

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



А. В. Лукаша, А. В. Наумов, Н. А. Максимович

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, обладающая способностью оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, являясь независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Цель: оценить функциональное состояние эндотелия сосудов при гипергомоцистеинемии у детей с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследованы 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу (n=51) составили дети с артериальной гипертензией, 2 группу (n=30) – с высоким нормальным артериальным давлением, 3 группу – 30 детей из групп периодического диспансерного наблюдения. Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией по методике В. М. Gilfix в модификации А. В. Наумова с соавторами.

Результаты. Концентрация гомоцистеина в плазме крови возрастает у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми детьми. Патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сопровождается увеличением концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, дети.

Для цитирования: Лукаша, А. В. Функциональное состояние эндотелия сосудов при гипергомоцистеинемии у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукаша, А. В. Наумов, Н. А. Максимович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 1. С. 40-45. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-40-45>.

Введение

Поиск новых прогностических маркеров у пациентов с сердечно-сосудистой патологией для ранней диагностики заболеваний и предупреждения их прогрессирования – актуальное направление современной кардиологии [1, 2, 3].

Один из таких плазменных биомаркеров с высокой прогностической значимостью и активно изучаемый научным сообществом – гомоцистеин (Hcy). Несмотря на то, что Hcy впервые описан в 1932 г., основные публикации о связи повышенного содержания Hcy с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5], нейродегенеративными и когнитивными нарушениями [6, 7], аутоиммунными процессами [8, 9], болезнями почек [10, 11], патологией беременности [12, 13], воспалительными заболеваниями кишечника [14, 15] появились только в последние десятилетия. В последние годы было также показано, что повышенный уровень Hcy в плазме крови тесно связан с риском развития онкологических заболеваний [15, 16], с формированием врожденных пороков развития плода [17, 18, 19] и новой коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 [20, 21].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая образуется в процессе обмена метионина [22]. Hcy, являясь не-протеиногенной цитотоксичной серосодержащей аминокислотой, которая образуется в организме в процессе реакций трансметилирования, быстро метилируется благодаря двум процессам – реметилированию и транссульфурированию [22].

При реметилировании Hcy превращается обратно в метионин при участии ферментов,

использующих витамины B2, B9, B12, U и производное холина – бетаин [22, 23]. В результате реметилирования метаболизируется около 25% гомоцистеина [22, 23]. В этом процессе принимают участие три фермента – метионинсинтаза, бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза и бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза 2 [22, 23].

Благодаря второму пути утилизации – транссульфурированию – происходит трансформация примерно 75% гомоцистеина с участием двух B6- и гем-зависимых ферментов – цистатионин-β-синтазы (CBS) и цистатионин-γ-лиазы (CSE) – Hcy превращается в цистатионин, цистеин, α-кетобутират, эндогенный сероводород, пируват и аммиак [22, 23]. Результатом реакций этого пути является синтез условно заменимой аминокислоты цистеина и мощного антиоксиданта – эндогенного сероводорода [22, 23].

При нарушении утилизации Hcy он накапливается в крови и приводит к гипергомоцистеинемии (HHcy) [4, 22, 23]. Патологические уровни циркулирующего Hcy вовлечены в индукцию воспалительных детерминант, включая экспрессию молекул клеточной адгезии, адгезию лейкоцитов, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и снижение биодоступности оксида азота [8, 15, 22]. В литературе описано, что многие патологические процессы при HHcy не связаны непосредственно с Hcy, а являются следствием его регуляторной активности [22]. Установлено, что S-аденозилгомоцистеин (продукт реакций трансметилирования) накапливается пропорционально Hcy и является ингибитором трансметиляз, т. е. вмешивается в формирование эпигенома (экс-

прессию генов) [22]. Нсу запускает воспалительный ответ в макрофагах путем ингибирования выработки CSE эндогенного сероводорода, что связано с гиперметилением промотора гена CSE [22]. Нсу подавляет активность и экспрессию CBS, что увеличивает концентрацию цистеина, Нсу и снижает уровень антиоксидантов – глутатиона и сероводорода [22].

