

Ендотелін, ренін, копептин, тестостерон, естрадіол, остеокальцин та PIVKA-II у підлітків віком 17 років із вперше виявленою артеріальною гіпертензією

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(3):133-137. doi: 10.22141/2224-0551.17.3.2022.1508

Резюме. *Мета роботи:* залежно від гендерної ознаки та перебігу хвороби в підлітків віком 17 років у порівняльному дослідженні із здоровими особами дослідити вміст у крові біологічно активних речовин — пептидів та гормонів, спроможних впливати на артеріальний тиск (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). *Матеріали та методи.* Обстежили 87 підлітків (37 юнаків та 50 дівчат), які в подальшому ввійшли до 4 основних (підлітки жіночої та чоловічої статі із стабільною та лабільною АГ) та 2 контрольних (26 дівчат та юнаків із нормальним артеріальним тиском крові) груп спостереження. Усім підліткам проведений добовий моніторинг АТ та комплексне клінічне обстеження, яке включило симптоматичну АГ. У всіх підлітків визначали сироватковій концентрації біологічно активних сполук, а саме: ендотеліну, реніну, копептину, тестостерону, естрадіолу, остеокальцину та PIVKA-II (протеїну, що виникає в разі дефіциту вітаміну К) методами імуноферментного аналізу. *Результати.* Визначено, що найважливіша особливість, яка відрізняє підлітків з АГ від однолітків із нормальним АТ, стосується реніну, сироваткової концентрації якого майже в 1,5 рази підвищені в юнаків із лабільною АГ та вдвічі — із стабільною АГ. У дівчат виявлені такі ж закономірності з перевищенням рівня реніну більше ніж удвічі при стабільній АГ. У дівчат, незалежно від перебігу АГ, були підвищені показники ендотеліну. Крім того, дівчата зі стабільною АГ мали й високі показники PIVKA-II. *Висновки.* Підвищення рівня сироваткового реніну в юнаків та дівчат пізнього пубертатного віку як показника ренальної дисфункції можна вважати суттєвою ознакою розвитку АГ у підлітків. Встановлення важливого значення ниркової дисфункції з підвищенням рівня вазопресорних гормонів спрямовує терапевтичні зусилля при лікуванні підлітків з АГ саме на корекцію цієї ланки патогенезу юнакової АГ.

Ключові слова: підлітки; артеріальна гіпертензія; ендотелін; ренін; копептин; тестостерон; естрадіол; остеокальцин; PIVKA-II

Вступ

Патогенетичні аспекти первинної артеріальної гіпертензії (АГ) продовжують активно вивчатися. Важливим напрямком досліджень є спостереження молодих осіб на початку хвороби, оскільки вважають, що такі дослідження дозволять встановити найбільш ранні, генуїнні порушення гомеостазу, притаманні саме розвитку хвороби. Певний інтерес викликає гормональний стан підлітків у пізньому пубертатному періоді, коли дитинство закінчується. Дитина в цей час перебуває під впливом великого числа стресорних несприятли-

вих чинників, таких як психологічне та інтелектуальне перенавантаження, нерідко нераціональний спосіб життя та харчування, формування шкідливих звичок (тютюнопаління, спроби вживання алкоголю та інших психотропних речовин).

Серед великої кількості біохімічних показників, які вивчались і продовжують вивчатися як потенційно важливі в патогенезі АГ у підлітків, увагу привертають електролітні відношення в крові, сечова кислота, гормони наднирників [1]. З іншого боку, є група сполук (ендотелін, копептин, остеокальцин, статеві гормони),

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванько Олег Григорович, доктор медичних наук, професор, завідувачий кафедрою пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: iog@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 9971256.

For correspondence: Oleg Ivanko, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256.

Full list of authors information is available at the end of the article.

які почали досліджувати лише останнім часом, хоча гіпотетично їх можна залучити до факторів, що сприяють розвитку гіпертензії внаслідок їх вазопресорної, плазма-еспандерної та кальцій-регулюючої активності. Кількість досліджень цих сполук у підлітків і молодих осіб залишається обмеженою. Саме тому ми вирішили провести порівняльне дослідження за типом «випадок — контроль» концентрацій низки біологічно активних речовин у сироватці крові підлітків, які за віком залишають дитинство, з урахуванням розвитку в них лабільної або стабільної артеріальної гіпертензії та залежно від їх статі.

