

УДК 616.248-036.17-053.2-018.74-078:546.172.6

**РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Одинец Ю.В., Васильченко Ю.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра педиатрии №2

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами:

№0114U0093

**Медико-биологическая адаптация детей с соматической патологией в
современных условиях**

Среди заболеваемости в целом, и детских болезней в частности, бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест. В мировом рейтинге БА является одним из топ-20 хронических состояний, а в возрасте 5-14 лет она является одной из топ-10 причин, приводящих к инвалидизации детей [7, 8].

При изучении механизмов развития БА в последние годы пристальный интерес исследователей привлекает эндотелиальная дисфункция, которая, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [2,4,10]. Участие эндотелия в регуляции системного и легочного сосудистого тонуса осуществляется путем образования и высвобождения вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1 и эндотелий-зависимого расслабляющего фактора — оксида азота (NO) [4]. Нарушение метаболизма оксида азота играет ведущую роль в дисфункции эндотелия. Вместе с тем, оксид азота имеет важное значение в реализации многих патофизиологических эффектов при БА, являясь биологическим маркером активности воспалительного процесса [6]. Кроме этого в условиях низких концентраций NO способствует развитию Th2 -ассоциированного ответа, а в условиях высоких концентраций - приводит к усилению Th1 –ответа [1]. Учитывая короткий период полураспада данной молекулы в экспериментальных и клинических работах для оценки общего синтеза NO получило широкое распространение определение конечных метаболитов — нитритов и нитратов, являющимися устойчивыми конечными продуктами NO [9].

Несмотря на успехи в изучении эндотелиальной функции у больных с различной патологией, функциональное состояние эндотелия и ремоделирования сосудов дыхательных путей при БА остаются дискуссионными, что требует дальнейшего изучения.

Цель: оценить роль метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у детей с персистирующей БА в периодах обострения и ремиссии заболевания.

Материалы и методы: обследовано 58 детей (31 (53,4%) мальчик и 27 (46,6%) девочек) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст составил $12,4 \pm 2,5$ лет) с персистирующим течением БА, которые находились на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении КЗОЗ «Харьковской городской клинической детской больнице №16». Диагноз устанавливали на основании клинико-anamnestических данных, биохимических, инструментальных исследований с учетом требований, регламентированных соответствующим протоколом (приказ №868 МОЗ Украины от 08.10.2013г.). Группу контроля составили 15 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

В зависимости от тяжести течения БА обследуемые были разделены на 3 группы: в 1 группу вошли дети с легким персистирующим течением ($n=26$), во 2 – с среднетяжелым течением ($n=20$), в 3 – с тяжелым течением заболевания ($n=12$).

Исследование толщины комплекса интимы медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) проводили с помощью ультразвукового дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии по методу Pignolli P. (1986). Для определения эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии использовали манжеточную пробу по Selermajer D.S. и соавт. (1992). При проведении данной пробы нормальное состояние эластичности сосудов принято считать максимальный прирост диаметра плечевой артерии более 10% [8]. Обследование проводилось с помощью цифрового дуплеровского ультразвукового диагностического комплекса «Ultima PA» с использованием датчика 10-15 МГц. Уровень метаболитов оксида азота: S-нитрозотиола – спектрофлуориметрическим методом, NO₂, NO₃ – спектрофотометрическим методом с применением реакции Грисса с помощью анализатора биохимического STAT FAX 303+. Больные обследованы в периоде обострения и ремиссии заболевания.

Статистический анализ проводили с помощью статистических пакетов "EXCELL FOR WINDOWS" и "STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS ". В качестве характеристики

группы для признаков с распределением, соответствующим закону Гаусса, использовали среднее арифметическое значение (\bar{X}), его ошибку ($S_{\bar{x}}$) и стандартное отклонение (S). Для выборок с распределением, отличным от нормального, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Lq – нижний квартиль; Uq – верхний квартиль). При сравнении показателей, которые характеризовались сравнением более 2 точек, использовали Н критерий дисперсионного анализа Краскла-Уоллиса (KW Н). Уровень значимости определялся с учетом поправки Бонферрони. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (MW). Для сравнения двух зависимых выборок использовали непараметрический критерий Уилкоксона (T). Оценку связи между рядами показателей определяли с помощью метода ранговой корреляции Спирмана (r). Уровень значимости определяли с учетом $p < 0,05$.