Известно, что средний уровень Нсу плазмы крови у здоровых людей ~ 4,8-7,6 мкмоль/л, у детей и подростков – ~5,0 мкмоль/л [24, 25].

Нсу способен оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, являясь независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Нсу повышает выработку свободных радикалов кислорода, повреждает стенки сосудов, усиливает тромбообразование, нарушает функциональную активность эндотелиальных клеток, подавляет транsmетилирование и меняет структуру эпигенома [8, 22, 26].

Согласно исследованиям K. S. McCully, Нсу повреждает эндотелий артерий, иницируя процесс активации цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления и клеточной пролиферации, что является ключевым начальным событием в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Нсу препятствует выработке оксида азота – главного газового регулятора эндотелиального гомеостаза. Из-за высоких концентраций Нсу повышается внутриклеточное количество активных форм кислорода, которые оказывают окислительное действие на липопротеины низкой плотности и липиды мембран клеток эндотелия, приводя к нарушению его функции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада [15, 22]. Кроме того, избыток Нсу оказывает влияние на синтез белков (N-гомоцистеинилирование), вызывая повреждение сосудов [22].

При этом особую роль в защите эндотелиальных клеток от повреждающего действия Нсу играет параоксоназа 1 [28, 29]. Параоксоназа 1 представляет собой ферментативный компонент липопротеинов высокой плотности, обладающий Нсу-тиолактоназой активностью, предотвращает окисление липопротеинов и осуществляет детоксификацию белков, связанных с Нсу [28, 29].

В связи с этим в последние годы у взрослых активно изучаются метаболизм Нсу и влияющие на них факторы. В то же время работы, посвященные изучению уровня Нсу в крови у детей с артериальной гипертензией, в доступной литературе единичны [30]. Поэтому выявление нарушений в метаболизме гомоцистеина у детей с высоким нормальным артериальным давлением, эссенциальной (первичной) гипертензией может стать ранними маркерами прогрессирования заболевания и развития изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – оценить функциональное состояние эндотелия сосудов при гипергомоцистеинемии у детей с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Обследованы 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, медиана возраста составила 15,2 (14,0; 16,5). Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу (n=51) составили дети с артериальной гипертензией, 2 группу (n=30) – с высоким нормальным артериальным давлением, 3 группу – 30 детей из групп периодического диспансерного наблюдения.

С помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Республика Беларусь) оценивали функцию эндотелия сосудов по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией [31]. Вычисляли относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$ (%)) в состоянии покоя, на первой, второй, третьей и пятой минутах пробы после снятия манжеты. Диагностические заключения строились на основании степени выраженности нарушений ЭЗВД на первой минуте пробы с реактивной гиперемией [31]. Критерием дисфункции эндотелия считали показатель $\Delta dz/dt$ на реактивную гиперемию менее 12% [31]. В зависимости от степени выраженности проявлений ЭЗВД на первой минуте пробы с реактивной гиперемией дети разделялись на 3 подгруппы: подгруппа 1 – $\Delta dz/dt > 12\%$; подгруппа 2 – $\Delta dz/dt -2 - +12\%$; подгруппа 3 – $\Delta dz/dt < -2 - -15\%$ [31].

Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) по методике В. М. Gilfix [32] в модификации А. В. Наумова с соавт. [33].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, представлялись в виде медианы и 25-75 центилей. Для оценки различий количественных признаков применялись непараметрические методы статистического анализа. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных, представленный на рисунке 1, показал, что уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией составил 9,49 (6,44; 10,36) мкмоль/л, статистически значимо превышал его уровень у детей из группы сравнения – 5,26 (4,62; 6,17) мкмоль/л ($p < 0,001$). Содержание гомоцистеина у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением составило 7,76 (6,47; 10,35) мкмоль/л, что также статистически различалось с группой здоровых детей ($p < 0,001$). Статистически достоверных различий в концентрации гомоцистеина между группами 1 и 2 не установлено ($p > 0,05$).

