

УДК 616-005.6

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>

**А. А. ГЕРАСИМЕНКО, Ю. Н. ПЕТРУШКИНА,
А. В. РЫЖОВ, А. И. ПОЛОЗОВА, Е. С. ДЕРГАЧЕВА,
Т. И. ВЛАСОВА**

Тромборезистентная функция эндотелия при ожирении

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»
430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
E-mail: anastasiagerasimenko@list.ru**

Статья поступила в редакцию 21.09.25 г.; принята к печати 21.11.25 г.

Резюме

В статье представлено рассмотрение ожирения как многофакторной патологии, сопровождающейся нарушением гемостатического баланса и повышением тромботического риска. На основе современных данных проанализированы ключевые патогенетические механизмы: хроническое субклиническое воспаление, инсулинерезистентность и оксидативный стресс, приводящие к дисбалансу адипокинового профиля и утрате вазопротективных свойств периваскулярной жировой ткани. Особое внимание уделено деградации гликокаликса, снижению экспрессии тромбомодулина и активности системы протеина C, повышению уровня фактора фон Виллебранда, экспрессии молекул межклеточной адгезии и подавлению фибринолитической активности за счет гиперэкспрессии PAI-1. Рассмотрена роль экзосом и миРНК в регуляции адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия. Обобщены потенциальные подходы к таргетированному воздействию на адипокиновые пути и персонализированную антитромботическую профилактику.

Ключевые слова: тромборезистентность, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, адипокины

Для цитирования: Герасименко А. А., Петрушкина Ю. Н., Рыжов А. В., Полозова А. И., Дергачева Е. С., Власова Т. И. Тромборезистентная функция эндотелия при ожирении. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):21–31. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>.

UDC 616-005.6

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>

**A. A. GERASIMENKO, Yu. N. PETRUSHKINA,
A. V. RYZHOV, A. I. POLOZOVA, E. S. DERGACHEVA,
T. I. VLASOVA**

Thromboresistant Endothelial Function in Obesity

**National Research Mordovia State University
68, Bolshevikskaya str., Saransk, Russia, 430000
E-mail: anastasiagerasimenko@list.ru**

Received 21.09.25; accepted 21.11.25

Summary

The article presents an analysis of obesity as a multifactorial pathology associated with impaired hemostatic balance and an increased thrombotic risk. Based on current data, key pathogenetic mechanisms are examined, including chronic subclinical inflammation, insulin resistance, and oxidative stress, which lead to adipokine profile imbalance and the loss of vasoprotective properties of perivascular adipose tissue. Particular attention is given to glycocalyx degradation, decreased thrombomodulin expression and protein C system activity, elevated von Willebrand factor levels, increased expression of intercellular adhesion molecules, and suppressed fibrinolytic activity due to PAI-1 overexpression. The role of exosomes and microRNAs in the regulation of adipocyte-endothelial interactions is also discussed. Potential approaches to targeted modulation of adipokine pathways and personalized antithrombotic prophylaxis are summarized.

Keywords: thromboresistance, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, obesity, insulin resistance, adipokines

For citation: Gerasimenko A. A., Petrushkina Yu. N., Ryzhov A. V., Polozova A. I., Dergacheva E. S., Vlasova T. I. Thromboresistant Endothelial Function in Obesity. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(4):21–31. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-21-31>.

Введение

В последние десятилетия проблема ожирения приобрела глобальные масштабы, превращаясь в один из самых серьезных вызовов общественному здоровью.

Ожирение демонстрирует значимую корреляцию с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. Избыточная масса тела

и увеличенное содержание жировой ткани оказывают существенное влияние на патогенез различных кардиоваскулярных заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность [1]. Одним из наиболее значительных осложнений ССЗ является тромбоз, которому подвержены пациенты с ожирением в большей степени. Это связано с нарушениями липидного обмена и повышением коагуляционного потенциала крови, что создает необходимость применения де-загрегантных и антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбообразования [2]. Важно отметить, что у лиц с ожирением наблюдается ослабление феномена тромборезистентности, представляющего собой физиологическое состояние, характеризующееся способностью организма или отдельных сосудистых структур эффективно предотвращать образование тромбов в условиях адаптивного гомеостаза [3]. Тромборезистентность определяется сложными взаимодействиями между про- и антикоагулянтными механизмами, а также функционированием фибринолитической системы, отвечающей за деградацию уже образовавшихся тромбов [4]. Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность сосудов, играют центральную роль в поддержании тромборезистентности. В условиях ожирения функционирование эндотелия оказывается нарушенным. В результате патологических изменений происходит трансформация механизмов, определяющих тромборезистентную функцию эндотелия [5].

Физиология и патология жировой ткани, влияние на эндотелиальную функцию

Жировая ткань выполняет важные функции, действуя как энергетический резервуар, обеспечивая как накопление, так и мобилизацию энергетически значимых полимеров. Вместе с этим она функционирует как важный эндокринный орган, активно вовлеченный в регуляцию углеводного обмена и энергетических процессов, секретируя адипокины [6]. При избыточном потреблении энергии жировая ткань демонстрирует адаптационные механизмы, проявляющиеся в двух основных формах: гиперплазии, что подразумевает увеличение числа адипоцитов, и гипертрофии, характеризующейся увеличением их объема. Эти процессы имеют важное значение для понимания патофизиологии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [7]. Гиперпластическое разрастание белой жировой ткани связано с образованием новых жировых клеток из предшествующих форм, что может способствовать улучшению системной чувствительности к инсулину. В противоположность этому гипертрофическое увеличение адипоцитов приводит к развитию инсулиновой резистентности, нарушению липолиза, усилинию воспалительных процессов, фиброзу и изменению секреции адипокинов, включая снижение уровня адипонектина [8]. Патологическое увеличение жировой ткани становится причиной метаболического ожирения, что в свою очередь приводит к накоплению жировых отложений в тканях и органах, таких как печень и скелетные мышцы. Известно, что физио-

логическая периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) способствует вазодилатации, в то время как ПВЖТ, ассоциированная с ожирением, изменяет профиль секреции биологически активных веществ, что приводит к снижению сосудорасширяющих влияний [9]. Метаболический статус адипоцитов и высвобождаемые ими экзосомы являются важными факторами, определяющими воспалительную реакцию макрофагов. Взаимная передача микроРНК между адипоцитами и макрофагами посредством экзосом опосредует накопление макрофагов в жировой ткани [10]. С одной стороны, это поддерживает гомеостаз жировой ткани, старые адипоциты удаляются макрофагами посредством трогоцитоза или экспрессируют на поверхности фосфатидилсерин как «eat me» сигнал для последующего иммуноопосредованной элиминации, но, с другой, способствует формированию хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [11].