Результаты. Статистически значимых различий по полу не выявлено ($p > 0,05$). Продолжительность заболевания более 5 лет чаще отмечалась у детей с тяжелым течением заболевания ($p_{1-3} = 0,0011$, $p_{2-3} = 0,0103$).

У подавляющего большинства обследуемых (77,3%, $p < 0,001$) диагностирована аллергическая форма БА. Однако, у детей по мере увеличения степени тяжести установлена тенденция к снижению относительного количества детей с аллергической формой, и, соответственно, увеличение пациентов со смешанной формой заболевания. У 64,2% детей с наиболее тяжелым течением заболевания установлена смешанная форма БА.

При анализе данных аллергологического анамнеза у детей всех трех групп выявлена сопутствующая аллергопатология. У 28,4% пациентов установлен диагноз сезонный аллергический ринит, у 7,2% обследованных - атопический дерматит и у 4,9% детей – оба сопутствующие аллергические состояния.

Результаты исследования показателей функции эндотелия сосудов у детей с персистирующей БА в периоде обострения представлены в табл. 1, в периоде ремиссии – в табл. 2.

Таблица 1

Показатели функции эндотелия у детей с различной степенью тяжести БА в период обострения заболевания (Me (Lq; Uq))

Показатели функции эндотелия	1 группа (n=26)	2 группа (n=20)	3 группа (n=12)	Контроль (n=15)

% прироста диаметра плечевой артерии на 30 сек.	7,56 (6,62; 9,25)	7,12 (6,11; 7,72)	5,30 (4,16; 5,52)	19,35 (17,00; 21,00)
КИМ ОСА, мм	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,8; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	0,6 (0,5; 0,7)
S-нитрозотиол, ммоль/л	0,18 (0,13; 0,21)	0,13 (0,12; 0,16)	0,11 (0,08; 0,13)	0,33 (0,28; 0,37)
NO ₂ , мкмоль/л	8,28 (7,11; 11,32)	7,45 (6,14; 12,62)	6,21 (5,59; 10,96)	11,48 (10,86; 12,34)
NO ₃ , мкмоль/л	13,68 (11,54; 17,52)	14,15 (11,45; 19,95)	9,74 (9,52; 14,69)	29,21 (28,15; 30,55)

Таблица 2

**Показатели функции эндотелия у детей с различной степенью тяжести БА в
период ремиссии заболевания (Me (Lq; Uq))**

Показатели функции эндотелия	1 группа (n=26)	2 группа (n=20)	3 группа (n=12)	Контроль (n=15)
% прироста диаметра плечевой артерии на 30 сек.	10,00 (8,00; 14,00)	9,00 (8,00; 10,00)	8,00 (6,00; 9,00)	19,35 (17,00; 21,00)
КИМ ОСА, мм	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0)	1,0 (0,9; 1,2)	0,6 (0,5; 0,7)
S-нитрозотиол, ммоль/л	0,29 (0,27; 0,33)	0,28 (0,22; 0,30)	0,21 (0,17; 0,24)	0,33 (0,28; 0,37)
NO ₂ , мкмоль/л	11,02 (9,86; 13,42)	7,65 (6,34; 12,25)	6,35 (5,98; 10,86)	11,48 (10,86; 12,34)
NO ₃ , мкмоль/л	21,15 (20,05; 28,47)	10,77 (9,65; 12,34)	9,93 (9,58; 14,42)	29,21 (28,15; 30,55)

Во время проведения дисперсионного анализа KW статистических характеристик показателей состояния функции эндотелия установлено, что критерий Н по таким параметрам как % прироста диаметра плечевой артерии на 30 сек. (H=38,22,

$p=0,0000$), КИМ ОСА ($N=31,48$, $p=0,0000$), S-нитрозотиола ($N=35,67$, $p=0,0000$), NO₂ ($N=39,51$, $p=0,0000$), NO₃ ($33,75$, $p=0,0000$) высоко значимый. Это дает право утверждать, что статистические характеристики соответствующих показателей различных групп достоверно отличаются между собой, а уровень этих показателей зависит от принадлежности пациента к той или иной группе.