Мета роботи: залежно від гендерної ознаки та перебігу хвороби в підлітків віком 17 років у порівняльному дослідженні зі здоровими особами дослідити вміст у крові біологічно активних речовин — пептидів та гормонів, спроможних впливати на артеріальний тиск (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Усі етапи дослідження виконані відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації та з дозволу комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті.

Робота базувалася на результатах профілактичного безвибіркового огляду 457 підлітків в умовах навчального закладу з офісними вимірюваннями АТ за аускультативним методом Н.С. Короткова. Увагу приділяли дослідженням з АТ, який при декількох амбулаторних візитах дорівнював або перевищував 120/80 мм рт.ст., що у віці 17 років, незалежно від статі та зросту, вважається за рівень 95-го перцентилля [2, 4]. Діагноз АГ підтверджували за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ) із використанням апарата Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина). ДМАТ дозволив визначити стабільний або лабільний перебіг АГ згідно з національними рекомендаціями [3]. Лабільну АГ (ЛАГ) встановлювали, коли добовий час гіпертензії при амбулаторному моніторингу зі значеннями АТ > 95-го перцентилля відповідно до статі, зросту, віку та часу доби становив більше ніж 25 % від добового часу, але не перевищував 50 %. При стабільній АГ (САГ) підвищення АТ > 95-го перцентилля спостерігалось протягом 50–80 % добового часу зазвичай за рахунок переважно систолічної гіпертензії. Особливістю роботи було залучення до контрольної групи підлітків на засадах офісних вимірювань АТ, а також виключення в них прихованої гіпертензії за результатами ДМАТ.

У дослідження залучені 87 підлітків, а саме 37 юнаків (42,5 %) та 50 дівчат (57,5 %), які в подальшому ввійшли до 4 основних (61 підліток жіночої та чоловічої статі із САГ та ЛАГ) та 2 контрольних (26 нормотензивних дівчат та юнаків) груп спостереження (табл. 1). Середній вік пацієнтів становив $17,30 \pm 0,05$ року. Діагноз САГ був установлений у 17 (27,9 %) осіб з АГ, відповідно ЛАГ — у 44 (72,1 %) підлітків. На момент залучення до дослідження жоден підліток не приймав антигіпертензивної терапії, тому що схильність до підвищення АТ була встановлена вперше. На

підставі огляду, опитування та вивчення даних медичних амбулаторних карт у хворих на АГ була встановлена наявність в анамнезі таких факторів ризику АГ, як ризик ожиріння (надмірна вага), гіпертонічна хвороба в родині, смертність від кардіоваскулярних подій серед родичів у віці до 55 років тощо. Відзначено, що до тютюнопаління були схильні 7 (11,5 %) підлітків основних груп та 5 (19,2 %) підлітків контрольних груп, споживали спиртні напої 2–3 рази на тиждень 5 (8,2 %) підлітків основних та 5 (19,2 %) підлітків контрольних груп, постійно досоловували готову їжу кухарською сіллю 9 (14,8 %) підлітків основних та 6 (23,0 %) підлітків контрольної групи. Обтяжена на АГ спадковість виявлена у 29 (47,5 %) підлітків з АГ та у 9 (34,6 %) підлітків контрольної групи. Малорухливий спосіб життя був притаманним 25 (41,0 %) підліткам основних груп та 13 (50,0 %) — контрольних. Об'єктивне дослідження включало вимірювання маси тіла і зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). За показниками ІМТ до групи ризику ожиріння було віднесено 11 (18,0 %) хлопчиків та дівчат з АГ, аліментарно-конституційний тип ожиріння I ступеня був діагностований у 5 (8,1 %) підлітків основної групи. У контрольних групах підлітків із надмірною вагою не було.

Із метою виключення вторинної (симптоматичної) АГ усім підліткам проведено загальноклінічне обстеження. Обов'язково вимірювали АТ на верхніх та нижніх кінцівках. Електрофізіологічний стан міокарда досліджували за допомогою ЕКГ. Оцінку структурно-функціональних показників серця, нирок та щитоподібної залози проводили за допомогою ультрасонографії на апараті «ALOKA SSD-500» (Японія) за загальноприйнятою методикою. Усім підліткам проведені загальноклінічні та біохімічні аналізи крові та сечі.