Основным механизмом адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия являются адипокиновые влияния жировой ткани на эндотелиальный барьер (таблица).

Механизмы нарушения тромборезистентности при ожирении

Нарушение адипоцитарно-эндотелиального взаимодействия изменяет экспрессию генов в эндотелиальных клетках, запуская его провоспалительную активацию, снижая активность eNOS, изменения экспрессию гликокаликса с повышенением молекул адгезии и секреторный фенотип, что способствует снижению его тромборезистентных свойств (рисунок).

Повреждение гликокаликса. Гликокаликс представляет собой надмембранный комплекс на поверхности эндотелиальных клеток, который выполняет важную защитную функцию, предотвращая прикрепление лейкоцитов к эндотелию сосудов, а также определяя мембранотрансдукцию [36]. Утрату этого структурного компонента, в частности его составляющих, таких как гиалуроновая кислота, гепарансульфат и синекан, принято рассматривать как один из ранних маркеров различных заболеваний, включая сахарный диабет и ожирение [37]. Гепарансульфат (ГС) – это сложный полисахарид, относящийся к классу протеогликанов. Он выполняет значимые физиологические функции, такие как участие в коагуляции, ангиогенезе и защите клеток от повреждений [38]. При его разрушении отмечается усиление адгезии лейкоцитов, что приводит к протромботическому состоянию сосудистой стенки [39].

При ожирении наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, сопровождающееся провоспалительной активацией адипоцитов, в том числе и в ПВЖТ [40]. Инициация воспалительного процесса способствует миграции моноцитов в интиму сосудов, где они дифференцируются в макрофаги [41]. Окисленные липопротеины, поглощаемые макрофагами, приводят к образованию пенистых клеток и формированию атеросклеротических бляшек [42, 43]. Гепарансульфатные протеогликаны, синекан и перлекан обладают способностью через

Роль некоторых адипокинов в адipoцитарно-эндотелиальном взаимодействии (АЭВ)

The role of certain adipokines in adipocyte-endothelial interaction (AEI)

Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
			Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
	Основные функции	Механизм	Увеличение/уменьшение	
Адипонектин (ADN)	↓адгезия моноцитов ↑ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓апоптоз ↓окислительный стресс ↓воспаление ↓пироптоз ↑активность eNOS и продукция NO	ADN-AMPK-NO Адипонектин-AMPK-P13K-Akt-eNOS Адипонектин-Sphk1-S1P-Cox-2 Адипонектин-CRT/CD91-Cox-2-PGI2 Адипонектин-LOX-1	↑ (компенсация при формировании резистентности рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 [12]); ↓ (инсулинерезистентность – ↓ активации ядерных рецепторов PPAR – ↓ ADN; активация NF-кВ и STAT3; ↑ miR-27 и miR-221 – ↓ADN [13])	↑ тромборезистентности: регуляция экспрессии молекул адгезии (снижение рисков развития атеросклероза и тромбоза) [14, 15]
FGF21 (фактор роста фибробластов 21)	↓воспаление ↓окислительный стресс ↓адгезия моноцитов ↓апоптоз ↓пироптоз ↑активность eNOS и выработка NO ↓старение ↑чувствительность к ацетилхолин-индированной вазорелаксации	FGF21-PI3K-Akt-Fox3a FGF21-β-klotho-FGFR-CaMKK-AMPK FGF21-TET2-UQCRC1-ROS FGF21-FGFR1-Syk-NLRP3-ASC FGF21-Fas/FADD FGF21-NF-кВ FGF21-Sirt1	↑ при ожирении и сахарном диабете 2 типа как компенсаторная реакция на оксидативный стресс и воспаление; ↓ эффективности действия за счет понижения экспрессии рецептора β-klotho и нарушения передачи сигнала (механизм резистентности) [13]	↑ тромборезистентности: ↑эндотелий-зависимой вазодилатации через активацию eNOS; ↓воспаления и окислительного стресса; ↓апоптоза эндотелиальных клеток; ↓старения сосудов; ↓тромбоза за счет давления NLRP3-инфламмасомы [12,15]
C1q/TNF-зависимый белок 9 (CTRP9)	↓апоптоз ↑ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓воспаление ↓старение ↓окислительный стресс ↑активность eNOS и выработка NO	CTRP9-AMPK-HDAC7-p38 MAPK CTRP9-SIRT1-PGC1α-AMPK-ACC-NF-кВ CTRP9-PGC-1α-AMPK-eNOS CTRP9-AMPK-KLF4	↓ при ожирении, инсулинерезистентности и СД2 из-за активации NF-кВ и снижения экспрессии SIRT1/PGLC-1α; ↑ при физической активности и действии агонистов PPARγ	↑ тромборезистентности: ↑активности eNOS и биодоступности NO; ↓оксидативного стресса и воспаления в эндотелии; ↓апоптоза и сосудистого старения; ↑ангиогенеза и миграции эндотелиальных клеток [13]
Програнулин (PGRN)	↓адгезия моноцитов ↑активность eNOS и выработка NO ↓воспаление ↑вазорелаксация	PGRN-TNFR-NF-кВ PGRN-EphA2-Akt/NF-кВ PGRN-Akt-eNOS PGRN-EphA2/Sotrilin1-eNOS	↓ при ожирении и метаболическом синдроме за счет активации NF-кВ и провоспалительных цитокинов; ↑ в условиях нормального метаболизма или под действием противовоспалительных сигналов	↑ тромборезистентности: ↑вазорелаксации за счет активации eNOS; ↓ экспрессии молекул адгезии; ↓ воспалительной активации эндотелия; защитный эффект против эндотелиальной дисфункции и тромбоза [15]
Оментин	↑адгезия моноцитов ↓окислительный стресс ↓расширение сосудов ↓воспаление ↓тромбоз ↑апоптоз	Оментин-ERK-NF-кВ Оментин-AMPK-PPARδ-ROS Оментин-AMPK-PPARδ-Akt/eNOS-NO Оментин-AMPK-JNK	↓ при висцеральном ожирении и СД2 вследствие активации провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6) и снижения чувствительности к инсулину; ↑ под действием агонистов PPARγ и при нормализации массы тела	↑ тромборезистентности: ↓воспаления и окислительного стресса в эндотелии; ↑продукцию NO через активацию eNOS; ↓ тромбообразования и адгезии тромбоцитов; защита эндотелия от апоптоза и старения [15]

Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
			Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
	Основные функции	Механизм	Увеличение/уменьшение	
Васпин	↑eNOS ↓апоптоз ↓адгезия моноцитов ↓воспаление ↑вазодилатация	Васпин-STAT3 Васпин-PI3K-Akt Васпин-AMPK-NF-кB	↓ при висцеральном ожирении и метаболическом синдроме под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6); ↑ в условиях нормализации углеводного обмена и под действием агонистов PPAR γ	↑ тромборезистентности; ↑ активности eNOS и биодоступности NO; ↓ воспаления и оксидативного стресса в эндотелии; ↓ апоптоза эндотелиальных клеток; ↑ вазодилатации [14, 15]
Апелин	↓ артериальное давление; ↑ антиогенез и миграция эндотелиальных клеток; ↑ чувствительность к инсулину; ↑ эндотелий-зависимая вазодилатация; ↓ апоптоз и воспаление	Apelin-APJ-Akt/ eNOS-NO Apelin-APJ-AMPK Apelin-APJ-ERK1/2-MAPK	↓ при гипергликемии, оксидативном стрессе и хроническом воспалении; ↑ под действием физической нагрузки и агонистов PPAR- α	↑ тромборезистентности; ↑ эндотелий-зависимой вазорелаксации; ↓ ригидности сосудистой стенки; ↓ адгезии моноцитов и воспалительной активации эндотелия; защитный эффект против сосудистого старения и тромбоза [14]
Висфатин	↑ секреции инсулина через активацию β -клеток поджелудочной железы; участие в регуляции энергетического обмена; модуляция воспалительного ответа	Visfatin-Akt/eNOS-NO; Visfatin-NF-кB-ICAM-1/VCAM-1; Visfatin-MAPK-ERK1/2	↑ при висцеральном ожирении и сахарном диабете 2 типа за счет активации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и окислительного стресса; ↓ при нормализации массы тела и противовоспалительном воздействии	↓ тромборезистентности; ↑ экспрессии ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина; ↑ воспалительной активации эндотелия; ↑ риска атеросклероза и тромбоза [16]
Лептин	↑ дисбаланс между экспрессией eNOS и внутриклеточным уровнем L-аргинина ↑ окислительный стресс ↑ антиогенез ↑ адгезия моноцитов ↑ тромбоз ↑ воспаление	Лептин-JAK2-STAT3-ERK Лептин-p38MAPK-Akt-COX-2 Лептин-кавеолин-1-ERK-eNOS Лептин-Akt-eNOS Лептин-NF-кB	↑ (увеличение массы жировой ткани; ↑ SOCS3 – развитие лептинорезистентности – нарушение JAK/STAT пути – ↑ LPT; ↑ PPAR γ и C/EBP α – ↑ LPT; ↑ miR-200 и miR-143 – ↑ LPT [16–18])	↓ тромборезистентности; ↑ АФК; ↑ экспрессии молекул адгезии; ↑ агрегации тромбоцитов (усиление окислительного стресса повышает риск развития атеросклероза) [19, 20]
Чемерин	↑ пролиферация ↑ адгезия моноцитов ↓ апоптоз ↑ окислительный стресс ↓ eNOS ↑ антиогенез ↑ воспаление ↓ воспаление	Чемерин-Akt/eNOS-NO Чемерин-PI3K/Akt Чемерин-ROS Чемерин-MAPK (MEK-ERK1/2, p38MAPK) Чемерин-NF-кB	↑ (увеличение массы жировой ткани; ↑ активации PPAR γ и SREBP2 – ↑ чемерина [21])	↓ тромборезистентности; ↓ вазодилатации [14]; ↑ АФК – эндотелиальная дисфункция [22] (проявляющаяся, провоспалительное и действие на сосудистые клетки)
Резистин	↑ воспаление ↑ адгезия моноцитов ↑ окислительный стресс ↓ eNOS ↑ антиогенез	Резистин-VLA-4-VCAM-1 Резистин-MAPK(p38/JNK/ERK1/2) Резистин-NF-кB Резистин-SOCS3-STAT3-FKN-CX3CR1-MCP-1	↑ (увеличение массы жировой ткани [23]; хроническое воспаление при ожирении – активация NF-кB – ↑ резистина [23])	↓ тромборезистентности; ↑ проницаемости эндотелиальных клеток сосудов; ↑ АФК; ↑ экспрессии воспалительных цитокинов [23]