При оценке % прироста диаметра плечевой артерии на 30 сек. определено статистически значимое снижение его в период обострения у больных всех групп по сравнению с детьми группы контроля (соответственно $p_{k-1} = 0,0001$, $p_{k-2} = 0,0004$, $p_{k-3} = 0,0000$, где p_k – показатели контрольной группы, $p_{1,2,3}$ – показатели больных 1,2 и 3 групп). Наиболее выраженные изменения выявлены у детей с тяжелой степенью заболевания ($p_{1-3} = 0,0002$, $p_{1-2} = 0,0001$). При анализе данного показателя в период ремиссии отмечается его достоверное повышение по сравнению с периодом обострения ($p_{1\text{обостр.}-1\text{ремис.}} = 0,0001$, $T=2$; $p_{2\text{обостр.}-2\text{ремис.}} = 0,0003$, $T=2$; $p_{3\text{обостр.}-3\text{ремис.}} = 0,0002$, $T=2$), однако остается достоверно ниже нормативных величин ($p_{k-1\text{ремис.}} = 0,0135$, $p_{k-2\text{ремис.}} = 0,0012$, $p_{k-3\text{ремис.}} = 0,0006$).

Толщину КИМ ОСА, по сравнению с контролем, у пациентов всех групп регистрировали достоверно выше (соответственно $p_{k-1} = 0,0000$, $p_{k-2} = 0,0002$, $p_{k-3} = 0,0001$). В периоде ремиссии толщина КИМ ОСА достоверно снижалась ($p_{1\text{обостр.}-1\text{ремис.}} = 0,0011$, $T=2$; $p_{2\text{обостр.}-2\text{ремис.}} = 0,0009$, $T=2$; $p_{3\text{обостр.}-3\text{ремис.}} = 0,0058$, $T=2$), но в сравнении с показателями группы контроля сохранялась повышенной (соответственно $p_{k-1\text{ремис.}} = 0,0005$, $p_{k-2\text{ремис.}} = 0,0024$, $p_{k-3\text{ремис.}} = 0,0011$).

Исследование содержания S-нитрозотиола в крови определило статистически значимое снижение его уровня, по сравнению с контролем, у детей всех групп (соответственно $p_{k-1} = 0,0000$, $p_{k-2} = 0,0002$, $p_{k-3} = 0,0000$). Существенные изменения выявлены уже при легком течении заболевания, а у детей 3 группы уровень S-нитрозотиола был значительно снижен ($p_{1-3} = 0,0005$, $p_{1-2} = 0,0001$). При проведении статистической обработки данного показателя в периоде ремиссии установлено, что уровень S-нитрозотиола повышался в сравнении с периодом обострения ($p_{1\text{обостр.}-1\text{ремис.}} = 0,0003$, $T=2$; $p_{2\text{обостр.}-2\text{ремис.}} = 0,0001$, $T=2$; $p_{3\text{обостр.}-3\text{ремис.}} = 0,0021$, $T=2$); но сохранялся достоверно ниже показателей детей группы контроля ($p_{k-1\text{ремис.}} = 0,0006$, $p_{k-2\text{ремис.}} = 0,0001$, $p_{k-3\text{ремис.}} = 0,0005$). Также определено и статистически значимое снижение уровней NO₂ и NO₃ в крови, по сравнению с группой контроля (соответственно $p_{k-1} = 0,0000$, $p_{k-2} = 0,0001$, $p_{k-3} = 0,0000$; $p_{k-1} = 0,0010$, $p_{k-2} = 0,0008$, $p_{k-3} = 0,0022$). Установлено, что уровни метаболитов оксида азота в периоде ремиссии повышаются (NO₂: $p_{1\text{обостр.}-$