За програмою дослідження імуноферментними методами визначали сироваткові концентрації біологічно активних сполук, а саме: ендотеліну, реніну, копептину, тестостерону, естрадіолу без урахування фази менструального циклу в дівчат, остеокальцину та PIVKA-II (протеїну, що виникає в разі дефіциту вітаміну К). Тестостерон визначали за допомогою тесту PSA AccuBind ELISA Kits (Monobind Inc., США), ендотелін — із використанням набору Big Endothelin 1 ELISA kit (Biomedica Gruppe, США), ренін — за тестом Human Renin (REN) ELISA Kit (CCC, США), копептин — за Coreptin Human-EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Філіппіни). Концентрацію PIVKA-II досліджували за допомогою Kit ELISA (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) і остеокальцину — за тестом N-MID® Osteocalcin ELISA (Велика Британія) методами імуноферментного аналізу.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) з розрахунками непараметричних критеріїв Манна — Уїтні для незалежних вибірок із оцінюванням медіани (Me) та квартильних розмахів 25–75 % (Q25; Q75). Для оцінки статистичних взаємозв'язків застосовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів парної кореляції Спірмена.

Результати

Лабораторні показники, обрані для дослідження клінічних та контрольних груп, демонстрували певну статистичну незалежність за відсутності поєданого варіювання. Поодинокі статистично значимі коефіцієнти кореляції відрізнялись низькою щільністю, що можна пояснити з позиції системної регуляції ендокринної системи. Так, у юнаків коефіцієнт кореляції між естрадіолом і тестостероном становив $+0,34$ ($p < 0,05$), між остеокальцином та реніном $-0,38$ ($p < 0,05$). У дівчат виявлена зворотна кореляція середнього ступеня ($-0,53$, $p < 0,05$) між остеокальцином та копептином, з'ясування якої, можливо, потребує додаткових опрацювань.

Статистичні відмінності досліджених показників у юнаків та дівчат з АГ залежно від перебігу хвороби у зіставленні з показниками відповідних гендерних груп нормотензивних підлітків наведені в табл. 1.

Обговорення

У дослідженнях було доведено, що копептин, який є С-кінцевою частиною проаргінінового вазопресину, відіграє певну роль у виникненні вазопресинергічних дисфункцій, таких як синдром поліурії-полідипсії, а також деяких неврологічних та серцево-судинних хвороб [5]. Підвищений рівень копептину спостерігається при хронічній хворобі нирок і артеріальній гіпертензії [6]. Останніми роками копептин використовується для діагностики диснатріємії в дорослих і дітей. Він також може бути маркером ризику ожиріння та метаболічного синдрому [7]. Наші дані (табл. 1) свідчать, що рівні копептину були дещо вищими в юнаків порівняно з дівчатами, але мали лише тенденцію ($p > 0,05$) до збільшення відповідно до підвищення АГ незалежно від статі досліджених. Тому на даний час копептин ми не можемо вважати біомаркером розвитку первинної АГ у дітей та підлітків.

Ендотелін, як пептид із судинозвужувальними властивостями [8], відіграє важливу роль у регуляції тону кровеносних судин, причетний до виникнення низки патологічних процесів, таких як інфаркт міокарда, порушення ритму серця, легенева та системна гіпертензія, але є недостатньо дослідженим у педіатричній практиці [9]. Проведені дослідження взаємозв'язків між ендотеліном, оксидом азоту, артеріальним тиском і станом інсулінорезистентності в молодих людей із надмірною масою тіла та/або підвищеним артеріальним тиском роблять перспективними дослідження цього біологічного маркера у формуванні АГ на ранніх етапах її розвитку. У дослідженні K.D. Sung, E.J. Pekas, S.D. Scott et al. (2019) [10] було оцінено прямий взаємозв'язок вмісту в крові ангіотензинперетворюючого ферменту та рівня циркулюючого ендотеліну в молодих людей. Ці факти дозволили нам включити ендотелін у програму досліджень як можливий фактор патогенезу есенціальної АГ у підлітків наприкінці пубертатного періоду.

У нашому дослідженні встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) переважання сироваткових концентрацій ендотеліну в дівчат із лабільною і стабільною АГ порівняно з нормотензивними дівчатами. Водночас у юнаків такої закономірності статистично не було підтверджено.

