

УДК 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11

А. Н. ШИШКИН, А. И. КНЯЗЕВА

Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Статья поступила в редакцию 21.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как патогенетическое звено при ожирении, которое широко распространено в популяции. Целью обзора является предоставление обновленной информации о патогенетических особенностях и маркерах эндотелиальной дисфункции у пациентов с ожирением. Важным аспектом эндотелиальной дисфункции являются системные нарушения при ожирении, такие как оксидативный стресс, повышение провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, активности аргиназы. Обсуждена роль в развитии эндотелиальной дисфункции инсулинорезистентности, а также продукта метаболизма жировой ткани – белка-хемоаттрактанта моноцитов-1. Рассмотрено участие периваскулярной жировой ткани и гипероксии жировой ткани в регуляции воспаления, влияние атерогенных концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности, уровня эндогенного асимметричного диметил-L-аргинина на функцию эндотелия при ожирении. Проанализировано изменение лабораторных параметров – эндотелина-1, микроальбуминурии, гомоцистеина и мочевой кислоты. Описаны цитологические (циркулирующие сосудообразующие клетки, эндотелиальные микрочастицы) и инструментальные (эндотелийзависимая вазодилатация, периферическая артериальная тонометрия, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ультразвуковое исследование почек с дуплексным сканированием почечных артерий) методы оценки функции эндотелия. Представлены данные о факторах, влияющих на риск сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии и артериальной жесткости, высокого уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижения физической активности. В настоящее время определение функции эндотелия у больных с ожирением является важным для прогнозирования патологии сердечно-сосудистой системы. Информация об оценке маркеров эндотелиальной дисфункции у таких пациентов расширит возможности ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ожирение, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11.

UDC 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11

A. N. SHISHKIN, A. I. KNIAZEVA

Endothelial dysfunction in patients with obesity

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

7/9, University embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Received 21.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Endothelial dysfunction has been considered in the pathogenesis of obesity widespread in the population. The purpose of this review was to provide updated information about pathogenetic features and markers of endothelial dysfunction in obese patients. We mentioned systemic disorders in obesity, such as oxidative stress, an increase in pro-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and arginase activity. We also discussed the role of insulin resistance in the development of endothelial dysfunction, as well as the product of adipose tissue metabolism – monocyte chemoattractant protein-1. The participation of perivascular adipose tissue, hyperoxia of adipose tissue in the regulation of inflammation was considered. We illustrated the influence of atherogenic concentrations of oxidized low-density lipoproteins, the asymmetric dimethyl-L-arginine level on endothelial function. Changes in laboratory parameters were analyzed: endothelin-1, levels of microalbuminuria, homocysteine and uric acid. We also described cytological (circulating vascular cells, endothelial microparticles) and instrumental (endothelium-dependent vasodilation, peripheral arterial tonometry, intima-media complex thickness of the common carotid artery, ultrasound kidneys examination with duplex scanning of the renal arteries) methods for assessing endothelial function. Factors that influence the risk of cardiovascular complications were arterial hypertension and arterial stiffness, high levels of low-density lipoprotein and triglycerides, reduced physical activity. The determination of endothelial function in patients with obesity can be important for predicting the pathology of the cardiovascular system. Information on the assessment of markers of endothelial dysfunction in such patients may expand the possibilities of early diagnosis and prevention of cardiovascular complications.

Keywords: endothelial dysfunction, obesity, insulin resistance, cardiovascular disease

For citation: Shishkin A. N., Kniazeva A. I. Endothelial dysfunction in patients with obesity. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(3):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11.

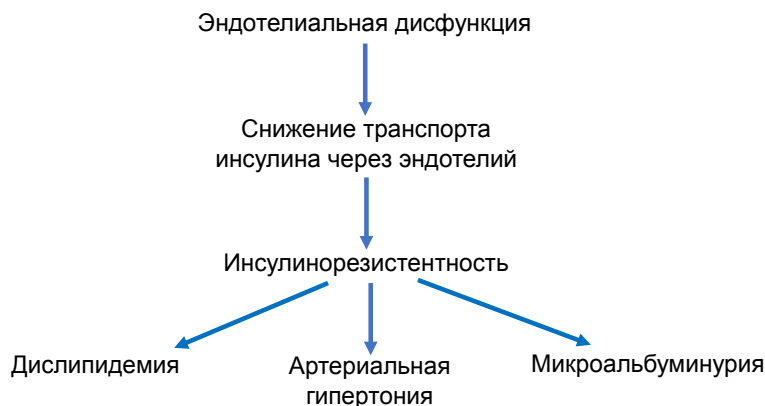


Рис. 1. Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность

Fig. 1. Endothelial dysfunction and insulin resistance

Ожирение – это хроническое мультифакторное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани и сопровождающееся повышенным риском сердечно-сосудистых событий, осложнений и сопутствующих заболеваний [1]. В общей сложности 1,9 миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточный вес или ожирение. Распространенность ожирения продолжает расти и затрагивает как детей, так и взрослых [2, 3]. Ожирение нарушает целостность нормального эндотелия, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [4].

Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением работы эндотелия в сторону провоспалительного состояния, уменьшения вазодилатации, протромботических характеристик [5]. К ЭД могут приводить различные факторы, включая инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемию, гиперлипидемию, влияние цитокинов, образование и накопление продуктов перекисного окисления липидов с развитием свободнорадикального повреждения [6].

ИР играет важную роль в развитии ЭД (рис. 1). Инсулин является гормоном, оказывающим протекторное, а также атерогенное действие на сосуды. Данный гормон поддерживает баланс NO-зависимой вазодилатации и эндотелин-1-зависимой вазоконстрикции [7]. В данное время остается дискуссионным вопрос о причине эндотелиопатии при метаболическом синдроме (МС) и ожирении [8]. Сегодня нет единого взгляда, являются ли данные состояния осложнением ожирения или служат сопутствующими заболеваниями, усугубляющими ожирение [9]. Одни авторы считают, что ЭД вторична при ИР, т. е. является следствием гипергликемии и артериальной гипертензии (АГ) [8]. При возникновении гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, что приводит к увеличению проницаемости для белков, нарушению эндотелийзависимой дилатации сосудов. Кроме того, гипергликемия приводит к активации перекисного окисления, что также угнетает сосудорасширяющую функцию эндотелия. С другой стороны, ряд авторов утверждают, что ЭД представляет собой причину ИР, а также с ней связанных состояний [10]. Чтобы соединиться с рецепторами, инсулину нужно попасть через эндотелий в межклеточное пространство. При наличии первичного дефекта эндотелиальных клеток

происходит нарушение транспорта через эндотелий инсулина и может возникнуть ИР. В таком случае ИР вторично развивается на фоне ЭД [1].

При ожирении хроническое воспаление способствует нарушению регуляции эффектов продуктов адипоцитов, способствующих нарушению вазодилатационной эндотелиальной функции [11]. ИР, биодоступность оксида азота (NO), воспаление в жировой ткани и окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП) играют основную патогенетическую роль при ЭД, сопутствующей ожирению. Повышение продукции активных форм кислорода (АФК), разрушение соединений между клетками эндотелия, медиаторы воспаления, баланс между синтезом АФК и NO, передача сигналов инсулина, снижение соотношения L-аргинина и эндогенного асимметричного диметил-L-аргинина (ADMA) также изучаются в связи с возникновением ЭД при ожирении [12]. В исследовании изучалась вариабельность маркеров воспаления и ЭД среди 130 египетских женщин с различными классами ожирения. Было показано, что сывороточные уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивного белка, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-12, межклеточной молекулы адгезии 1 (sICAM-1) и растворимой молекулы сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1) повышаются с прогрессированием ожирения. Это подтверждает значение субклинической воспалительной реакции при ожирении и подчеркивает прогрессирование ЭД у лиц с ожирением [13].

Регуляторное воздействие окислительного стресса на мембрану эндотелиоцита, апоптоз, воспаление, пролиферативно-клеточные реакции ассоциируется с регуляцией генетических факторов транскрипции – ядерного фактора κ B (NF- κ B) и активирующего протеина-1, которые запускают каскад метаболических изменений. АФК в таком случае играют роль сигнальных молекул, которые запускают каскад метаболических изменений. То есть в системной регуляции метаболизма, поддержании его на уровне неравновесности важная роль отводится АФК, принимающим участие в развитии ЭД, ремоделировании сосудов и повреждении стенки сосудов [6, 14].

В жировой ткани наблюдается синтез существенного количества соединений, которые способны воздействовать на функцию эндотелия, из которых

важными являются адипокины, ФНО α , IL-6, белок хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), белки ренин-ангиотензиновой системы. Имеются данные о взаимодействии секреторных белков адипоцитов (адипокинами) и эндотелия [11]. Адипокины являются активными молекулами с плеiotропными эффектами, участвующими в метаболических и связанных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. Аномальная секреция адипокинов может дополнительно способствовать воспалительным процессам, что приводит жировую ткань к дисфункциональному состоянию [16].

MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1) представляет собой хемокин, который экспрессируется жировой тканью и привлекает моноциты к месту воспаления. Жировая ткань служит источником повышения уровня MCP-1 в плазме. MCP-1 обладает ангиогенным действием на эндотелиоциты: отмечено, что MCP-1 способствует заживлению ран – процессу, зависящему от роста кровеносных сосудов [17]. Было обнаружено, что MCP-1 уменьшает чувствительность к инсулину адипоцитов [17]. MCP-1 вместе с IL-6, ФНО α , лептином снижают выработку адипонектина, тем самым инициируя провоспалительное состояние. Эндотелиальные клетки реагируют на воспаление и стимуляцию MCP-1, которая описывается как активация молекул адгезии, приводящая к пролиферации, миграции лейкоцитов, что способствует повышению атерогенного и тромбозмобилического потенциалов [2].