$p_{1\text{ремис.}} = 0,0002$, $T=2$; $p_{2\text{обостр.-2ремис.}} = 0,0172$, $T=2$; $p_{3\text{обостр.-3ремис.}} = 0,0011$, $T=2$; NO_3 : $p_{1\text{обостр.-1ремис.}} = 0,0008$, $T=2$; $p_{2\text{обостр.-2ремис.}} = 0,0012$, $T=2$; $p_{3\text{обостр.-3ремис.}} = 0,0009$, $T=2$), однако остаются ниже чем у детей группы контроля ($\text{NO}_2 - p_{\text{к-1ремис.}} = 0,0005$, $p_{\text{к-2ремис.}} = 0,0020$, $p_{\text{к-3ремис.}} = 0,0032$; $\text{NO}_3 - 0,0000$, $p_{\text{к-2ремис.}} = 0,0000$, $p_{\text{к-3ремис.}} = 0,0000$).

Обсуждение. Снижение уровней метаболитов NO указывают на дефицит NO-зависимой функции эндотелия. На современном этапе уровень нитритов крови расценивается как предиктор активности эндотелиальной NO - синтазой (eNOS). Это указывает на выраженное угнетение eNOS, слабую реакцию индуцибельной (iNO) синтазой [3].

Дополнительно проведенный анализ корреляционных связей между уровнями S-нитрозотиола в сыворотке крови и эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии выявил наличие достоверной прямой связи ($r = +0,61$, $p < 0,05$) у пациентов с БА в периоде обострения. Также выявлены обратные корреляционные связи S-нитрозотиола, NO_2 , NO_3 с IgE сыворотки крови ($r = -0,56$, $r = -0,45$, $r = -0,39$ соответственно, $p < 0,05$). Это может объясняться тем, что при низких концентрациях NO относительно угнетает продукцию IFN- γ и IL-2 Th1-клетками, не влияя на синтез IL-4 Th2-клетками, обуславливая Th2 -направленность иммунного ответа [1].

Проведенное исследование показало, что у детей, больных БА имеются признаки эндотелиальной дисфункции уже при легком персистирующем течении заболевания. Установлено, что у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания уровни конечных метаболитов оксида азота сохраняются сниженными и в период ремиссии.

Выводы. Таким образом, уровень эндотелиальной дисфункции и дисрегуляции сосудистого тонуса зависит от периода заболевания и увеличивается по мере нарастания тяжести течения БА. Отмечено, что конечные продукты метаболитов оксида азота остаются сниженными и в периоде ремиссии заболевания, продолжая оказывать воздействие на стенку сосуда, приводя к нарушению его тонуса, тем самым формируя стойкие изменения в сосудистой стенке, а снижение их концентрации обуславливает Th2 -направленность иммунного ответа, что подтверждается наличием обратных корреляционных связей с IgE сыворотки крови. Метаболиты оксида азота (S-нитрозотиол, NO_2 , NO_3), а также толщина КИМ ОСА и эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии могут использоваться как маркеры выявления эндотелиальной дисфункции у детей с бронхиальной астмой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы:

1. Абатуров А. Е. Механизм действия активированных азотсодержащих метаболитов в респираторном тракте: провоспалительное действие (часть 3)/ А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, А. Е. Худяков//Здоровье ребенка. – 2016. – № 2. – С. 188-194.
2. Волкова О.А Изучение дисфункции эндотелия у детей с бронхиальной астмой// Актуальные проблемы медицины.- ГрГМУ.- 2011 – с.178-181.
3. Воронина Л. П., Полунина О. С., Севостьянова И. В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Астраханский медицинский журнал.— 2011.— № 2.— С. 47–50.
4. Поляков В.В., Сенаторова А.С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой //Международный медицинский журнал. – 2012. - № 2. - стр.32-35.
5. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования//Сибирское медицинское обозрение. – 2010. - №4, Т 64.
6. Рывкин А.И., Адрианова Е.Н., Решетова Т.Г., Побединская Н.С. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей// Педиатрия. – 2003. - №6.
7. Фещенко Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины//Український пульмонологічний журнал.— 2006.— № 2 (дод.).— С. 13–16.
8. Asher I, Pearce N Global burden of asthma among children// [Int J Tuberc Lung Dis.](#) - 2014. - Nov;18(11). - p.1269-1278.
9. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound// J Cardiovasc Pharmacol. – 1998.- Vol. 32, Suppl 3. – P.29-32.
10. Wanner A., Mendes E. S. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research //Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 182.— P. 1344–1351.

