОСА у пациентов с АГ ($p < 0,001$). Так у пациентов с нарушением суточного ритма выявлены наибольшие показатели ТИМ ОСА – 0,8 (0,7; 0,9) см, в то время как у пациентов с нормальным ночным снижением САД, зафиксированы статистически значимые более низкие значения ТИМ ОСА – 0,7 (0,6; 0,8) см. ТИМ ОСА как орган-мишень при формировании АГ в детском возрасте.

Проведенный анализ АДМА в сыворотке крови показал, что у детей с САГ, уровень АДМА колебался от 0,2 мкмоль/л до 0,90 мкмоль/л. Средний уровень АДМА составил 0,51 (0,30-0,62) мкмоль/л, что статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень КГ 0,27 (0,21-0,32) мкмоль/л. При изучении уровня АДМА в зависимости от формы АГ было выявлено более высокий уровень АДМА как при САГ (0,63 (0,60-0,69) мкмоль/л, $p < 0,001$), так и при ЛАГ (0,515 (0,49-0,60) мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с КГ (Рис.3). При сравнении между группами отмечался статистически значимо ($p < 0,001$) более высокий уровень АДМА в группе САГ по сравнению с ЛАГ. Таким образом, АДМА не только маркер поражения эндотелия, но и фактор риска развития и стабилизации АГ.

Анализ концентрации АДМА в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания выявил статистически значимое повышение уровня АДМА при увеличении длительности АГ (табл. 1). Однако, даже при длительности заболевания до 1 года отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение концентрации АДМА в сыворотке крови (0,56 (0,50-0,60) в сравнении с КГ. При длительности

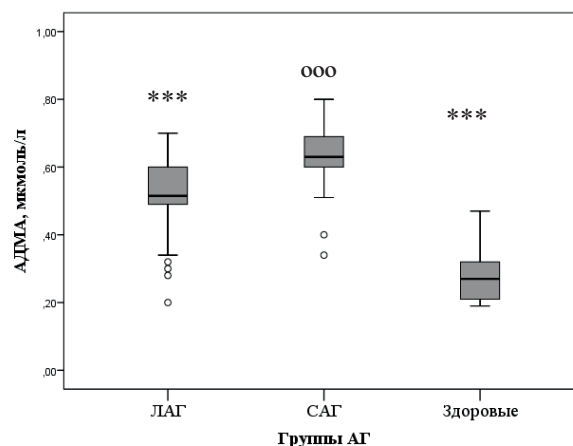


Рис. 3. Показатели асимметричного диметиларгинина с учетом клинико-гемодинамических форм первичной артериальной гипертензии

Примечания: *** $p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой; ooo $p < 0,001$ – достоверность различия между группами ЛАГ и САГ.

Fig. 3 The asymmetric dimethylarginine indicators taking into account the clinical and hemodynamic forms of primary arterial hypertension

Notes: *** $p < 0.001$ – significance of difference with the control group; ooo $p < 0.001$ – significance of difference between the PAH and SAH groups.

заболевания более года уровень АДМА увеличился на 8,92% ($p < 0,001$), более 2-х лет - на 16,07% ($p < 0,001$) в сравнении с группой, где анамнез заболевания составил не более 1 года, и на 55,7% и 58,46% ($p < 0,001$) в сравнении с КГ, соответственно. Полученные взаимосвязи длительности заболевания АГ и уровня АДМА подтверждают роль данной аминокислоты в развитии АГ.

Значение концентрации АДМА, позволяющее определить выраженность влияния метаболических нарушений на концентрацию АДМА, был повышен у детей обеих групп по сравнению с КГ ($p < 0,001$) и составил 0,62 (0,59-0,68) и 0,56 (0,50-0,63) мкмоль/л, у пациентов с ИМТ > 1SDS и с ИМТ < 1 SDS, соответственно. Были выявлены статистически значимые межгрупповые отличия, характеризующие увеличение концентрации показателя у детей с АГ и нарушениями метаболизма.

Установлена прямая, умеренной тесноты по Чеддоку корреляционная связь между уровнем АДМА и

Таблица 1
Уровень асимметричного диметиларгинина у детей с артериальной гипертензией в зависимости от длительности заболевания

Table 1
The level of asymmetric dimethylarginine in children with arterial hypertension in the depending on the duration of the disease

Показатель	Длительность заболевания			
	до 1 года (n=52)	1-2 года (n=38)	более 2-х лет (n=33)	Контрольная группа (n=30)
Асимметричный диметиларгинин, мкмоль/л	0,56 (0,50-0,60) ***	0,61 (0,56-0,67) ***	0,65 (0,62-0,70) *** ooo	0,27 (0,21-0,32)

Примечания: *** - $p < 0,001$ – различие с контрольной группой; ooo - $p < 0,001$ – различие между подгруппами.