Ожирение сопровождается ЭД, связанной с состоянием сосудистого воспаления низкой степени. Жировая ткань синтезирует провоспалительные цитокины (IL-6, ФНО α), отрицательно воздействующие на эндотелиальную функцию. ФНО α – это трансмембранный белок, глубоко воздействующий на функцию эндотелия [11]. ФНО α , образующийся либо в мелких сосудах, либо в периваскулярной жировой ткани людей с ожирением, стимулирует генерацию активных форм кислорода, главным образом за счет активации НАДФН-оксидазы, что снижает доступность оксида азота. Избыток окислителя был предложен в качестве механизма, с помощью которого ФНО α вмешивается в систему эндотелина-1/NO на уровне мелких сосудов у больных с ожирением, приводит к сосудистым изменениям, развитию и ускорению сосудистого атеротромботического процесса [18].

На сегодняшний момент ET-1 рассматривается в качестве маркера ЭД при сосудистой патологии [19, 20]. Резистентность к инсулину, повышенная инсулинстимулируемая эндотелиальная выработка ET-1 в сочетании с нарушением доступности оксида азота является отличительной чертой васкулопатии, связанной с ожирением. Дисрегуляция высвобождения адипокинов из жировой ткани при ожирении может способствовать преобладанию ET-1-зависимой вазоконстрикции. Кроме того, ET-1 также играет роль в развитии метаболических осложнений ожирения. ET-1 в островках поджелудочной железы может способствовать дисфункции бета-клеток, следовательно, влиять на выработку инсулина и предрасполагать к развитию сахарного диабета [21].

IL-6 представляет собой цитокин, который связан с ожирением, а также ИР. IL-6 синтезируется адипоцитами и матрицей жировой ткани. Этот цитокин отрицательно воздействует на функцию эндотелия; он приводит к повышению проницаемости эндотелия. Было обнаружено, что IL-6 способен при ожирении индуцировать ЭД с помощью активации рецептора ангиотензина II [22].

Фермент аргиназы служит важным регулятором производства NO. Данный фермент конкурирует за L-аргинин, который является субстратом как для аргиназы, так и для NO-синтазы. Повышенная активность аргиназы может снизить доступность L-аргинина для NO-синтазы, тем самым уменьшая выработку NO, повышая образование активных форм кислорода и приводя к ЭД. Уделяется внимание роли данного фермента в патогенезе, лежащем в основе ЭД, возникающей при ожирении [23].

В литературе появляются данные, что периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) регулирует слабую степень воспаления, вырабатывая IL-6 и ФНО α . В норме ПВЖТ секретирует факторы, влияющие на расширение сосудов с помощью увеличения биодоступности NO, данный эффект утрачивался в ПВЖТ у людей с ожирением [11]. Нормальная здоровая ПВЖТ обеспечивает расширение кровеносных сосудов, у больных с ожирением ПВЖТ изменяет профиль высвобождаемых адипоцитокинов, что обуславливает понижение вазорелаксирующего эффекта [24].

Для лиц с ожирением характерна гипероксия жировой ткани, даже при наличии снижения кровотока в ней. Такой парадокс может быть объяснен уменьшением потребления в жировой ткани кислорода и ИР, нарушением кровоснабжения, повышенным воспалением. В итоге при этих событиях развивается местный гипоксический ответ, который в макрофагах и адипоцитах служит одной из причин хронического воспаления. Повышение активности фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), служит при ожирении признаком хронического воспаления [11, 25].

Имеются данные о прочной связи оЛПНП с компонентами MC. В норме наблюдается взаимосвязь между понижением экспрессии мРНК NO-синтазы (NOS) и угнетением активности NOS, висцеральным ожирением и транскрипцией мРНК эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), деградация которой регулируется оЛПНП. Если неизмененные ЛПНП способны замедлять выработку NO с помощью понижения экспрессии белка NOS или при ослаблении его ферментативной активности, то влияние оЛПНП прогрессирующе снижает уровни мРНК NOS. Наблюдаемое снижение экспрессии eNOS при атерогенных концентрациях ЛПНП способно служить механизмом нарушения эндотелиальной функции. Что касается вышеупомянутых механизмов, увеличение уровня оЛПНП ослабляет возможность синтеза NO эндотелиоцитами и приводит к ЭД [11, 12].