Список литературы в транслитерации:

1. Abaturov A. E. Mehanizm deystviya aktivirovannykh azotsoderzhaschih metabolitov v respiratornom trakte: provospalitelnoe deystvie (chast 3)/ A. E. Abaturov, A. P. Volosovets, A. E. Hudyakov//Zdorove rebenka. – 2016. – #. 2. – S. 188-194.
2. Volkova O.A Izuchenie disfunktsii endoteliya u detey s bronkhial'noy astmoy// Aktual'nye problemy meditsiny.- GrGMU.- 2011 – с.178-181.
3. Voronina L. P., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V. Polimorfizm gena endotelial'noy sintazy oksida azota // Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.— 2011.— № 2.— S. 47–50.
4. Polyakov V.V., Senatorova A.S. Klinicheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii u detey s retsdiviruyushchim obstruktivnym bronkhitom i bronkhial'noy astmoy //Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. – 2012. - № 2. - str.32-35.
5. Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Yakovleva N.F. Endotelial'naya disfunktsiya i mekhanizmy ee formirovaniya//Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2010. - №4, T 64.
6. Ryvkin A.I., Adrianova E.N., Reshetova T.G., Pobedinskaya N.S. Rol' oksida azota i endotelial'noy disfunktsii v geneze respiratornykh narusheny pri bronkhial'noy astme u detey// Pediatriya. – 2003. - №6.
7. Feshchenko Yu. I. Bronkhial'naya astma — odna iz glavnykh problem sovremennoy meditsiny//Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal.— 2006.— № 2.— S. 13–16.
8. Asher I Pearce N Global burden of asthma among children// [Int J Tuberc Lung Dis.](#) - 2014. - Nov;18(11). - p.1269-1278.
9. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound// J Cardiovasc Pharmacol. – 1998.- Vol. 32, Suppl 3. – P.29-32.
10. Wanner A., Mendes E. S. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research //Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 182.— P. 1344–1351.

Роль метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у детей с персистирующей бронхиальной астмой

Одинец Ю.В., Васильченко Ю.В.

Резюме. Обследовано 58 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих персистирующей бронхиальной астмой в периоды обострения и ремиссии заболевания, а также 15 практически здоровых детей группы контроля с целью оценки роли метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции. Определяли уровни метаболитов оксида азота (S-нитрозотиола, NO₂, NO₃) в сыворотке крови, толщину комплекса интимы-медиа ультразвуковым дуплексным сканированием, эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии с помощью манжеточной пробы. Установлено снижение уровней метаболитов оксида азота, снижение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии, утолщение комплекса интимы-медиа в период обострения. В динамике установлено достоверное повышение уровней метаболитов оксида азота и эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии по сравнению с периодом обострения, однако данные показатели остаются ниже в сравнении с показателями контрольной группы, что свидетельствует о наличии стойких изменений в сосудистой стенке.

Ключевые слова: метаболиты оксида азота, эндотелиальная дисфункция, дети.

Роль метаболітів оксиду азоту в формуванні ендотеліальної дисфункції у дітей з персистуючою бронхіальною астмою

Одинец Ю.В., Васильченко Ю.В.

Резюме. Обстежено 58 пацієнта віком від 6 до 17 років з персистуючою бронхіальною астмою в періоди загострення та ремісії захворювання, та 15 практично здорових дітей групи контролю з метою оцінки ролі метаболітів оксиду азоту в формуванні ендотеліальної дисфункції у дітей з персистуючою БА. Визначали рівні метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, NO₂, NO₃) в сироватці крові, товщину комплексу інтими-медіа ультразвуковим дуплексним скануванням, ендотелій-залежну дилатацію плечової артерії за допомогою манжеточної проби. Встановлено зниження рівнів метаболітів оксиду азоту, зниження ендотелій-залежної дилатації плечової артерії, потовщення комплексу інтими-медіа в період загострення. В динаміці встановлено достовірне підвищення рівнів метаболітів оксиду азоту і ендотелій-залежної дилатації

плечової артерії в порівнянні з періодом загострення, проте дані показники залишаються нижчими в порівнянні з показниками групи контролю, що свідчить про наявність стійких змін в судинній стінці.