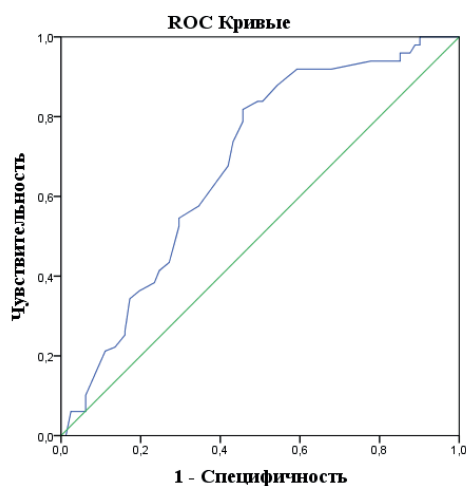


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от индекса массы тела у детей с артериальной гипертензией
Fig. 4. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on body mass index in children with arterial hypertension

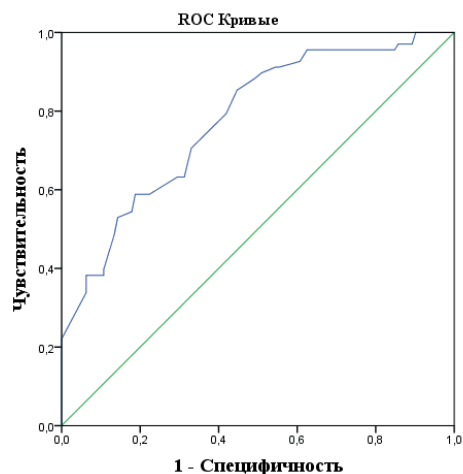


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от объема талии у детей с артериальной гипертензией
Fig. 5. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on waist measurements in children with arterial hypertension

САД ($r=0,591$, $p<0,001$), ДАД ($r=0,513$), ОТ ($r=0,224$, $p=0,013$), ИМТ ($r=0,435$, $p<0,001$), то есть более высоким уровням АДМА соответствуют как более высокие цифры АД, так и степень повышения ИМТ, ОТ, соответствующие формированию МС.

В результате ROC-анализа, проведенного в отношении зависимости риска развития МС при превышении значений ИМТ $> 1SDS$ (Рисунок 4) от уровня АДМА, построена статистически значимая модель (AUC $0,681\pm 0,041$ (95% ДИ: $0,60-0,761$), $p<0,001$), где пороговое значение ИМТ в точке cut-off было определено на уровне $0,6$ мкмоль/л. Чувствительность и специфичность модели составили $73,7\%$ и $66,8\%$. При увеличении АДМА более $0,6$ мкмоль/л шанс развития МС становился высоким.

ROC-кривая, характеризующая зависимость риска повышения ОТ выше 90% как одного из элементов МС от АДМА, представлена на Рисунок 5. Получена статистически значимая модель с площадью под кривой AUC $0,709\pm 0,046$ (95% ДИ: $0,619-0,798$, $p<0,001$). Пороговое значение АДМА в точке cut-off составило $0,60$ мкмоль/л. Чувствительность и специфичность: $69,4\%$ и $68,3\%$. Так, при уровне АДМА более $0,6$ мкмоль/л вероятность формирования абдоминального ожирения была высокой.

Оценка суточного профиля САД у пациентов с АГ выявила статистически значимое различие средней концентрации АДМА у пациентов с нарушением и без нарушения биоритмов ($p<0,001$) (табл. 2). Самое высокое содержание АДМА наблюдалась в группе детей с нарушением суточного ритма, где его значение составило $0,65$ ($0,60-0,70$) мкмоль/л в сравнении с уровнем показателя у детей с суточным профилем САД «Dippers» – $0,58$ ($0,50-0,62$) мкмоль/л.