Окислительные реакции имеют серьезное значение при состояниях, способствующих атерогенезу, в том числе ЭД. Воздействие свободных радикалов (АФК) на функцию сосудов зависит от их количества. При небольших количествах АФК способны стиму-

лируют рост гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов. При более высоких количествах АФК могут привести к распространенной цитотоксичности [11, 26]. В сосудах почти все типы клеток производят АФК, регулирующие молекулы адгезии, хемотаксические факторы, антиоксидантные ферменты и вазоактивные вещества. Регуляция хемотаксических молекул, молекул адгезии с участием чувствительных к окислению механизмов обладает важным значением при ЭД, так как эти молекулы приводят к адгезии, миграции моноцитов в сосудистую стенку [11].

Было продемонстрировано, что ADMA служит биомаркером ЭД. ADMA представляет собой конкурентный ингибитор связывания L-аргинина с eNOS и способен нарушать регуляцию реакции «L-аргинин/NO», т. е. служит эндогенным ингибитором продукции NO. Повышение выработки ФНО α приводит к ингибированию распада ADMA. В исследовании с участием пожилых пациентов мужского пола с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [27] была показана связь индекса массы тела с уровнем ADMA в крови, что указывает на наличие взаимосвязи избыточного веса с ЭД. В совокупности такие данные говорят об увеличении окислительного стресса в накопленном жире, что может иметь основное значение для развития ЭД при ожирении. Повышение ADMA связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. E. Avci et al. [28] изучали уровни ADMA у 50 пациентов (25 мужчин/25 женщин) с диагнозом ожирение и сравнивали с уровнями 30 здоровых людей (15 мужчин/15 женщин) из группы контроля. Исследование показало, что лица с ожирением имеют более высокие уровни ADMA, который может быть также потенциальными факторами риска развития ишемической болезни сердца при ожирении.

С целью оценки баланса прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудов применяется эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), осуществляемая по методике D. S. Celermajer в модификации О. В. Ивановой (1997). С помощью ультразвуковой установки определяется внутренний диаметр плечевой артерии. Затем происходит сжатие на 5 мин плечевой артерии манжеткой сфигмоманометра до того давления, которое превышает систолическое. Когда прекращается давление, увеличивается поток крови, что вызывает ЭЗВД артерии, степень которой отражает эндотелиальную функцию. Данный метод широко применяется, однако требует наличия опытного оператора, строгой стандартизации процедуры (место наложения манжеты на плечо, время дня, ограничение приема медикаментов, диеты, отсутствие острого воспаления, температура помещения) [7]. Производится процентный подсчет прироста диаметра сосуда, который вызван потоком крови. Было обнаружено достоверное снижение данного показателя при нарастании степени ожирения [29]. Демонстрировано, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение эндотелиальной функции из-за снижения уровня ЭЗВД [1]. В другом исследовании [30] оценивали взаимосвязь между индексом массы тела и эндотелиальной функцией. Авторы измеряли

опосредованную потоком вазодилатацию и индекс массы тела у 7682 азиатских мужчин. Функция эндотелия была нарушена в группах избыточного веса и ожирения, по сравнению с таковой в группе с нормальным весом. То есть наблюдается связь индекса массы тела с эндотелиальной функцией, которая может быть различной у молодых и пожилых мужчин.

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) представляет собой новую технологию, которая призвана компенсировать ограничения ВВП. Производится измерение в покое амплитуды артериальной пульсовой волны на кончиках пальцев обеих рук, а также после наложения манжеты на 5 мин на плечевую артерию недоминирующей руки (на левую у правой). Воспроизводимость данной методики у взрослых отличная. Имеются данные, что ВВП позволяет оценить эндотелиальную функцию в крупных артериях, в то время как ПАТ оценивается в микрососудах. У пациентов с 1-й степенью показатель ЭЗВД сохраняется в пределах нормы, при 2-й и 3-й степенях ожирения данный показатель становится достоверно ниже нормальных значений, что характеризует нарушение эндотелиальной функции в этих группах [7].

Цитологические методы оценки функции эндотелия. Эндотелий содержит три вида клеток: циркулирующие сосудообразующие клетки (САС), колонии-образующие единицы (CFU-CE), предшественники эндотелиальных клеток (ЕРС). Функции этих клеток разные, и их число изменяется при различных состояниях. Число ЕРС у пациентов с ожирением меньше, чем у здоровых, но достоверно увеличивается с уменьшением веса [7]. В небольшом исследовании, включавшем в себя 26 женщин с ожирением и лиц без ожирения из контрольных групп, не имевших явных сердечно-сосудистых заболеваний, были определены уровни цитокинов, ЕРС. Женщины с ожирением имели пониженные уровни ЕРС и адипонектина, повышение лептина и IL-6 [31]. САС – циркулирующие сосудообразующие клетки (клетки-аттрактанты), которые характеризуются низкой пролиферирующей активностью, не встраиваются непосредственно в эндотелий. Они участвуют в восстановлении эндотелия, стимулируя пролиферацию ЕРС и клеток эндотелия. У людей с ожирением количество САС меньше, чем у лиц с нормальным весом, и клетки САС характеризуются меньшей миграционной, секреторной активностью [7]. Эндотелиальные микрочастицы (ЕМР) ранее рассматривали в качестве индикатора повреждения эндотелия. В настоящее время доказана двойная роль ЕМР при усугублении ЭД и регенерации. У лиц женского пола с ожирением количество ЕМР увеличено и обратно взаимосвязано с эндотелиальной функцией [32]. ЕМР представляют собой частицы размером от 100 nm до 1 μ m, которые отделились при повреждении, активации, апоптозе от плазматической мембраны эндотелия. Они покрыты антигенами эндотелиальных клеток, это позволяет идентифицировать их специфическими маркерами при флуоцитометрии. У лиц с ожирением количество ЕМР было увеличено и отрицательно коррелировало с эндотелиальной функцией крупных сосудов [33].