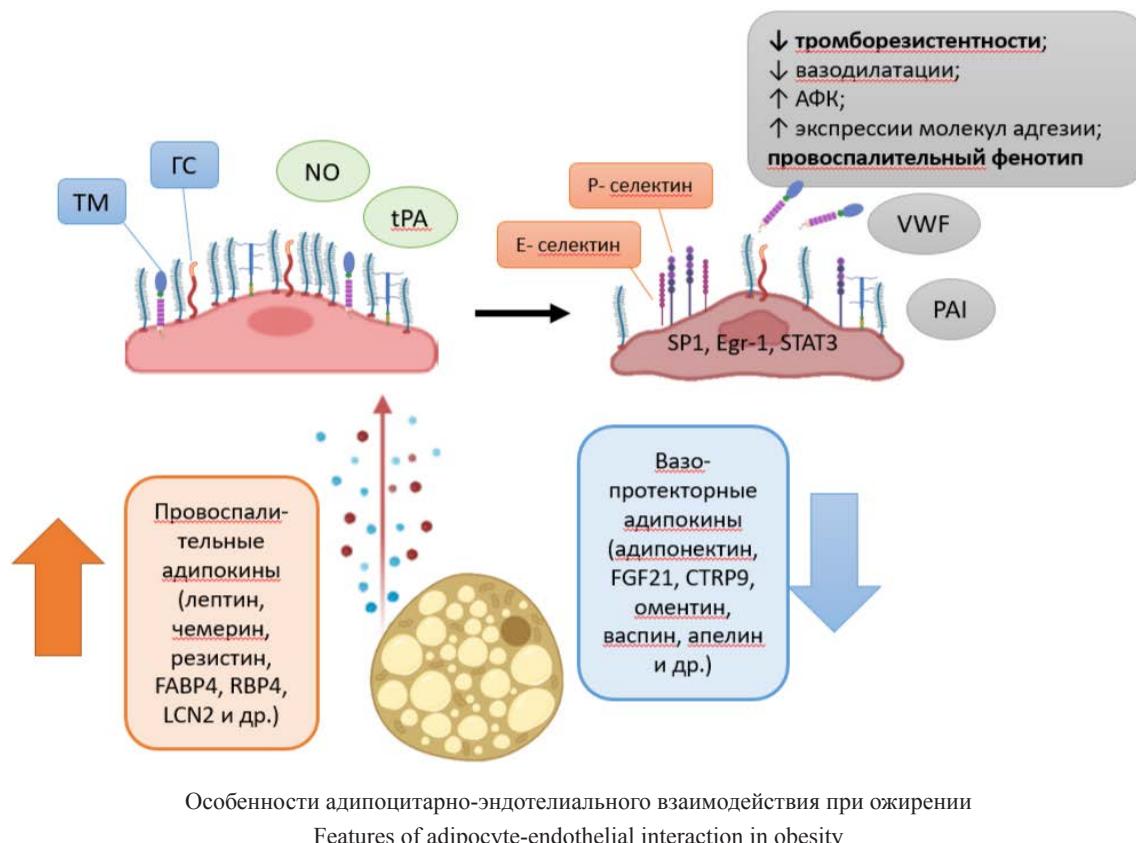
Окончание таблицы

End of table

Адипокин	Физиологическая роль	Сигнальные пути АЭВ	Патологическая роль при ожирении	
			Изменение выработки (механизм)	Сосудистые эффекты
	Основные функции	Механизм	Увеличение/уменьшение	
Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4)	↑ воспаление ↑ окислительный стресс ↓ ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток ↓ активность eNOS и выработка NO ↑ адгезия моноцитов	FABP4-SDF-1 FABP4-eNOS FABP4-IRS1-Akt-eNOS FABP4-ERK-JNK-STAT1 FABP4-SCF/c-kit	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ – ↑ FABP4; ↑ ЛПНП и конечных продуктов гликирования – ↑ FABP4 [24])	↓ тромборезистентности; ↑ активации молекул адгезии; ↓ вазодилатации [25]; ↑ транспорта жирных кислот внутрь клеток (прооксидантное и провоспалительное действие на эндотелий) [26]
Ретинол-связывающий белок 4 (RBP4)	↑ апоптоз ↓ выработка NO ↑ воспаление ↑ окислительный стресс	RBP4-P13K-AKT RBP4-ERK1/2 RBP4-TLR4-NF-кВ/ NADPH	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ – ↑ RBP4 [27]; инсулинорезистентность – ↓ GLUT 4 – ↑ RBP4 [28])	↓ тромборезистентности; ↑ инсулинрезистентности; ↑ экспрессии воспалительных цитокинов; ↑ митохондриальная дисфункция – оксидативный стресс [27]; ↑ активации поглощения холестерина макрофагами – ↑ образования пенистых клеток [29]
Липокалин-2 (LCN2)	↑ отключение eNOS ↑ окислительный стресс ↑ воспаление ↑ адгезия моноцитов	LCN2-PKB-eNOS LCN2-NF-кВ	↑ (увеличение числа адипоцитов; ↑ активации PPAR γ и C/EBP – ↑ LCN2; хроническое воспаление – ↑ активации NF-кВ и JNK – ↑ LCN2 [30])	↓ тромборезистентности; ↑ инсулинрезистентности [30]; ↓ вазодилатации; ↑ АФК [31]; ↑ экспрессии молекул адгезии; ↑ образования пенистых клеток; ↑ усиление воспалительного фенотипа [32]
Адипсин	↑ проницаемость ↑ воспаление	Активация системы комплемента (C3-конвертаза → C3a, C5a → воспаление, проницаемость сосудов)	↑ (увеличение количества жировой ткани – ↑ адипсина) ↓ (дисфункция островков Лангерганса [33])	↓ тромборезистентности; ↑ активации системы комплемента – ↑ воспаления; ↓ вазодилатации [33]; ↑ образование неоинтимы [34]; ↑ тромборезистентности; ↓ гиперпроницаемости эндотелиальных клеток; ↓ апоптоза; ↓ инсулинрезистентности [35]

взаимодействие с ApoB связывать, интерниализовать и деградировать атерогенные липопротеины, обогащенные липопротеинлипазой [44, 45]. Липопротеинлипаза расщепляет липопротеины и проявляет высокое сродство к гепарину, увеличение уровня которого в плазме приводит к повышению активности данного фермента [46]. Однако характерная для ожирения потеря гликокаликса и снижение сульфатирования ГС приводят к увеличению экспрессии хемокинов, росту числа макрофагов в бляшках и активизации трансформации пенистых клеток [47]. К числу факторов, способствующих разрушению гликокаликса, от-

носятся гепараназа, матриксные металлопротеиназы и активные формы кислорода (АФК) [48]. Гепараназа, расщепляющая ГС, выделяется различными клетками, включая макрофаги и подоциты, количество которых увеличивается в области атеросклеротических бляшек, усугубляет течение данной патологии при ожирении [49]. Существуют данные о том, что обработка клеток гепараназой приводит к снижению в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудистой стенки активности каналов KIR, ответственных за расширение сосудов, дополнительно повышает риски тромбообразования [23, 50].