Ключові слова: метаболіти оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, діти.

The role of nitric oxide metabolites in the formation of endothelial dysfunction in children with persistent bronchial asthma

Odinets Yu.V., Vasilchenko Y.V.

Summary. 58 children suffering from persistent bronchial asthma in the period of exacerbation and remission of disease and 15 healthy children of control group have been examined. The metabolites of nitric oxide levels such as S-nitrothiol, NO₂, NO₃ have been defined. The vascular endothelial function was investigated with intima-media complex of the common carotid artery (IMC CCA) and endothelium-dependent dilation status of the brachial artery. It showed a reduction in the levels of nitric oxide metabolites and endothelium-dependent dilation of the brachial artery intima-media in the period of exacerbation. Significant increase in the levels of nitric oxide metabolites and endothelium-dependent dilation of the brachial artery compared with the period of exacerbation, but these figures are still lower in comparison with the control group, which indicates the presence of persistent changes in the vascular wall.

Keywords: metabolites of nitric oxide, endothelial dysfunction, children.

Одинец Юрий Василиевич, профессор кафедры педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета

Васильченко Юлия Викторовна, аспирант кафедры педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета

Адрес: 61075, г. Харьков

Ул. Луи Пастера 2

КЗОЗ «Харьковская городская клиническая детская больница №16»

Тел. 0668622891

Email: y_vasilchenkojull1985@mail.ru

THE ROLE OF NITRIC OXIDE METABOLITES IN THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA

Odinets Yu.V., Vasilchenko Y.V.

Kharkiv National Medical University, Department of pediatrics №2

Kharkiv Ukraine

Bronchial asthma (BA) is considered to be the most widespread chronic condition among children, and remains a global problem of health protection. It is among the top 20 chronic conditions for global ranking of disability-adjusted life years in children; in the mid-childhood ages 5–14 years it is among the top 10 causes. The endothelium plays an important role in the pathology of various organs and systems, takes part in angiogenesis and regulates vascular tone. Endothelial function status and its participation in the pathological process is of special interest in the course of bronchial asthma.

Goal: to evaluate the role of metabolites of nitric oxide levels in the formation of endothelial dysfunction in children with persistent bronchial asthma at the period of exacerbations and remission.

Materials and methods: 58 children (31 boys and 27 girls) at the age of 6-17 years with persistent bronchial asthma in exacerbation and remission period were examined. Among them 26 patients with mild persistent BA (1st group), 20 patients with moderate persistent (2nd group) and 12 patients with severe persistent (3rd group). 15 healthy children were served as the controls. The serum levels of S-nitrosothiols, NO₂, NO₃ were determined spectrophotometrically.. The ultrasound assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery and calculation of percentage *increase in brachial artery diameter* (FMD%) (D.S. Celermajer et al., 1992) were carried out. Intima media complex thickness of common carotid artery (IMC CCA) was detected applying duplex sonography in the distal third of the common carotid artery according to the method of Pignolli P. (1986). Statistical analysis was performed with "EXCELL FOR WINDOWS" and "STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS". Non-parametric variables are given as median (interquartile range). While comparing values which were characterized by comparison of more than 2 points Kruskal-Wallis H-test dispersion analysis was applied. Differences between groups were tested using Mann-Whitney test. To compare two dependent samples non-parametric Wilcoxon test was used.