Рис. 2. Роль дисфункции эндотелия при ожирении в развитии патологии почек: ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНОα – фактор некроза опухоли альфа; NO – оксид азота; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САС – симпатoadренальная система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МАУ – микроальбуминурия

Fig. 2. Role of endothelial dysfunction in obesity in the development of kidney pathology: ИЛ-1 – interleukin-1; ИЛ-6 – interleukin-6; ФНОα – tumor necrosis factor alpha; NO – nitric oxide; РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; САС – sympathoadrenal system; СКФ – glomerular filtration rate; МАУ – microalbuminuria

Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии оценивается при ультразвуковом исследовании. Маркером ранних проявлений атеросклероза и ЭД является увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, что обнаружено у больных с МС [7, 34]. У пациентов уже при ожирении 1-й степени наблюдались нарушения внутрисердечной гемодинамики, которые включали в себя изменение индексов сопротивления и пульсации при проведении ультразвукового исследования почечных артерий с дуплексным сканированием [29]. Наличие таких изменений следует учитывать при обследовании лиц с метаболическими нарушениями и начальными степенями ожирения.

Методом косвенной оценки состояния эндотелия служит определение содержания факторов в крови, повреждающих эндотелий, уровень которых ассоциируется с ЭД (рис. 2). К данным факторам относится микроальбуминурия (МАУ) [29]. В литературе обсуждаются данные и о роли МАУ как о проявлении ЭД. МАУ при патологических условиях часто коррелирует с поражением капиллярной стенки клубочка и последующей транскапиллярной потерей альбумина МАУ, характеризующая степень проницаемости эндотелия сосудов почек, имела тенденцию к повышению, и у лиц с 3-й степенью ожирения данный показатель превосходил норму [1].

Еще одним маркером эндотелиальной функции является содержание гомоцистеина в крови. Гомоцистеин имеет в своем составе SH-группы и обладает проокислительной активностью – при повышенном

уровне гомоцистеина в крови происходит его окисление, в процессе чего образуются свободные радикалы. Образовавшиеся при окислении гомоцистеина анионы O- и OH- запускают перекисное окисление липидов, что повреждает клетки эндотелия и способствует образованию окисленных липопротеидов плазмы. Гомоцистеин способен также нарушать нормальную продукцию NO эндотелием, снижая биодоступность NO из-за того, что происходит уменьшение синтеза последнего. Усиление перекисного окисления липидов при участии гомоцистеина приводит к снижению продукции NO и прямой деградации NO. Такое нарушение баланса системы NO, вследствие развития окислительного стресса, способствует усилению ЭД. Продукты аутоокисления гомоцистеина, которое протекает с образованием активных форм кислорода, способствуют формированию атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелиоцитов, нарушения целостности сосудистой стенки, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В исследовании у пациентов с ожирением уровень гомоцистеина имел тенденцию к повышению, но оставался в пределах нормальных значений [1].

Существенное воздействие на эндотелиальную функцию оказывает уровень в крови мочевой кислоты (МК). МК является источником свободнорадикального O₂. Повышенный ее уровень служит независимым фактором неблагоприятного прогноза при застойной сердечной недостаточности у взрослых. Наблюдается увеличение уровня МК при ранних

стадиях почечной недостаточности. Доказано, что уровень МК отражает степень дегенерации клеток [7].

Проспективное исследование продемонстрировало, что степень ЭД может быть полезна в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у лиц с имеющимся сосудистым заболеванием и без него [6]. На риск сердечно-сосудистых осложнений оказывают влияние АГ, высокий уровень холестерина и триглицеридов, провоспалительный статус и ИР, дисбаланс адипоцитокинов, а также малая физическая активность [35]. Из-за того, что ЭД представляет собой раннее проявление, она может обладать прогностическим значением [1].