В зависимости от гендерного распределения уровень Нсу среди мальчиков составил 7,92 (5,58; 10,47) мкмоль/л, среди девочек – 6,25 (5,33; 8,46) мкмоль/л, что статистически значимо различалось ($p = 0,01$). При проведении сравнительного гендерного анализа внутри каждой

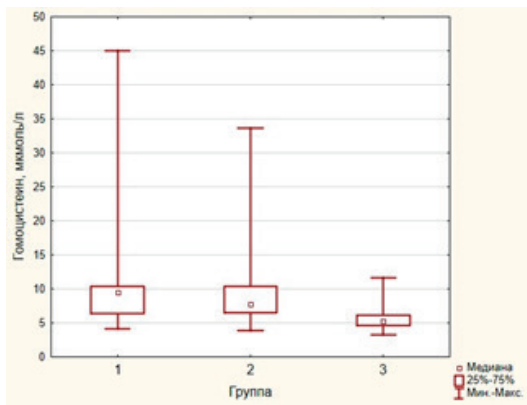


Рисунок 1. – Содержание гомоцистеина в плазме крови у обследованных детей

Figure 1. – Plasma homocysteine level in the examined children

из групп статистически значимых различий в уровне Hcy не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 1 представлено содержание гомоцистеина в зависимости от степени изменения максимальной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$ (%)) при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Таблица 1. – Содержание гомоцистеина у детей в зависимости от степени выраженности нарушений ЭЗВД, Me (25%-75%)

Table 1. – Homocysteine level in children depending on the severity of disorders of endothelium-dependent vasodilation

Показатель	«Подгруппа 1», n=33	«Подгруппа 2», n=37	«Подгруппа 3», n=40
Гомоцистеин, мкмоль/л	5,29 (4,62; 6,42)*	7,69 (6,16; 11,14)	9,68 (6,89; 10,26)

Примечание – * – статистически значимые различия при сравнении с подгруппами 2 и 3 ($p < 0,001$)

При сравнительном анализе данных, представленных в таблице 1, выявили, что в подгруппе детей с сохраненной вазомоторной функцией эндотелия уровень Hcy находился в пределах нормальных референтных значений и был статистически ниже, чем в подгруппах 2 ($p < 0,001$) и 3 ($p < 0,001$). Подгруппы 2 и 3 между собой статистически не различались ($p > 0,05$). Учитывая результаты анализа, приведенного в таблице 1, можно предположить, что степень выраженности ЭЗВД зависит от концентрации гомоцистеина, которая пропорционально возрастает с прогрессированием эндотелиальных нарушений.

Учитывая вариабельность реакции со стороны периферической гемодинамики в ответ на постокклюзионную реакцию в пробе с реактивной гиперемией, проанализирован уровень гомоцистеина в зависимости от типа постокклюзионной реакции (табл. 2).

Установлено, что содержание Hcy у детей с патологическими типами постокклюзионной реакции (гипоэргическим и парадоксальным) значительно превышает его уровень у детей с нормальным и гиперэргическим ответом на сосудистую окклюзию в тесте с реактивной гиперемией ($p < 0,001$). Считаем, что отсутствие адекватной

Таблица 2. – Содержание гомоцистеина у детей в зависимости от типа постокклюзионной реакции, Me (25%-75%)

Table 2. – Homocysteine level in children depending on the type of post-occlusive reaction

Тип постокклюзионной реакции	Гомоцистеин, мкмоль/л
Нормоэргическая*#	5,33 (4,18; 6,09)
Гиперэргическая*#	5,29 (4,67; 6,97)
Гипоэргическая	7,76 (6,25; 10,88)
Парадоксальная	9,59 (6,77; 10,28)

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении с гипоэргическим типом постокклюзионной реакции ($p < 0,001$); # – статистически значимые различия при сравнении с парадоксальным типом постокклюзионной реакции ($p < 0,001$)

реакции со стороны периферической гемодинамики в ответ на ишемию во взаимосвязи с повышенным уровнем Hcy можно рассматривать как дополнительный прогностически неблагоприятный фактор в отношении прогрессирования эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией. Статистически значимых различий между содержанием Hcy у пациентов с нормоэргическим и гиперэргическим, а также гипоэргическим и парадоксальными типами реакции не наблюдалось ($p > 0,05$).

С целью оценки взаимосвязей между содержанием Hcy в плазме крови у детей и степенью выраженности ЭЗВД был проведен корреляционный анализ (рис. 2). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем Hcy и показателем максимального прироста пульсового кровотока в предплечье по результатам окклюзионной пробы ($r = -0,466383$, $p < 0,001$).