При изучение концентраций АДМА в зависимости от суточного ритма АД была выявлена обратная корреляционная связь ($r=-0,315$, $p<0,001$) между

Таблица 2

Сравнительная оценка плазменной концентрации асимметричного диметиларгинина у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от суточного профиля систолического артериального давления

Table 2

Comparative assessment of the plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in children with primary arterial hypertension in depending on the daily profile of systolic blood pressure

Показатель	Dippers (Суточный индекс 10-20%), n=75	Нарушение суточных ритмов, n=48
Асимметричный диметиларгинин, мкмоль/л	0,58 (0,50-0,62)	0,65 (0,60-0,70) ***

Примечание: *** ($p<0,001$) - различия между группами

СИ САД и уровнем АДМА, что характеризовало статистически значимое снижение СИ по мере нарастания уровня АДМА. На современном этапе нельзя определить первичность или вторичность наблюдаемых изменений в отношении нарушений биоритмологии АД и АДМА. Данные ROC-анализа представлены на рисунке 6.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза биоритмологического нарушения контроля АД и АДМА, составила $0,776\pm 0,035$ с 95% ДИ: $0,707-0,845$. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Пороговое значение АДМА в точке cut-off равно $0,61$ мкмоль/л. При увеличении АДМА более $0,61$ мкмоль/л риск возникновения нарушения регуляции АД у детей становится высоким, при меньших значениях АДМА степень ночного снижения АД была нормальной. Чувствительность и специфичность метода составили $70,6\%$ и $67,0\%$, соответственно. Таким образом, более высокий уровень АДМА тесно

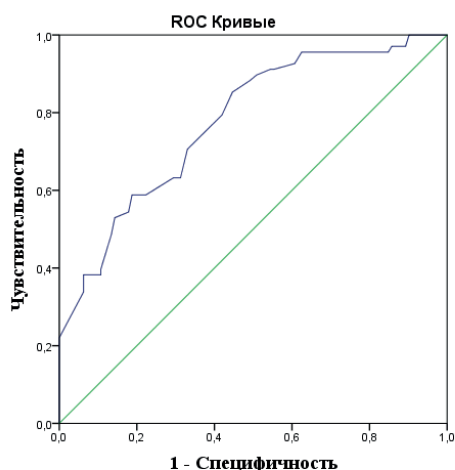


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от наличия биоритмологических нарушений регуляции артериального давления (по данным суточного индекса)
 Fig. 6. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on the presence of biorythmological disorders of blood pressure regulation (according to the daily index)

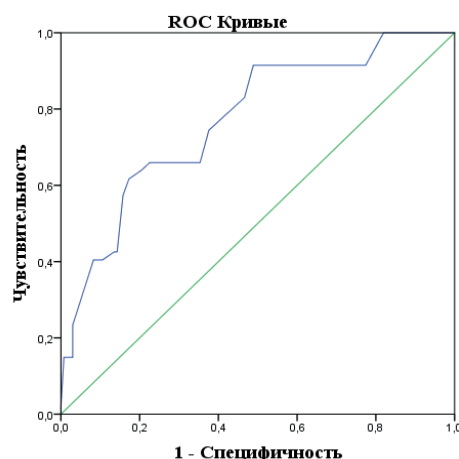


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость уровня асимметричного диметиларгинина от наличия увеличения толщины интима медиа общей сонной артерии у детей с артериальной гипертензией
 Fig. 7. ROC-curve characterizing the dependence of the level of asymmetric dimethylarginine on the presence of an increase in the thickness of the intima media of the common carotid artery in children with arterial hypertension

взаимосвязан с формированием абдоминального ожирения как главного патогенетического механизма формирования метаболического синдрома у детей и участвует в стабилизации заболевания на фоне нарушения биоритмологической регуляции АД.

Нарушение суточного ритма АД рассматривается учеными, как гемодинамический фактор риска не только в становлении АГ, но и в формировании ее осложнений, а связанные с СИ высокие значения АДМА, свидетельствуют не только о наличии поражений сосудов, но и о причастности этого маркера в усилении дисфункции эндотелия (ДЭ) [6].

В группе пациентов с АГ выявлена значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией АДМА и ТИМ ОСА ($r = 0,523$, $p < 0,001$), т.е. более высокому уровню АДМА соответствовала более выраженная ТИМ ОСА. Для диагностической оценки значения определения АДМА в отношении прогнозирования ТИМ ОСА проведен ROC-анализ.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия изменений ТИМ ОСА характеризующих начальные процессы поражения органа-мишени установлена для значения АДМА более 0,6 см, чувствительность и специфичность метода составляют 74,5% и 62,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – $0,770 \pm 0,040$ (95% доверительный интервал: 0,693 до 0,848; $p < 0,001$) (рис. 7).