Ожирение часто сопровождается артериальной гипертензией (АГ). Связь между гипертензией и ЭД сложная. Имеются различные взгляды на вопрос первичности ЭД при АГ [6, 36]. По данным одних авторов [37], ЭД, наблюдаемая при АГ, может являться следствием заболевания и представляется преждевременным старением сосудов вследствие длительного воздействия повышенного артериального давления. Другие ученые [36] считают, что нарушение ЭЗВД при АГ представляет собой первичный феномен, так как выявляется у потомков людей с эссенциальной гипертензией и не нормализуется при снижении артериального давления. При обследовании 3500 взрослых было обнаружено, что гипертензия чаще встречается у лиц с низкими показателями ЭЗВД [38].

Ожирение вносит вклад в повышение артериального давления через различные механизмы, которые нарушают функцию эндотелия. К таким факторам относится повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы. Ангиотензин-2 – один из основных гормонов РААС, снижает выработку NO, уменьшая активность eNOS [39]. Повышение активности симпатической нервной системы приводит к периферической вазоконстрикции, нарушает эндотелиальную функцию. АГ снижает биодоступность NO и способствует оксидативному стрессу вследствие стимуляции выработки активных форм кислорода и снижения антиоксидативного потенциала [6]. У людей с избыточной массой тела и ожирением часто увеличивается артериальная ригидность, что показано на моделях животных перед развитием АГ [40]. Исследования на грызунах продемонстрировали, что артериальная ригидность предшествовала АГ у мышей, которые получали диету, богатую жиром, фруктозой, а при отмене такой диеты наблюдалось уменьшение артериальной ригидности [41]. Способствовать увеличению артериальной жесткости может дисрегуляция адипокинов, которая способна вызывать различные механизмы воспаления сосудов, эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сосудов [15]. Большая предрасположенность женщин к ожирению и резистентностью к инсулину к артериальной жесткости может объяснить их повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. J. Padilla et al. [42] в исследовании на мышах продемонстрировали половой диморфизм связанной с ожирением жесткости артерий при ожирении. У женщин жесткость артерий может связана с передачей сигналов

эстрогена через усиление активности эпителиального натриевого канала в эндотелиальных клетках, что может приводить к большей уязвимости женщин, чем мужчин.

Повышенный уровень холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – известные независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. ЛПНП способны нарушать эндотелиальную функцию при снижении биодоступности NO и понижении активности eNOS [7]. Холестерол ЛПВП приводит к снижению тонуса сосудов с помощью повышения биодоступности NO. ЛПВП снижают выработку молекул адгезии, улучшают целостность эндотелия, стимулируют миграцию и пролиферацию клеток [43]. Показано, что низкие концентрации ЛПВП увеличивают окислительный стресс, приводя к снижению биодоступности NO [11]. Обнаружено, что степень ожирения взаимосвязана с ЭД и ее маркерами. Кроме того, показано, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение липидного обмена, которое включало в себя повышение уровня триглицеридов [1].

Недавние результаты показали, что физические факторы коррелируют с окислительным стрессом. Поскольку ЭД и окислительный стресс играют существенную роль в развитии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, физические факторы могут иметь значительные последствия для профилактики этих заболеваний [44]. Ретроспективное исследование [45] продемонстрировало взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и физической активностью у людей с ожирением, изменение данных показателей (повышение ИМТ, снижение физической активности соответственно) сопровождалось повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

S. Boumiza et al. [46] изучали связь между матриксными металлопротеиназами (ММП), тканевым ингибитором металлопротеиназы (TIMPs) и ожирением, а также заболеваниями, связанными с ожирением. У 479 случайно выбранных участников, разделенных по индексу массы тела и статусу метаболического синдрома были измерены уровни матриксных ММП и TIMPs в плазме. Оценка эндотелиальной функции проводилась у лиц с ожирением, избыточным весом и отсутствием ожирения, с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. Результаты показали, что уровни ММП-1, ММП-3 и ММП-9 коррелировали с несколькими параметрами, связанными с ожирением, включая индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление и эндотелиальнозависимый ответ. Это дает представление о возможности определения уровней ММП и TIMP в качестве клинических биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением.

Таким образом, представляется возможным сделать выводы о влиянии ожирения на ухудшение течения состояния эндотелия сосудов и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Развитие технологий и определение новых биомаркеров позволяет оценивать дисфункцию эндотелия и выявлять начальные изменения на пути развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением. Необходимы