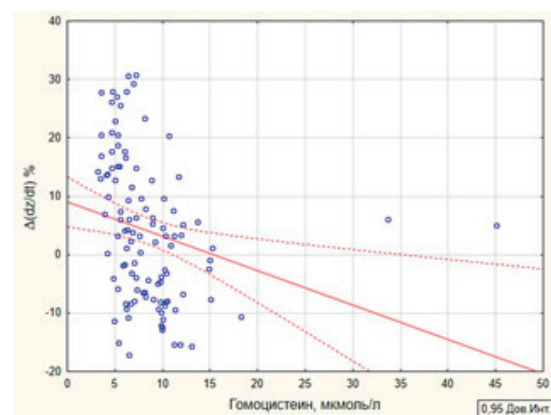


Рисунок 2. – Корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и показателем максимального прироста пульсового кровотока в предплечье по результатам окклюзионной пробы

Figure 2. – Correlation between the level of homocysteine and the indicator of the maximal post-occlusive of forearm blood flow according to the results of an occlusive test

Выводы

Концентрация гомоцистеина в плазме крови возрастает у детей с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми детьми.

Патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сопровождается увеличением концентрации гомоцистеина в плазме крови у детей.

Считаем, что отсутствие адекватной реакции со стороны периферической гемодинамики в

ответ на постокклюзионную реакцию в тесте с реактивной гиперемией во взаимосвязи с повышенным уровнем гомоцистеина можно рассматривать как дополнительный прогностически неблагоприятный фактор в отношении прогрессирования эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией.

Литература

- Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery / C. M. Ghantous [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 552. – doi: 10.3390/biomedicines8120552.
- Richards, A. M. Future biomarkers in cardiology: my favourites / A. M. Richards // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 20, suppl. G. – P. 37G-44G. – doi: 10.1093/eurheartj/suy023.
- Parsanathan, R. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases / R. Parsanathan, S. K. Jain // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 10-30. – doi: 10.1089/met.2019.0073.
- Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 292 с. – edn: RZFMPP.
- Анализ влияния ревааскуляризации на пул аминокислот и определение его роли в развитии послеоперационных осложнений у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / О. В. Панасюк [и др.] // *Военная медицина*. – 2022. – № 2. – С. 63-74. – doi: 10.51922/2074-5044.2022.2.63. – edn: VAMKVX.
- Наумов, А. В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера / А. В. Наумов, Ю. Е. Разводовский // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2008. – Т. 108, № 5. – С. 99-104. – edn: ISJMDJ.
- Гомоцистеин и маркеры эндотелиальной дисфункции при рассеянном склерозе / Н. Н. Спирина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 7-2. – С. 90-93. – doi: 10.17116/jnevro202112107290. – edn: IKQOJX.
- Мысливец, М. Г. Роль гомоцистеина в развитии ювенильного ревматоидного артрита / М. Г. Мысливец, А. В. Наумов, Н. С. Парамонова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 144-148. – edn: ZDIPZD.
- The importance of homocysteine in the development of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis / J. Gluszek [et al.] // *Reumatologia*. – 2020. – Vol. 58, № 5. – P. 282-288. – doi: 10.5114/reum.2020.99732.
- Конюх, Е. А. Уровень гомоцистеина и функциональное состояние эндотелия при гломерулонефритах у детей / Е. А. Конюх // *Охрана материнства и детства*. – 2011. – № 2. – С. 38-41. – edn: ONYUBD.
- Perna, A. F. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative / A. F. Perna, D. Ingrosso // *J. Nephrol*. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 673-675. – doi: 10.1007/s40620-019-00622-1.
- Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications / C. Dai [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 6652231. – doi: 10.1155/2021/6652231.
- First Trimester Maternal Homocysteine and Embryonic and Fetal Growth: The Rotterdam Periconception Cohort / E. Rubini [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – Art. 1129. – doi: 10.3390/nu14061129.
- Severe Crohn's Disease Manifestations in a Child with Cystathionine β -Synthase Deficiency / S. Alsahli [et al.] // *ACG Case Rep J*. – 2018. – Vol. 5. – P. e93. – doi: 10.14309/crj.2018.93.
- Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А. Г. Васильев [и др.] // *Российские биомедицинские исследования*. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 44-59. – doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007. – edn: QEFQGF.
- Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей / Е. П. Евсюхина [и др.] // *Педиатр*. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 89-98. – doi: 10.17816/PED10289-98. – edn: HACQBF.
- Плоцкий, А. Р. Возможности прогнозирования и диагностики врождённых пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин / А. Р. Плоцкий, Т. Ю. Егорова, А. В. Наумов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2009. – № 1. – С. 56-58. – edn: QBFKAN.
- Maternal hyperhomocysteinemia and congenital heart defects: A prospective case control study in Indian population / R. A. Malik [et al.] // *Indian Heart J*. – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 17-19. – doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.014.
- Кеда, Л. Н. Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови беременных женщин / Л. Н. Кеда, А. В. Наумов, В. Ю. Смирнов // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2020. – № 3 (65). – С. 152-158. – edn: CXUXEP.
- Serum homocysteine level in pediatric patients with COVID-19 and its correlation with the disease severity / E. M. Fouda [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2022. – Vol. 57, № 7. – P. 1701-1708. – doi: 10.1002/ppul.25920.
- Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review / G. Carpenè [et al.] // *Diagnosis*. – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 306-310. – doi: 10.1515/dx-2022-0042.
- Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд. – 2013. – 312 с.
- Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2016. – № 2. – С. 27-32. – edn: WIMEYT.
- Homocysteine levels and cardiovascular risk factors in children and adolescents: systematic review and meta-analysis / L. de Oliveira Leite [et al.] // *Nutr Rev*. – 2021. – Vol. 79, № 9. – P. 1067-1078. – doi: 10.1093/nutrit/nuaa116.
- The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A. V. Naumov [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2009. – Vol. 56, № S3. – P. 198. – edn: YMJDMA.
- Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population: a community-based