Содержание АДМА в сыворотке крови повышалось уже на ранних сроках развития АГ независимо от клинико-гемодинамических форм, что позволило рассматривать его, как индикатор формирования гипертензии даже при лабильной форме АГ. На основании данных о связи между повышением уровня АДМА и факторами риска атеросклероза, а также данных о влиянии АДМА на прогрессирующие сосудистых катастроф (инфаркты, инсульты) у

взрослых, значительно повышается актуальность определения АДМА в детском возрасте, для выявления групп высокого риска. Данные ROC-анализа позволили установить границу АДМА 0,6 мкмоль/л для формирования риска метаболического синдрома, стабилизации АГ, формирования поражения комплекса интима-медиа.

Выявленные взаимосвязи между АДМА и ТИМ ОСА отражают параллельность процессов изменений органов-мишеней и ДЭ. Повышенное высвобождение активных гуморальных факторов эндотелия оказывает негативное воздействие на сосудистую стенку, что приводит к повреждению эндотелиальной выстилки сосудов. Полученные данные позволяют выделить следующие изменения в эндотелии. Сначала происходят функциональные изменения, проявляющиеся нарушением локального сосудистого гомеостаза (повышенный синтез ЭТ-1, снижение оксида азота, активация АДМА). В последующем, запущенный каскад гуморального дисбаланса приводит к нарушению сосудодвигательной функции, которая проявляется снижением эндотелий зависимой дилатации, повышением сосудистого тонуса. Выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями СМАД, маркерами эндотелия, структурно-функциональными изменениями сосудов показывают, что повышенное АД, в конечном итоге способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и формирования стабильности заболевания у детей. Дети с повышенным уровнем АДМА, могут быть отнесены к группе повышенного риска развития структурно-функциональных изменений сосудов.

Таким образом, основным связующим звеном в формировании изменений органов-мишеней при АГ у детей является эндотелий, что теоретически обосновывает высокую значимость маркеров ДЭ

для диагностики степени поражения сосудов, прогностирования прогноза и контроля эффективности назначенной терапии у детей с АГ.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
2. Chazova IE, Zhernakova, YuV. Clinical guidelines: Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019; 16: 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
3. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17, № 2. – С.7–35. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leontyev IV. Klinicheskie rekomendacii: Diagnostica, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents]. *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]*. 2020; 17 (2): 7–35 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
4. Леонтьева, И. В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 15–24. [Leonteva IV. Lechenie arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov [Treatment of arterial hypertension in children and adolescents]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2019; 64 (1): 15–24. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–15–24
5. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017; 9 (3): 92. DOI: 10.3390/toxins9030092
6. Стафеев А. Н, Логвиненко Н. И, Астраков С. В. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с неконтролируемой артериальной гипертензией и стадией гипертонической болезни // Альманах клинической медицины. – 2023 – Т.51, № 5.– С.270–278. [Stafeev AN, Logvinenko NI, Astrakov SV. Vzaimosvyaz' urovnya asimmetrichnogo dimetilarginina s nekontrolirujemoj arterial'noj gipertenziej i stadij gipertonicheskoj bolezni. [Relationship between the level of asymmetric dimethylarginine and uncontrolled arterial hypertension and the stage of hypertension]. *Al'manah klinicheskoy mediciny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2023; 51 (5): 270–278. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072–0505–2023–51–035
7. Щербак В.А., Медведева А.С., Аксенова Т.А. [и др.]. L–аргинин и артериальная гипертензия: клинико–патогенетические взаимосвязи и коморбидность // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2024. – Т. 9, № 1. – С.32–41. [Shcherbak VA, Medvedeva AS, Aksenova TA, et al. L–arginin i arterial'naya gipertenziya: kliniko–patogeneticheskie vzaimosvyazi i komorbidnost' [The role of L–arginine in the pathogenesis of essential arterial hypertension]. *Acta Biomedica Scientifica [Acta Biomedica Scientifica]*. 2024; 9 (1): 32–41. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2024–9.1.4
8. Корнопольцева Л.В., Фокина М.А., Корнопольцева Т.В. Эндотелиальная дисфункция в условиях сахарного диабета // *European Journal of Natural History*. – 2024. – № 1. – С. 24–30. [Kornopol'ceva LV, Fokina MA, Kornopol'ceva TV. Endotelial'naya disfunkciya v usloviyah saharnogo diabeta [Endothelial dysfunction in diabetes mellitus]. *European Journal of Natural History*. 2024; 1: 24–30. (In Russ.).]
9. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., [и др.]. Метаблический предшественник карнитина триметил–L–лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно–сосудистой системы // *Артериальная гипертензия*. – 2015. – Т. 21, № 6. – С.587–594. [Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, et al. Metablicheskiy predshestvennik karnitina trimetil–L–lizin i metilirovannye produkty arginina u pacientov s zabolevaniyami serdechno–sosudistoy sistemy [Trimethyl–L–lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2015; 21 (6): 587–594. (In Russ.).]
10. Наткина Д.У. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии : диссертация на соискание ученой степени канд. медич. наук. – Москва: Сеченовский Университет, 2020. – 147 с. [Natkina DU. Rol' asimmetrichnogo dimetilarginina v razvitii narusheniy regionarnogo krovoobrashcheniya u pacientov s nekontroliruyemym techeniem arterial'noy gipertenzii : dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk [The role of asymmetric dimethylarginine in the development of regional circulatory disorders in patients with uncontrolled arterial hypertension: dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Moskva: Sechenovskiy Universitet [Moscow: Sechenov University]. 2020; 147 p. (In Russ)].
11. Yilmaz MI, Romano M, Basarali MK, et al. The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases: A Quasi–Experimental Study. *Scientific Reports*. 2020; 10 (1): 9018. DOI: 10.1038/s41598–020–65528–6
12. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020; 9 (9): 3026. DOI: 10.3390/jcm9093026
13. Garcia RG, Perez M, Maas R, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2007; 122 (2): 176–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.058
14. Yola IM, Moser C, Duncan MS, et al. Associations of circulating dimethylarginines with the metabolic syndrome in the Framingham Offspring study. *PLoS One*. 2021; 16 (9): e0254577. DOI: 10.1371/journal.pone.0254577
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – Москва: ИД «Реальное Время», 1999. – 286 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ul'trazvukovaya angiologiya [Ultrasound angiology]. Moskva: Izdatelskiy holding «Real'noe Vremya» [Moscow: Publishing Holding «Real Time»]. 1999; 286 p. (in Russ.).]
16. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., [и др.]. Толщина комплекса интима–медиа у подростков и лиц молодого возраста // *Российский кардиологический журнал*. – 2005. – №. 4. – С.19–23. [Kislyak OA, Storozhakov GI, Petrova EV, et al. Tolshchina kompleksa intima–media u podrostkov i lic molodogo vozrasta [Intima–media thickness in adolescents and young people]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2005; (4): 19–23. (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