Становлення системи статевих гормонів у пізньому пубертаті дитини традиційно привертає значну увагу клініцистів. Дефіцит андрогенів може відіграти важливу роль у патогенезі раннього атеросклерозу й гіпертензії в чоловіків. У дослідженні зв'язків рівня дельта-4- та дельта-5-дегідроепіандростерону (вільного тестостерону) із підвищенням АГ як фактором ризику серцево-судинних захворювань у молодих жінок віком 18–24 роки, які вважали себе здоровими, встановлено [11], що сироваткові концентрації андрогенів, а саме співвідношення дегідроепіандростерону сульфату і вільного тестостерону, є важливим незалежним фактором ризику

Таблиця 1. Сироваткові концентрації біологічно активних речовин (Me, Q25; Q75) у підлітків віком 17 років з АГ порівняно з показниками контрольних груп

Групи	n	PIVKA-II, нг/мл	Остеокальцин, нг/мл	Естрадіол, пг/мл	Тестостерон, нг/мл	Ендотелін, пг/мл	Ренін, пг/мл	Копептин, нг/мл
Юнаки								
Здорові	6	0,3 (0,2; 0,7)	26,9 (24,4; 32,8)	84,1 (50,6; 89,6)	4,1 (4,0; 6,8)	0,4 (0,2; 0,6)	64,1 (44,5; 66,7)	2,8 (1,4; 6,8)
Із лабільною АГ	22	0,4 (0,2; 0,7)	22,9 (20,5; 26,0)	78,3 (64,3; 87,8)	4,0 (3,3; 4,5)	0,3 (0,2; 0,6)	104,2 (53,2; 145,0)*	3,1 (1,0; 4,7)
Із стабільною АГ	11	0,4 (0,4; 0,7)	25,7 (16,5; 35,4)	92,9 (77,1; 102,6)	4,0 (2,7; 5,0)	0,5 (0,3; 0,5)	133,7 (85,4; 201,3) *	4,3 (1,2; 7,0)
Дівчата								
Здорові	20	0,4 (0,2; 1,0)	20,7 (12,3; 24,6)	129,7 (89,3; 270,1)	0,5 (0,4; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4)	50,9 (30,7; 59,3)	1,1 (0,7; 5,5)
Із лабільною АГ	22	0,4 (0,2; 0,5)	20,7 (16,7; 26,4)	245,4 (104,6; 433,7)	0,4 (0,4; 0,6)	0,4 (0,1; 0,7)*	82,3 (40,5; 117,7)	1,6 (0,8; 3,4)
Із стабільною АГ	6	1,0 (0,7; 1,5)*	16,0 (15,6; 17,3)	119,8 (74,5; 267,6)	0,5 (0,4; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4) *	97,9 (56,1; 144,4)*	1,8 (0,6; 6,7)

Примітки: АГ – первинна артеріальна гіпертензія; Me – медіана, Q25; Q75 – квартилі; * – статистична вірогідність відмінностей із здоровими особами $p < 0,05$.

розвитку АГ. Дослідження О.В. Насоненко (2019) [12] показали вплив андрогенного дефіциту в чоловіків з АГ та асоціацію його з високим кардіоваскулярним ризиком за Фремінгемською шкалою, шкалами SCORE та PROCAM порівняно з чоловіками з нормальним сироватковим умістом тестостерону. Отже, рівні тестостерону можуть впливати на рівень кров'яного тиску, стимулюючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, тоді як естрогени окремо або в поєднанні з прогестероном діють у протилежному напрямку, пригнічують ренін-ангіотензинову систему, знижуючи АТ.

Наші спроби дослідити відмінності стану статевих гормонів — тестостерону та естрадіолу в підлітків віком 17 років залежно від рівня АТ не виявили статистично значущих відмінностей.