- prospective cohort study / Z. Zhang [et al.] // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2020. – Vol. 16. – P. 471-481. – doi: 10.2147/TCRM.S239496.
27. McCully, K. S. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging / K. S. McCully // *Comprehensive Physiology.* – 2015. – Vol. 6, № 7. – P. 471-505. – doi: 10.1002/cphy.c150021.
 28. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases / D. A. Chistiakov [et al.] // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 132. – P. 19-27. – doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.010.
 29. Phytochemicals as Modulators of Paraoxonase-1 in Health and Diseases / Z. N. Arab [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1-25. – doi: 10.3390/antiox11071273.
 30. Гончарь, М. А. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у подростков с артериальной гипертензией / М. А. Гончарь, Н. В. Коновалова // *Здоровье ребенка.* – 2013. – № 3 (46). – С. 22-26. – edn: QYUMEX.
 31. Воробьев А. П. Компьютерный реограф «Импекард М». Методика применения / А. П. Воробьев, А. В. Фролов, О. П. Мельникова. – Минск, 2007. – 52 с.
 32. Gilfix, B. M. Novel reductant for determination of total plasma homocystein / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43, № 4. – P. 687-688.
 33. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // *Аналитика РБ-2010* : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения Г.Л. Старобинца, Минск, 14-15 мая 2010 г. / редкол.: В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров. – Минск, 2010. – С. 138.
- ### References
1. Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, Zouein FA, Mondello S, Kobeissy F, Zeidan A. Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery. *Biomedicines.* 2020;8(12):552. doi: 10.3390/biomedicines8120552.
 2. Richards AM. Future biomarkers in cardiology: my favourites. *European Heart Journal.* 2018;20(Suppl G):37G-44G. doi: 10.1093/eurheartj/suy023.
 3. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(1):10-30. doi:10.1089/met.2019.0073.
 4. Snezhitskiy VA, Pyrochkin VM, Spas VV, Doroshenko EM, Egorova TYu, Mironchik EV, Naumov AV, Yackubtsevich RE, Zuhovitskaya EV, Plotskiy AR, Pyrochkin AV, Yanushko TV, Valadzko YS, Pitsko DV, Predko VA, Deshko MS. Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii. Grodno: GrGMU; 2011. 292 p. edn: RZFMPP. (Russian).
 5. Panasiuk OV, Mahiliavets EV, Naumov AV, Kapyski AV. Analysis of the effect of revascularization on the amino acid pool and determination of its role in the development of postoperative complications among the patients with lower limb arterial diseases. *Military medicine.* 2022;2(63):63-74. doi: 10.51922/2074-5044.2022.2.63. edn: VAMKVX. (Russian).
 6. Naumov AV, Razvodovsky YuE. Rol processov metilirovaniya v etiologii i patogeneze bolezni Alcejmera. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry.* 2008;108(5):99-104. edn: ISJMDJ. (Russian).
 7. Spirina NN, Spirin NN, Kiseleva EV, Dubchenko EA, Boyko AN. Homocysteine and markers of endothelial dysfunction in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry.* 2021;121(7-2):90-93. doi: 10.17116/jnevro202112107290. edn: IKQOJX. (Russian).
 8. Myslivets MG, Naumov AV, Paramonova NS. Role of homocysteine in the development of juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of the Grodno state medical university.* 2017;15(2):144-148. edn: ZDIPZD. (Russian).
 9. Głuszek J, Wierzowiecka M, Niklas K, Niklas A. The importance of homocysteine in the development of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2020;58(5):282-288. doi: 10.5114/reum.2020.99732.
 10. Koniukh EA. Uroven gomocisteina i funkcionalnoe sostojanie jendotelija pri glomerulonefritah u detej. *Maternal and child health.* 2011;2(18):38-41. edn: ONYYBD. (Russian).
 11. Perna AF, Ingrosso D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. *J Nephrol.* 2019;32(5):673-675. doi: 10.1007/s40620-019-00622-1.
 12. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
 13. Rubini E, Snoek KM, Schoenmakers S, Willemsen SP, Sinclair KD, Rousian M, Steegers-Theunissen RPM. First Trimester Maternal Homocysteine and Embryonic and Fetal Growth: The Rotterdam Periconception Cohort. *Nutrients.* 2022;14(6):1129. doi: 10.3390/nu14061129.
 14. Alsahli S, Al Anazi A, Al Hatlani MM, Kashgari A, Al Sufiani F, Alfadhel M, Al Mutairi F. Severe Crohn's Disease Manifestations in a Child with Cystathionine β-Synthase Deficiency. *ACG Case Rep J.* 2018;5:e93. doi: 10.14309/crj.2018.93.
 15. Vasiliev AG, Morozova KV, Brus TV, Zabezinskiy MM, Kravcova AA, Balashov LD, Asilieva AV, Pyurveev SS, Kosova AN. The role of homocystein metabolic disorders in pathological processes. *Russian biomedical research.* 2022;7(1):44-59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007. edn: QEFQGF. (Russian).
 16. Evsiutina EP, Dinikina YV, Belogurova MB, Aleksandrovich YS. Prevention of toxicity in chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatrician.* 2019;10(2):89-98. doi: 10.17816/PED10289-98. edn: HACQBF. (Russian).
 17. Plotskiy AR, Egorova TYu, Naumov AV. Possibilities of prognosis and diagnosis of congenital birth defects on the basis of homocysteine level in blood plasma of pregnant women. *Journal of the Grodno state medical university.* 2009;(1):56-58. edn: QBFKAH (Russian).
 18. Malik RA, Lone MR, Ahmed A, Koul KA, Malla RR. Maternal hyperhomocysteinemia and congenital heart defects: A prospective case control study in Indian population. *Indian Heart J.* 2017;69(1):17-19. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.014.
 19. Keda LN, Naumov AV, Smirnov VYu. Possibilities for prediction of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities based on the determination of the levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women. *Problems of health and ecology.* 2020;3(65):152-158. edn: CXUXEP (Russian).
 20. Fouda EM, Wahba NS, Elsharawy AIM, Ishak SR. Serum homocysteine level in pediatric patients with COVID-19 and its correlation with the disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(7):1701-1708. doi: 10.1002/ppul.25920.
 21. Carpenè G, Negrini D, Henry BM, Montagnana M, Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19):