При ожирении происходит не только повреждение структуры гликокаликса, а вместе с ним и ГС, но и изменение экспрессии последнего, что связано с различными механическими факторами и сигнальными путями. Активация воспалительных каскадов, таких как JNK и MAPK, часто ассоциируется с ожирением и может влиять на снижение синтеза ГС. Транскрипционные факторы, такие как Egr-1 и STAT3, могут модулировать экспрессию генов, связанных с ГС, воздействуя на уровни его продукции. Также экзосомы, содержащие специфические микро-RНК или белки, могут подавлять синтез ключевых белков, задействованных в синтезе и модификации ГС, что ведет к изменению его уровня в тканях [50]. Измененная экспрессия ГС при ожирении влияет на тромбогеморрагическое состояние организма. Снижение уровня ГС может нарушить антикоагулянтные функции, так как он взаимодействует с антитромбином III, усиливая его активность против факторов свертывания [51]. Это приводит к повышенной склонности к тромбообразованию и может увеличивать риск сердечно-сосудистых происшествий, таких как инфаркт или тромбоэмболия. Таким образом, изменение экспрессии ГС играет значительную роль в поддержании и нарушении гемостатического баланса при ожирении.

Тромбомодулин (ТМ) является интегральным мембранным гликопротеидом, который синтезируется эндотелием сосудов и служит специфическим рецептором для тромбина [52, 53]. Комплекс ТМ с тромбином инициирует активацию белка С, который представляет собой сериновую протеазу, зависящую от витамина К. Это взаимодействие приводит к образованию активированного протеина С (APC). APC, в свою очередь, осуществляет инактивацию факторов свертывания VIIa и Va, расщепляя

их в присутствии белка S, что ограничивает синтез тромбина. Данный комплекс не только препятствует конверсии фибриногена в фибрин, но и усиливает инактивацию тромбина через антитромбин III. Это действие предотвращает активацию тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток. Тем самым эти механизмы играют важнейшую роль в поддержании гемостаза, предотвращая чрезмерную коагуляцию и развитие воспалительных реакций [54].

Лектиноподобный домен ТМ также демонстрирует противовоспалительное действие, подавляя адгезию нейтрофилов к эндотелию через ингибирование активации киназы ERK 1/2 [55]. Эта киназа участвует в сигнальном пути активации нетоза – формы программируемой клеточной гибели нейтрофилов, которая сопровождается выбросом нитей ДНК из погибающих клеток. Подавление активности киназы уменьшает образование оксидазависимых активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, нетоз [56]. Кроме того, повышение уровня ТМ приводит к значительному снижению экспрессии TNF- α , IL-1 β , IL-6 и CD86, одновременно увеличивая уровень экспрессии генов, кодирующих маркеры макрофагов M2, такие как IL-10 и CD206. Это указывает на то, что ТМ способствует поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа M2 в воспалительной микросреде. Внутриклеточные митохондриальные АФК способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип M1, однако при повышении уровня ТМ в клетках наблюдается заметное снижение выработки АФК, которые находятся на поверхности эндотелиоцитов и практически не обнаруживаются в свободной форме в крови. Увеличение уровня растворимого ТМ в плазме, определяемое методом иммуноферментного анализа,

служит маркером эндотелиальной дисфункции. Исследования показали значительное увеличение уровня растворимого ТМ у лиц с ожирением [57], что указывает на ослабление противовоспалительных и антикоагулянтных функций эндотелия и может способствовать усилению нетоза, что, в свою очередь, приводит к тромбозу.

Транскрипционные факторы, такие как SP1 и Egr-1, также участвуют в регулировании уровня экспрессии тромбомодулина, влияя на транскрипцию соответствующих генов. Некоторые миРНК могут связываться с мРНК тромбомодулина, что приводит к его деградации и снижению экспрессии на клеточной поверхности [58]. Экзосомы могут переносить сигнальные молекулы или генетический материал, которые модулируют экспрессию тромбомодулина в эндотелиальных клетках. Изменение экспрессии тромбомодулина при ожирении приводит к снижению тромборезистентности эндотелия [59, 60]. Пониженная экспрессия тромбомодулина нарушает его способность активировать протеин С, снижает антикоагулянтную активность и способствует гиперкоагуляции. Это увеличивает риск тромбозов и связанных с ними осложнений.

Фактор фон Виллебранда (VWF) представляет собой мультимерный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, который накапливается в эндотелиальных тельцах Вейбеля–Паладе и α-гранулах тромбоцитов [61]. Его функции можно разделить на две основные категории. Во-первых, VWF играет ключевую роль в первичном гемостазе, служа посредником во взаимодействии между сосудистой стенкой и тромбоцитами во время их адгезии и агрегации [62]. Во-вторых, он участвует во вторичном гемостазе, связываясь с фактором VIII, стабилизирует этот коагулянт и направляет его к месту повреждения сосуда [36, 63]. Кроме того, фактор фон Виллебранда, вырабатываемый эндотелием, активно участвует в привлечении клеток крови при тромбообразовании в глубоких венах [64].

Недавние исследования показали, что фактор XIII вместе с ним играет важную роль в удержании эритроцитов в венозных тромбах и также участвует в процессе дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты, что может существенно влиять на развитие ожирения. Различные компоненты системы комплемента, такие как C3a и C5a, известны своим влиянием на функционирование жировых клеток и развитие ожирения. Комплемент способен вызывать повреждение эндотелия, и недавние исследования описали мобилизацию телец Вейбеля–Паладе как часть защитной реакции эндотелиальных клеток. Таким образом, комплемент-зависимое высвобождение фактора фон Виллебранда из эндотелия может быть связано с развитием тромбозов при ожирении [47, 64]. Установлено, что при ожирении в адипоцитах снижается уровень миРНК-30, которая в нормальных условиях ингибирует экспрессию гена NFAT5. Снижение уровня данной молекулы приводит к активации NFAT5, который, в свою очередь, усиливает синтез фактора фон Виллебранда в эндотелиальных клетках [64]. Значительное увеличение

концентрации VWF отмечается у пациентов с метаболическим синдромом, что может служить индикатором повышенного риска тромбообразования [64].