Остеокальцин, як вітамін-К-залежний білок, синтезується остеобластами під час кісткового ремоделювання. Усе частіше остеокальцин використовується не тільки як біомаркер метаболізму кісток, але і як біомаркер широкої системної дії. Так, у пацієнтів з ожирінням та діабетом 2-го типу рівень остеокальцину є значно зниженим, тоді як рівень холестерину та ліпопротеїдів високої щільності та систолічний АТ значно підвищуються. У дослідженнях остеокальцину в сироватці крові та АТ у представників китайської популяції було встановлено, що особи чоловічої статі з АГ демонстрували нижчий рівень остеокальцину порівняно з чоловіками з нормотензією. У той же час у молодих жінок у дослідженні не виявляли подібної закономірності [13]. На даному етапі роботи нами не встановлено суттєвих розбіжностей у рівнях остеокальцину в порівняльних зіставленнях юнаків та дівчат залежно від рівня АТ. Проте нашу увагу привернули дані про стан забезпеченості дівчат із стабільною АГ вітаміном К. Так, його дефіцит (> 1 пг/мл) ми виявили за допомогою тесту PIVKA-II у 5 з 6 досліджених хворих жіночої статі із САГ. У цьому контексті можна згадати цікаві дослідження американських учених [14], які привертають увагу до проблеми недостатнього аліментарного забезпечення вітаміном К сучасних підлітків. Авторами встановлений вплив підліткової дієти з низьким рівнем вітаміну К на виникнення дилатації та гіпертрофії лівого шлуночка серця, що можна пов'язати з АГ. Цими ж авторами були встановлені інші взаємозв'язки прихованого дефіциту вітаміну К із виникненням кардіологічних симптомів у підлітків. У контексті цих даних ми не виключаємо впливу рестриктивної за складом та обсягом дієти дівчаток із САГ для контролю маси тіла, яку вони, можливо, приховували. Вивчення впливу аліментарного дефіциту вітаміну К як можливого фактора патогенезу підліткової АГ тільки розпочалося [14] і є достатньо перспективним.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу роль у регуляції водно-сольового балансу та судинного тонуусу. Цілою низкою досліджень доведено, що ренін займає ключову позицію в системі регуляції АТ, забезпечуючи перетворення ангіотензиногену в ангіотензин-1, один із найважливіших ангіоконстрикторів. Крім того, ренін безпосередньо посилює реакції вазоконстрикції та затримання рідини, тобто підви-

щує АТ. Проте, як не дивно, дослідження компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи до цього часу не набули значення практичного інструменту в оцінці кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з АГ [14]. Нами визначені підвищені рівні сироваткового реніну в підлітків незалежно від статі з уперше встановленою АГ, які не мали клінічних ознак структурно-функціональних та запальних захворювань нирок, що можна виявити загальноприйнятими в педіатричній клініці методами. Так, у нашому дослідженні випадково обраних при профілактичному огляді дітей віком 17 років сироваткові концентрації реніну майже в 1,5 раза перевищували контрольні показники в юнаків із лабільною АГ та вдвічі — зі стабільною АГ ($p < 0,05$). У дівчат виявлені такі ж закономірності з перевищенням рівня реніну більше ніж вдвічі при стабільній АГ. Таким чином, підвищений рівень реніну, на наш погляд, має властивості важливого біомаркера есенціальної артеріальної гіпертензії в дітей, які закінчують період статевого дозрівання. Ця особливість відрізняє підлітків на початку АГ від однолітків із нормальним АТ і свідчить про наявність у них своєрідної ендокринної дисфункції нирок. Одержані факти можуть спрямувати терапевтичні зусилля саме на корекцію цієї ланки патогенезу АГ у підлітків.

Таким чином, дослідження біологічно активних сполук, які потенційно можуть впливати на рівень АТ у підлітків і молодих осіб, становлять актуальний напрямок у розробці засобів своєчасної діагностики, лікування та запобігання АГ. Як свідчать надані нами результати досліджень, обрані нами пептиди, а саме ренін, ендотелін та PIVKA-II, як маркер дефіциту вітаміну К, мають перспективно важливе значення в уточненні чинників розвитку АГ у підлітків в періоді пізнього пубертату.

Висновки

1. Високі концентрації сироваткового реніну у юнаків (Ме від 104,2 до 133,7 пг/мл залежно від лабільного або стабільного перебігу АГ) та дівчат (відповідно від 82,3 до 97,9 пг/мл) у пізньому пубертаті порівняно з нормотензивними однолітками (відповідно до статі 64,1 та 50,9 пг/мл) можна вважати однією із найбільш суттєвих ознак формування АГ.

2. Дівчата з ЛАГ та САГ мають підвищені (Ме до 0,4 пг/мл) порівняно з контрольною групою (Ме 0,2 пг/мл) показники ендотеліну, який може вважатись кандидатом на участь у формуванні хвороби.

3. Дівчата із САГ під час досліджень перебували в стані дефіциту вітаміну К, що було виявлено за підвищенням показників PIVKA-II більше ніж 1 пг/мл. Вплив вітамін-дефіцитного стану на розвиток підліткової гіпертензії потребує подальшого дослідження.