- a systematic literature review. *Diagnosis*. 2022;9(3):306-310. doi: 10.1515/dx-2022-0042.
22. Naumov AV. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2013. 311 p. (Russian).
 23. Naumau AV, Danilchik IV, Sarana YuV. Three ways of homocysteine remethylation. *Journal of the Grodno state medical university*. 2016;(2):27-32. edn: WIMEYT. (Russian).
 24. de Oliveira Leite L, Costa Dias Pitangueira J, Ferreira Damascena N, Ribas de Farias Costa P. Homocysteine levels and cardiovascular risk factors in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2021;79(9):1067-1078. doi: 10.1093/nutrit/naaa116.
 25. Naumov AV, Matveenko PA, Doroshenko EM, Snezhitskiy VA. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction. *Acta Biochemica Polonica*. 2009;56(S3):198. edn: YMJDMA.
 26. Zhang Z, Gu X, Fang X, Tang Z, Guan S, Liu H, Wu X, Wang C, Zhao Y. Homocysteine and the Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Death in Elderly Population: A Community-Based Prospective Cohort Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:471-481. doi: 10.2147/TCRM.S239496.
 27. McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Comprehensive Physiology*. 2015;6(1):471-505. doi: 10.1002/cphy.c150021.
 28. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2017;132:19-27. doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.010.
 29. Arab ZN, Khayatan D, Razavi SM, Zare K, Kheradkhah E, Momtaz S, Ferretti G, Bacchetti T, Sathyapalan T, Emami SA, Abdolghaffari AH, Sahebkar A. Phytochemicals as Modulators of Paraoxonase-1 in Health and Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1273. doi: 10.3390/antiox11071273.
 30. Gonchar MA, Konovalova NV. Homocysteine levels in the blood serum of adolescents with hypertension. *Child's health*. 2013;3(46):22-26. edn: QYUMEX. (Russian).
 31. Vorobjov AP, Frolov AV, Melnikova OP. Kompjuternyj reograf "Impekard M". Metodika primenenija. Minsk; 2007. 52 p. (Russian).
 32. Gilfix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine. *Clin Chem*. 1997;43(4):687-8.
 33. Naumov AV, Doroshenko EM. Opredelenie gomocisteina metodom VJeZhH s predkolonochnoj derivatizaciej v mikroobimah biologicheskikh zhidkostej. In: Egorov VV, Gulevich AL, Nazarov VA, editors. *Analitika RB - 2010*. Sbornik tezisev dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhaetsja 100-letiju so dnja rozhdenija G.L. Starobinca; 2010 Maj 14-15; Minsk. Minsk; 2010. p. 138. (Russian).