Молекулы межклеточной адгезии представляют собой гликопротеины, экспрессируемые на поверхности клеток, и играют критическую роль в регуляции клеточных взаимодействий, а также во взаимодействиях клеток с межклеточным матриксом. Данные молекулы представлены селектинами, иммуноглобулинами, интегринами, кадгеринами и рецепторами хоминга. В частности, Е- и Р-селектины являются ключевыми молекулами клеточной адгезии, которые участвуют в адгезии и миграции лейкоцитов к эндотелию сосудистых стенок. В норме они регулируют воспалительные процессы и поддерживают гомеостаз сосудов. Е-селектин экспрессируется на поверхности активированных эндотелиальных клеток, в то время как Р-селектин обнаруживается как на тромбоцитах, так и на эндотелиальных клетках. Изменения в уровнях экспрессии Е- и Р-селектинов при ожирении имеют значительную корреляцию с хроническим воспалением, что является характерной особенностью избыточной массы тела [49, 64]. При ожирении экспрессия молекул адгезии часто повышена из-за увеличенной активности воспалительных маркеров и цитокинов, таких как TNF-α и IL-6. Цитокины активируют внутриклеточные сигнальные пути, включая NF-κB, что на транскрипционном уровне приводит к увеличению синтеза Е- и Р-селектинов. МиРНК-146а и миРНК-181b способны ингибировать данный сигнальный путь, и как следствие, снижать экспрессию селектинов [64]. Кроме того, миРНК регулируют экспрессию селектинов и на посттранскрипционном уровне. Например, миРНК-31 непосредственно связывается с мРНК Е-селектина, подавляя его трансляцию [50, 65].

ICAM-1 и VCAM-1, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов, также играют важную роль во взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками как в острых, так и в хронических заболеваниях [65]. При протеолитическом расщеплении данных молекул образуются растворимые формы, являющиеся маркерами активации эндотелиальных клеток [66]. Исследования показывают, что у пациентов с ожирением уровень VCAM-1 значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела, и он также подвержен влиянию IL-6 и TNF-α [66]. Полиморфизм гена VCAM-1 характерен для ожирения [67], а также ассоциирован с повышенным риском тромбоэмболии легочной артерии [68]. Вышеперечисленные молекулы при ожирении приводят к повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию, что способствует развитию воспалительных процессов и провоцирует эндотелиальную провоспалительную активацию. Это, в свою очередь, увеличивает риск тромбообразования из-за нарушения нормального кровотока и активации коагуляции. Активация тромбоцитов и повышение агрегации еще более утяжеляют состояние сосудов, что повышает вероятность сосудистых осложнений [69].

Активаторы и ингибиторы активаторов плазминогена. Фибринолиз представляет собой процесс,

в ходе которого сгустки крови подвергаются ферментативному расщеплению. Активация механизма фибринолиза осуществляется через несколько ключевых факторов: тканевой активатор плазминогена (t-PA), активирующийся в присутствии фибрина, и урокиназный активатор плазминогена (u-PA), который связывается с определенными рецепторами и инициирует активацию плазминогена [70]. В данном контексте фибрин выполняет две важнейшие функции: он способствует синтезу t-PA и служит основным субстратом для действия плазмина. Существуют три различных ингибитора фибринолитической системы, которые по-разному регулируют эти два этапа: ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), α₂-антiplазмин и ингибитор активируемого тромбином фибринолиза (TAFI) [71].

Эндотелиальные клетки выделяют t-PA и обладают рецепторами для него самого и плазминогена, что способствует локальной активации фибринолиза. Отмечается, что t-PA демонстрирует тесную взаимосвязь с рядом показателей, ассоциированных с метаболическим синдромом, включая окружность талии, индекс массы тела, а также уровень холестерина [72]. Интересно отметить, что у пациентов с ожирением наблюдается значительное увеличение уровней обоих плазменных белков, при этом ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) демонстрирует преобладающее влияние [73]. Согласно современным исследованиям, секреция PAI-1 жировой тканью у лиц с избыточной массой тела оказывается в несколько раз выше по сравнению с таковой у здоровых индивидов, не страдающих от данной патологии [74], что указывает на смещение баланса в сторону тромбообразования. PAI-1 является острофазным белком, образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, а также в неактивной форме может высвобождаться из тромбоцитов. Его уровень демонстрирует положительную корреляцию с концентрацией триглицеридов и степенью гипоксии клеток, особенно выраженную у людей с ожирением [75].

Заключение

Ожирение следует рассматривать не только как метаболическое расстройство, но и как многофакторную сосудистую патологию, сопровождающуюся стойкой эндотелиальной дисфункцией и смещением гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, инсулинорезистентность и оксидативный стресс формируют неблагоприятный адипокиновый профиль с редукцией вазопротективных медиаторов (адипонектин, CTRP9, оментин, васпин и др.) и относительным преобладанием проатеротромботических факторов (лептин, чемерин, резистин, FABP4, RBP4, LCN2 и др.). Утрата интегритета гликокаликса, снижение экспрессии/функции тромбомодулина, повышение уровня фактора фон Виллебранда и молекул межклеточной адгезии (E-/P-селектины, ICAM-1, VCAM-1), а также дисбаланс системы фибринолиза с гиперэкспрессией PAI-1 и ростом D-димера интегрально приводят к снижению тромборезистентности сосудистой стенки и повышению тромботического риска.