РЕВЕНКО НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3218-3123, Scopus Author ID 56350032100; Researcher ID Q-5089-2017; RSCI Author ID 782000, канд. мед. наук, e-mail: shagal-75@mail.ru;

доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел.: +79780104399.

КАЛАДЗЕ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4234-8801, Scopus Author ID 6603338478;

Researcher ID N-6910-2013; RSCI Author ID 767061, докт. мед. наук, профессор, e-mail: kaladze44@mail.ru;

заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

РЕВЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3960-2995, Author ID 1250691,

e-mail: olgarevenko258@gmail.com;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

ПОЛОНЕВИЧ ТАТЬЯНА ВАДИМОВНА, ORCID ID: 0009-0004-3634-438X, e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

КОРНИЕНКО АННА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-9180-0909, e-mail: nyura.kornienko.00@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

БИГАНОВА СОФИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3370-8421, e-mail: aria.biganova@mail.ru;

студент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295600, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

ABOUT THE AUTHORS:

NATALIA A. REVENKO, ORCID ID: 0000-0003-3218-3123, Cand. sc. med, e-mail: shagal-75@mail.ru;

Associate Professor, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia. Tel.: +7 (978) 010-43-99.

NIKOLAY N. KALADZE, ORCID ID: 0000-0002-4234-8801, Dr. sc. med; Professor, e-mail: kaladze44@mail.ru;

Head of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

OLGA A. REVENKO, ORCID ID: 0000-0002-3960-2995, e-mail: olgarevenko258@gmail.com;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

TATIANA V. POLONEVICH, ORCID ID: 0009-0004-3634-438X, e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

ANNA A. KORNIENKO, ORCID ID: 0009-0007-9180-0909, e-mail: nyura.kornienko.00@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.

SOFIA V. BIGANOVA, ORCID ID: 0009-0005-3370-8421, e-mail: aria.biganova@mail.ru;

Student, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, The Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., 295600 Simferopol, Russia.