FUNCTIONAL STATE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A. V. Luksha, A. V. Naumov, N. A. Maksimovich
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Homocysteine is a sulfur-containing amino acid that can have a damaging effect on the vascular endothelium, being an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology.

The purpose. To evaluate the functional state of the vascular endothelium in hyperhomocysteinemia in children with arterial hypertension.

Material and methods. 111 children aged 14 to 18 years were examined. All patients were divided into 3 groups: group I (n=51) consisted of children with arterial hypertension, group II (n=30) included those with high normal blood pressure, group III was composed of 30 healthy children. Plasma homocysteine was determined by high-pressure liquid chromatography.

Results. Plasma homocysteine concentration increases in patients with high normal blood pressure and arterial hypertension compared with healthy children. Pathological decrease in endothelium-dependent vasodilation is accompanied by an increase in the concentration of homocysteine in the blood plasma.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, arterial hypertension, endothelial dysfunction, children.

For citation: Luksha AV, Naumov AV, Maksimovich NA. Functional state of vascular endothelium in hyperhomocysteinemia in children with arterial hypertension. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(1):40-45. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-40-45>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Лукша Александр Викторович / Luksha Aliaksandr, e-mail: drluksha@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3605-4495
Наумов Александр Васильевич / Naumov Aliaksandr, e-mail: av_naumov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5459-783X
Максимович Николай Андреевич / Maksimovich Nikolai, e-mail: drmaksimovich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5907-5942

Поступила / Received: 14.11.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.01.2023