дальнейшие исследования для изучения патогенетических механизмов нарушений функций эндотелия в патологических условиях при ожирении, что позволит улучшить состояние эндотелия сосудов и индивидуализировать профилактику ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 20–27. [Lyndina ML, Shishkin AN. Klinicheskie osobennosti jendotelial'noj disfunkcii pri ozhireнии i rol' faktora kurenija // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2018;17(2):20–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25.
2. Kwaifia IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // *Biomolecules*. 2020; 10(2):291. Doi: 10.3390/biom10020291.
3. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M Koenen, MA Hill, P Cohen, JR Sowers // *Circ Res*. 2021;128(7):951–968. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.
4. Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi S, Khataei AA, Sahyoun A. TM, Chen Ch, Kassan M. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy // *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):136. Doi: 10.1186/s12933-020-01107-3.
5. Лындина М. Л., Шишкин А. Н., Тесля О. В. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Вестн. СПбГУ. Сер.: 11. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 56–64. [Lyndina ML, Shishkin AN, Teslya OV. Osobennosti ranney diagnostiki endotelialnoy disfunktsii u bolnykh s metabolicheskim sindromom // Vestnik SPBGU 11 Meditsina. 2014;(3):56–64. (In Russ.)].
6. Мустафаева А. Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома // Казан. мед. журн. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 784–791. [Mustafaeva AG. Vzaimosvjaz' jendotelial'noj disfunkcii i razvitiya oslozhnenij metabolicheskogo sindroma. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2018;99(5):784–791. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/KMJ2018-784.
7. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Жестяникова Е. И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей // *Medicine: theory and practice*. – 2019. – № 4. – С. 35–41. [Smirnova NN, Kuprienko NB, Zhestjannikova EI. Jendotelial'naja disfunkcija pri ozhireнии u detej. Medicine: theory and practice. 2019;(4):35–41. (In Russ.)].
8. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей / Е. В. Постникова, И. Е. Смирнов, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова // *Росс. педиатр. журн.* – 2013. – № 5. – С. 36–40. [Postnikova EV, Smirnov IE, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie endotelialnoy disfunkcii v formirovanii ozhireния u detej. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2013;(5):36–40. (In Russ.)].
9. Шляхта Е. В., Негода С. В., Конради А. О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Рос. кардиолог. журн.* – 2016. – № 4 (132). – С. 7–13. [Shlyhta EV, Negoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, Chumakova GA. Konceptiya novyh nacionalnyh klinicheskikh rekomendacij po ozhireнию // Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;4(132):7–13. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
10. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, Patibandla S, Zalos GI, Smith K, Schenke WH, Csako G, Wacławiw MA, Cannon RO. Relation of Endothelial Function to Cardiovascular Risk in Women With Sedentary Occupations and Without Known Cardiovascular Disease // *The Am Coll of Cardiol*. 2008;102(3):348–352. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.03.069.
11. Чусова Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении // *Международ. студ. науч. вестн.* – 2019. – № 5(2). – С. 67. [Chusova NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii pri ozhireнии. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2019;5(2):67. (In Russ.)].
12. Engin AB, Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. Obesity and Lipotoxicity // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017:345–379. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5.
13. Mohamed AA, Shousha WGH, Zaki ME, El-Bassyouni HT, El-Hanafi H, Abdo SM. Inflammatory and endothelial dysfunction indices among Egyptian females with obesity classes I-III // *Biosci Rep*. 2020;40(9):1-8. Doi: 10.1042/BSR20192910.
14. Параметры эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела / А. М. Мкртымян, Е. В. Бирюкова, Н. В. Маркина, М. А. Гарбузова // *Ожирение и метаболизм*. – 2008. – № 1. – С. 18–22. [Mkrtymyan AM, Biryukova EV, Markina NV, Garbuzova MA. Parameters of endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss. Ozhireние i metabolizm. 2008;(1):18–22. (In Russ.)].
15. Para I, Albu A, Porojan MD. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity // *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):653. Doi: 10.3390/medicina57070653.
16. Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators // *Int Rev Immunol*. 2019; 38(4):157–171. Doi: 10.1080/08830185.
17. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(12):7265–7270. Doi: 10.1073/pnas.1133870100.
18. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α // *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(2):341–348. Doi: 10.1210/je.2018-00512.
19. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения / А. Ю. Рябченко, А. М. Долгов, Е. Н. Денисов, Н. Г. Гуманова // *Невролог. вестн.* – 2014. – № 1. – С. 34–37. [Rjabchenko AJu, Dolgov AM, Denisov EN, Gumanova NG. Rol' oksida azota i jendotelina-1 v razvitii ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashhenija. Nevrologicheskij vestnik. 2014;1:34–37. (In Russ.)].
20. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – № 16 (1). – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishhev NN, Vlasov TD. Jendotelial'naja disfunkcija i ee osnovnye markery. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2017;(16(1)):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
21. Schinzari F, Cardillo C. Intracacies of the endothelin system in human obesity: role in the development of complications and potential as a therapeutic target // *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(9):563–569. Doi: 10.1139/cjpp-2019-0651.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6(10). Doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