Results: The index of FMD% were significantly diminished in the patients of the 1st, 2nd and 3rd groups in exacerbation, compared with controls (respectively 7,56(6,62; 9,25)%,

7,12(6,11; 7,72)% and 5,30(4,16; 5,52) compared 19,35(17,00; 21,00) %, $p < 0,001$). It was significantly diminished in the patients of the 3rd group ($p_{1-3} = 0,0002$, $p_{1-2} = 0,0001$). The index of FMD% stayed lower in the patients of all groups in remission, compared with controls ($p_{c-1} = 0,0135$, $p_{c-2} = 0,0012$, $p_{c-3} = 0,0006$). The serum S-nitrosothiol levels were significantly diminished in exacerbation in the patients of the 1st (0,18 (0,13; 0,21)) mmol/l; in the patients of the 2nd (0,13 (0,12; 0,16)) mmol/l and in the patients of the 3rd (0,11 (0,08; 0,11)) mmol/l, and were significantly diminished in remission in the patients of the 1st (0,29(0,27; 0,33)) mmol/l; in the patients of the 2nd (0,28 (0,22; 0,30)) mmol/l and in the patients of the 3rd (0,21 (0,17; 0,24) mmol/l, compared with controls 0,33 (0,28; 0,37)) mmol/l, $p < 0,001$. It was significantly diminished in the patients of the 3rd group ($p_{1-3} = 0,0005$, $p_{1-2} = 0,0001$). The analysis of S-nitrosothiol level in blood serum of children suffering from BA at different disease periods demonstrated that at remission period this value remains lower than regulatory values ($p < 0,001$), however compared with exacerbation period it is significantly increase in patients of the 1st, 2nd, and 3rd groups ($p=0.0003$, $T=2.00$; $p=0.0001$, $T=2.00$; $p=0.0021$, $T=2.00$, respectively). The serum NO₂ levels were significantly diminished in the patients of the 1st, 2nd and 3rd groups in exacerbation, compared with controls (respectively 8,28(7,11; 11,32) mkmol/l, 7,45(6,14; 12,62) mkmol/l and 6,21 (5,59; 10,96) mkmol/l compared 11,48 (10,86; 12,34) mkmol/l, $p < 0,001$). The serum NO₃ levels were significantly diminished in exacerbation in the patients of the 1st (13,68 (11,54;17,52)) mkmol/l, in the patients of the 2nd (14,15 (11,45;19,95)) mkmol/l and in the patients of the 3rd (9,74 (9,52; 14,69)) mkmol/l, compared with controls 29,21 (28,15; 30,55)) mkmol/l, $p < 0,001$. The serum NO₂ and NO₃ levels stayed lower in the patients of all groups in remission, compared with controls ($p < 0,001$).

While detecting the thickness of IMC CCA, children of the 1st, 2nd and 3rd groups were reported to have significant increase of the given value 1,0 (0,9; 1,1) mm; 1,0 (0,8; 1,2) mm; 1,2(1,1; 1,3) mm, respectively, compared with values of control group – 0,6 (0,5; 0,7) mm, $p < 0,001$). After analysis of statistical characteristics of multiple comparison of the index of FMD% ($H=38,22$, $p=0,0000$), the thickness of IMC CCA ($H=31,48$, $p=0,0000$), the serum S-nitrosothiol level ($H=35,67$, $p=0,0000$), the serum NO₂ level ($H=39,51$, $p=0,0000$), the serum NO₃ level (33,75, $p=0,0000$) of children suffering from BA it was reported that Kruskal-Wallis H-test was highly significant. It allows confirming that statistical characteristics of different groups significantly differ from one another, and its level depends on patient's belonging to this or that group (that is the disease severity). The correlation between levels of

S-nitrosothiol, NO₂, NO₃ and IgE in the patients (respectively $r = -0,56$, $r = -0,45$, $r = -0,39$, $p < 0,05$) was determined.

Summary: endothelial dysfunction in children with BA were determined in the exacerbation and remission. Degree of endothelial dysfunction depends on the severity of the disease. It showed a reduction in the levels of nitric oxide metabolites and endothelium-dependent dilation of the brachial artery intima-media in the period of exacerbation. Significant increase in the levels of nitric oxide metabolites and endothelium-dependent dilation of the brachial artery compared with the period of exacerbation, but these figures are still lower in comparison with the control group, which indicates the presence of persistent changes in the vascular wall.