4. Між показниками реніну, ендотеліну та PIVKA-II не виявлено статистично значущих кореляцій, тому вони можуть бути використані як самостійні біомаркери розвитку АГ у підлітків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6):e20173035. doi:10.1542/peds.2017-3035.
3. Maidanyk VG, Korenev MM, Hajtovych MV, Bogmat LF. Di-ahnostyka ta klasyfikatsiia pervynnoi arterialnoi hipertenzii u ditei. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologiya*. 2006;(6):5–10. (in Ukrainian).
4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887–1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039.
5. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin - a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019 Dec;40(5):207–214.
6. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens*. 2017 Jun 13;23:13. doi:10.1186/s40885-017-0068-y.
7. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, de Sanctis L. Distribution of plasma copeptin levels and influence of obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2021 Jan;180(1):119–126. doi:10.1007/s00431-020-03777-3.
8. Orlando A, Viazi F, Giussani M, et al. Endothelin-1/nitric oxide balance and HOMA index in children with excess weight and hypertension: a pathophysiological model of hypertension. *Hypertens Res*. 2019 Aug;42(8):1192–1199. doi:10.1038/s41440-019-0253-3.
9. Aflyatunova GN, Nigmatullina RR, Sadykova DI, Chibireva MD, Fugetto F, Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Sep 18;14:213–223. doi:10.2147/VHRM.S170317.
10. Sung KD, Pekas EJ, Scott SD, Son WM, Park SY. The effects of a 12-week jump rope exercise program on abdominal adiposity, vasoactive substances, inflammation, and vascular function in adolescent girls with pre-hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Feb;119(2):577–585. doi:10.1007/s00421-018-4051-4.
11. Mantzoros CS, Georgiadis EI, Young R, et al. Relative androgenicity, blood pressure levels, and cardiovascular risk factors in young healthy women. *American journal of hypertension*. 1995 Jun;8(6):606–614. doi:10.1016/0895-7061(95)00051-P.
12. Nasonenko OV. Optymizatsiia diagnostyky ta likuvannja gipertonichnoi' hvoroby II stadii' u cholovikiv z androgennym deficytom. *Diss. kand. med. nauk [Optimization of diagnostics and treatment of stage II hypertension in men with androgen deficiency. PhD diss.]*. Zaporizhzhia; 2019. 24 p. (in Ukrainian).
13. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016;16(4):270–275. doi:10.2174/1871530317666170106150756.
14. Douthit MK, Fain ME, Nguyen JT, et al. Phylloquinone Intake Is Associated with Cardiac Structure and Function in Adolescents. *J Nutr*. 2017 Oct 1;147(10):1960–1967. doi:10.3945/jn.117.253666.

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 04.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2022 ■

Information about authors

Oleg Ivanko, MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256; <https://orcid.org/0000-0001-7655-552>

Tovma A.V., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: ia175wewe@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9700-6852>

Patsera M.V., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: 7dr.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2649-1533>

Solyanyk O.V., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: solianik.alex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Krut O.S., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: as_krut@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6374-941>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.H. Ivanko, A.V. Tovma, M.V. Patsera, O.V. Solyanyk, O.S. Krut
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The levels of endothelin, renin, copeptin, testosterone, estradiol, osteocalcin and PIVKA-II in adolescents aged 17 years with newly diagnosed hypertension

Abstract. Background. The purpose of the work is to study the blood content of biologically active substances — peptides and hormones that can affect blood pressure and the development of hypertension, depending on the gender and disease course in adolescents aged 17 years by comparing them with healthy individuals. **Materials and methods.** There were examined 87 adolescents (37 boys and 50 girls) who were divided into 4 main groups with stable and labile hypertension and 2 control groups with normotension. All patients underwent daily blood pressure monitoring and a comprehensive clinical examination, which ruled out symptomatic hypertension. The serum concentrations of biologically active substances were determined, namely endothelin, renin, copeptin, testosterone, estradiol, osteocalcin and protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II), by enzyme immunoassay. **Results.** It was found that the most important feature that distinguishes hypertensive adoles-

cents from normotensive peers was renin, which serum concentrations were almost 1.5 times higher in boys with labile hypertension and twofold — with stable hypertension. Girls with stable hypertension had the same patterns, with a twofold increase in renin level. Regardless of hypertension course, female adolescents had higher endothelin levels. In addition, girls with stable hypertension had high serum content of PIVKA-II. **Conclusions.** The elevated serum renin level in boys and girls at late stages of puberty as an indicator of renal dysfunction can be considered an essential cause of hypertension development. Determining the importance of renal dysfunction with increased levels of vasopressor hormones directs therapeutic efforts in the treatment of adolescents with hypertension precisely to the correction of this link in the pathogenesis of juvenile hypertension. **Keywords:** adolescents; hypertension; endothelin; renin; copeptin; testosterone; estradiol; osteocalcin; PIVKA-II