23. Mahdi A, Kövamees O, Pernow J. Improvement in endothelial function in cardiovascular disease - Is arginase the target? // *Int J Cardiol.* 2020;(301):207–214. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.
24. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity // *Adv Exp Med Biol.* 2017;(960):345–379. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15.
25. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: Adipogenesis, insulin, and hypoxia // *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism.* 2011;(300):877–885. Doi: 10.1152/ajpendo.00626.2010.
26. Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Protein tyrosine phosphatase 1B and insulin resistance: Role of endoplasmic reticulum stress/reactive oxygen species/nuclear factor kappa B axis // *PLoS One.* 2013;8. Doi: 10.1371/journal.pone.0077228.
27. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function // *European Heart Journal.* 2012;(33):829–837. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
28. Avci E, Karabulut A, Alp AG, Baba B, Bilgi C. Crucial markers showing the risk of coronary artery disease in obesity: ADMA and neopterin // *J Med Biochem.* 2020;39(4):452–459. Doi: 10.5937/jomb0-24683.
29. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности // *Juvenis Jscientia.* – 2018. – № 2. – С. 9–12. [Lyndina ML, Shishkin AN. Sosudistye narusheniya pri ozhireni: faktory riska i klinicheskie osobennosti. *Juvenis Jscientia.* 2018;(2):9–12. (In Russ.)].
30. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto Sh, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto Ch, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Association of Body Mass Index with Endothelial Function in Asian Men // *Int J Cardiol.* 2021;(324):186–192. Doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.029.
31. Peterson SJ, Shapiro JJ, Thompson EL, Singh Sh, Liu L, Weingarten JA, O'Hanlon K, Bialczak A, Bhesania SR, Abraham NG. Oxidized HDL, Adipokines, and Endothelial Dysfunction: A Potential Biomarker Profile for Cardiovascular Risk in Women with Obesity // *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):87–93. Doi: 10.1002/oby.22354.
32. Esposito J, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(9):3676–3679. Doi: 10.1210/jc.2006-0851.
33. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;(91):3676–3679. Doi: 10.1210/jc.2006-0851.
34. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардального жира как инструмент прогнозирования осложненного ожирения // *Journal of Biomedical Technologies.* – 2015. – № 2. – С. 49–58. [Druzhilov MA, Kuznetsova TJu. Tolshhina jepikardial'nogo zhira kak instrument prognozirovaniya oslozhnennogo ozhireniya // *Journal of Biomedical Technologies.* 2015;(2):49–58. (In Russ.)]. Doi: 10.15393/j6.art.2015.3261/
35. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, Lawlor DA, Smith GD, Sattar N, Deanfield JE. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children // *European Heart Journal.* 2010;31(24):3063–3072. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq355.
36. Watanabe S, Tagawa T, Yamakawa K, Shimabukuro M, Ueda S. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans // *Arterioscleros. Thrombos. Vasc. Biol.* 2005;(25):2376–2383. Doi: 10.1161/01.ATV.0000187465.55507.85.
37. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation.* 2007;(115):1285–1295. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
38. Hijmering ML, Stroes ESG, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, and Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation // *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(4):683–688. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01786-7.
39. Loot AE, Schreiber JG, Fisslthaler B, Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase // *Journal of Experimental Medicine.* 2009;206(13):2889–2896. Doi: 10.1084/jem.20090449.
40. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, Eckardstein AV. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport // *Atherosclerosis.* 2002;161(1):1–16. Doi: 10.1016/s0021-9150(01)00651-7.
41. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity // *International Journal of Obesity.* 2006;(30):1041–1049. Doi: 10.1038/sj.ijo.0803397.
42. Padilla J, Woodford ML, Lastra-Gonzalez G, Martinez-Diaz V, Fujie Sh, Yang Y, Lising A. MC, Ramirez-Perez FI, Aroor AR, Morales-Quinones M, Ghiaione Th, Whaley-Connell A, Martinez-Lemus LA, Hill MA, Manrique-Acevedo C. Sexual Dimorphism in Obesity-Associated Endothelial Activity and Stiffening in Mice. 2019;160(12):2918–2928. Doi: 10.3390/medicina57070653.
43. Toth PP. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins // *Journal of Clinical Lipidology.* 2010;4(5):376–381. Doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.011.
44. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function // *Oxid Med Cell Longev.* 2020;1–22. Doi: 10.1155/2020/1496462.
45. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // *Circulation.* 2006;(113):499–506. Doi: 10.1056/NEJM199711203372102.
46. Boumiza S, Chahed K, Tabka Z, Jacob M, Norel X, Ozen G. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity // *Sci Rep.* 2021;11(1):20052. Doi: 10.1038/s41598-021-99577-2.

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Князева Алена Игоревна – аспирант кафедры факультетской терапии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: st030951@student.spbu.ru.

Authors information

Shishkin Aleksandr N. – MD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Kniazeva Alena I. – Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: st030951@student.spbu.ru.