Комплекс выявленных механизмов объясняет тесную ассоциацию ожирения с сердечно-сосудистыми событиями – артериальными и венозными тромбозами, острым коронарным синдромом и инсультом. Концептуально значимым является понимание того, что ключевые патогенетические звенья – адипоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, нарушение эндотелиальной продукции NO, деградация гликокаликса и дисрегуляция коагуляционно-фибринолитической оси – представляют собой взаимосвязанные мишени для профилактического и терапевтического вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. *Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association*. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
2. Kajikawa M, Higashi Y. *Obesity and Endothelial Function*. Biomedicines. 2022;10(7):1745. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071745>.
3. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). Clinical Laboratory Diagnostics. 2019;64(1):34-41. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>.
4. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатрия. 2013. № 1. С. 22–27. [Babichev AV. Role of endothelium in hemostasis mechanisms. Pediatriya. 2013;(1):22-27. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/ped41122-127>.
5. Ибрагимова Э., Гарифуллина Л. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных осложнений при абдоминальном ожирении у детей (литературный обзор) // Международный журнал научной педиатрии. 2024. Т. 3, № 8. С. 710–718. [Ibragimova E, Garifulina L. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular complications in children with abdominal obesity (literature review). International Journal of Scientific Pediatrics. 2024;3(8):710-718. (In Russ.).] <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-8-710-718>.
6. Li M, Qian M, Kyler K, Xu J. *Adipose Tissue-Endothelial Cell Interactions in Obesity-Induced Endothelial Dysfunction*. Front Cardiovasc Med. 2021;8:681581. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.681581>.
7. Chaurasiya V, Nidhina Haridas PA, Olkkonen VM. *Adipocyte-endothelial cell interplay in adipose tissue physiology*. Biochem Pharmacol. 2024;222:116081. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116081>.
8. Sabaratnam R, Svenningsen P. *Adipocyte-Endothelium Crosstalk in Obesity*. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:681290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681290>.

9. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:489-538. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_17.
10. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990-4000. <https://doi.org/10.1172/JCI129187>.
11. Engin AB. Message Transmission Between Adipocyte and Macrophage in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:273-295. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_9.
12. Engin A. Adiponectin Resistance in Obesity: Adiponectin Leptin/Insulin Interaction. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:431-462. https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_15.
13. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab.* 2019;1(3):334-339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>.
14. Chen HT, Tsou HK, Chen JC, et al. Adiponectin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes monocyte adhesion in human synovial fibroblasts. *PLoS One.* 2014;9(3):e92741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092741>.
15. Li Y, Onodera T, Scherer PE. Adiponectin. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(7):674-675. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.05.004>.
16. Huby AC, Otvos L Jr, Belin de Chantemèle EJ. Leptin Induces Hypertension and Endothelial Dysfunction via Aldosterone-Dependent Mechanisms in Obese Female Mice. *Hypertension.* 2016;67(5):1020-1028. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642>.
17. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.
18. Mellott E, Faulkner JL. Mechanisms of leptin-induced endothelial dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(2):118-123. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000867>.
19. Ayed K, Nabi L, Akrout R, Mrizak H, et al. Obesity and cancer: focus on leptin. *Mol Biol Rep.* 2023;50(7):6177-6189. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08525-y>.
20. Faulkner JL, Kennard S, Huby AC, et al. Progesterone Predisposes Females to Obesity-Associated Leptin-Mediated Endothelial Dysfunction via Upregulating Endothelial MR (Mineralocorticoid Receptor) Expression. *Hypertension.* 2019;74(3):678-686. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12802>.
21. Tan L, Lu X, Danser AHJ, Verdonk K. The Role of Chemerin in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Literature Review of Its Physiology and Pathology from a Nutritional Perspective. *Nutrients.* 2023;15(13):2878. <https://doi.org/10.3390/nu15132878>.
22. Landgraf K, Friebel D, Ullrich T, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E556-64. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2937>.
23. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004;1(2):e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010045>.
24. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 3):23-33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17067>.
25. Aragonès G, Saavedra P, Heras M, et al. Fatty acid-binding protein 4 impairs the insulin-dependent nitric oxide pathway in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-72>.
26. Martínez-Micaelo N, Rodríguez-Calvo R, Guaita-Esteruelas S, et al. Extracellular FABP4 uptake by endothelial cells is dependent on cytokeratin 1 expression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(3):234-244. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2018.11.011>.
27. Flores-Cortez YA, Barragán-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, et al. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26(1):244. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12760>.
28. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005;436(7049):356-362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>.
29. Liu Y, Zhong Y, Chen H, et al. Retinol-Binding Protein-Dependent Cholesterol Uptake Regulates Macrophage Foam Cell Formation and Promotes Atherosclerosis. *Circulation.* 2017;135(14):1339-1354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024503>.
30. Yan QW, Yang Q, Mody N, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(10):2533-2540. <https://doi.org/10.2337/db07-0007>.
31. Liu JT, Song E, Xu A, et al. Lipocalin-2 deficiency prevents endothelial dysfunction associated with dietary obesity: role of cytochrome P450 2C inhibition. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):520-531. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01587.x>.
32. Shibata K, Sato K, Shirai R, et al. Lipocalin-2 exerts pro-atherosclerotic effects as evidenced by *in vitro* and *in vivo* experiments. *Heart Vessels.* 2020;35(7):1012-1024. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01556-6>.
33. Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science.* 1989;244(4911):1483-1487. <https://doi.org/10.1126/science.2734615>.
34. Dare A, Chen SY. Adipsin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2024;154:107270. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107270>.
35. Zhang X, Duan Y, Zhang X, et al. Adipsin alleviates cardiac microvascular injury in diabetic cardiomyopathy through Csk-dependent signaling mechanism. *BMC Med.* 2023;21(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02887-7>.
36. Milusev A, Despont A, Shaw J, et al. Inflammatory stimuli induce shedding of heparan sulfate from arterial but not venous porcine endothelial cells leading to differential proinflammatory and procoagulant responses. *Sci Rep.* 2023;13(1):4483. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31396-z>.
37. Dogné S, Flamion B, Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-1439. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310839>.
38. Бицадзе В. О., Стуханчук Е. В., Хизроева Д. Х., и др. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоонкологические свойства гепаринов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 3. С. 1-8. [Bicadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva DKh, et al. Anticoagulant, anti-inflammatory, antiviral and antitumor properties of heparins. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;(3):1-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-3-1-8>.
39. Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:897087. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897087>.
40. Лесная А. С., Даренская М. А., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43, № 6. С. 24-33.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- [Lesnaya AS, Darenkaya MA, Semenova NV, Kolesnikova LI. New aspect of metabolic disorders in obesity: carbonyl stress. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(6):24-33. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230603>.
41. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol.* 2022;12(4):3781-3811. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210029>.
42. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Crit Care.* 2022;26(1):273. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>.
43. Mortazavi CM, Hoyt JM, Patel A, Chignalia AZ. The glycocalyx and calcium dynamics in endothelial cells. *Curr Top Membr.* 2023;91:21-41. <https://doi.org/10.1016/bstm.2023.02.002>.
44. Fuki IV, Iozzo RV, Williams KJ. Perlecan heparan sulfate proteoglycan: a novel receptor that mediates a distinct pathway for ligand catabolism. *J Biol Chem.* 2000;275(33):25742-25750. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909173199>.
45. Fuki IV, Kuhn KM, Lomazov IR, et al. The syndecan family of proteoglycans. Novel receptors mediating internalization of atherogenic lipoproteins in vitro. *J Clin Invest.* 1997;100(6):1611-1622. <https://doi.org/10.1172/JCI119685>.
46. Gómez Toledo A, Sorrentino JT, et al. A Systems View of the Heparan Sulfate Interactome. *J Histochem Cytochem.* 2021;69(2):105-119. <https://doi.org/10.1369/0022155420988661>.
47. Gordts PLSM, Foley EM, Lawrence R, et al. Reducing macrophage proteoglycan sulfation increases atherosclerosis and obesity through enhanced type I interferon signaling. *Cell Metab.* 2014;20(5):813-826. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.016>.
48. Li Y, Wang M, Hong S. Live-Cell Glycocalyx Engineering. *Chembiochem.* 2023;24(6):e202200707. <https://doi.org/10.1002/cbic.202200707>.
49. Dogné S, Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am J Pathol.* 2020;190(4):768-780. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.016>.
50. Climent B, Simonsen U, Rivera L. Effects of obesity on vascular potassium channels. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(3):438-52. <https://doi.org/10.2174/1570161112666140423221622>.
51. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
52. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care.* 2015;3(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0050-7>.
53. Лебедев С. В. Влияние ожирения на эндотелий и гемостаз // Журнал клинической медицины. 2021. № 5. С. 100–107. [Lebedev SV. Influence of obesity on endothelium and hemostasis. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;(5):100-107. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-5-100-107>.
54. Воробьев Н. В. Участие митоген-активируемых протеинкиназ p38 и ERK1/2, а также протеинкиназы B Akt1/2 в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2023. № 4. С. 2. [Vorobyeva NV. Involvement of mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2, as well as protein kinase B Akt1/2 in the formation of neutrophil extracellular traps. *Moscow University Bulletin. Series 16. Biology.* 2023;(4):2. (In Russ.).] <https://doi.org/10.55959/msu0137-0952-16-78-4-2>.
55. Urban M, Wojtkielewicz K, Głowińska B, Peczyńska J. Rozpuszczalna trombomodulina – marker uszkodzenia śródłonka u dzieci i młodzieży z otyłością prostą. [Soluble thrombomodulin – a molecular marker of endothelial cell injury in children and adolescents with obesity. *Endokrynl Diabetol Chor Przemiany Materii Wiek. Rozw.* 2005;11(2):73-7. (In Polish).]
56. Giri H, Cai X, Panicker SR, et al. Thrombomodulin Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1851. <https://doi.org/10.3390/ijms20081851>.
57. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477-1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>.
58. Michels A, Dwyer CN, Mewburn J, et al. Factor Is a Critical Mediator of Deep Vein Thrombosis in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(12):2860-2874. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314690>.
59. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотельная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4-15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional Circulation and Microcirculation.* 2017;16(1):4-15. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>.
60. Atiq F, O'Donnell JS. Novel functions for von Willebrand factor. *Blood.* 2024;144(12):1247-1256. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021915>.
61. Dargaud Y, Leuci A, Ruiz AR, Lacroix-Desmazes S. Efanesoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. *Haematologica.* 2024;109(8):2436-2444. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284498>.
62. Campos J, Brill A. von Willebrand Factor: A Loyal Ally of Venous Thrombosis in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(12):2809-2811. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315380>.
63. Ragab A, Abousamra NK, Higazy A, Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome. *Lab Hematol.* 2008;14(1):1-6. <https://doi.org/10.1532/LH96.07017>.
64. Sladek V, Šmak P, Tvaroška I. How E-, L-, and P-Selectins Bind to sLe(x) and PSGL-1: A Quantification of Critical Residue Interactions. *J Chem Inf Model.* 2023;63(17):5604-5618. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00704>.
65. Zhong L, Huot J, Simard MJ. p38 activation induces production of miR-146a and miR-31 to repress E-selectin expression and inhibit transendothelial migration of colon cancer cells. *Sci Rep.* 2018;8:2334. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20837-9>.
66. Panagiotidou S, Anastasiou M, Alcaide P, Perrin MA. Trypanosoma cruzi Exploits E- and P-Selectins To Migrate Across Endothelial Cells and Extracellular Matrix Proteins. *Infect Immun.* 2021;89(10):e0017821. <https://doi.org/10.1128/IAI.00178-21>.
67. Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta.* 2023;548:117487. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487>.
68. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии // ТМЖ. 2018. Т. 2, № 72. С. 21–25. [Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *TMJ.* 2018;2(72):21-25. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-2-21-25>.
69. Martinelli I, Tomassoni D, Moruzzi M, et al. Cardiovascular Changes Related to Metabolic Syndrome: Evidence in Obese Zucker Rats. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2035. <https://doi.org/10.3390/ijms21062035>.

70. Yu GI, Jun SE, Shin DH. Associations of VCAM-1 gene polymorphisms with obesity and inflammation markers. *Inflamm Res.* 2017;66(3):217-225. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1006-2>.

71. Wei J, Lin J. Relationship of Polymorphism of Adhesion Molecules VCAM-1 and ICAM-1 with Preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(1):79-84.

72. Singh R, Gautam P, Sharma C, Osmolovskiy A. Fibrin and Fibrinolytic Enzyme Cascade in Thrombosis: Unravelling the Role. *Life (Basel).* 2023;13(11):2196. <https://doi.org/10.3390/life13112196>.

73. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, et al. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets.* 2019;20(16):1695-1701. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190715102510>.

74. Zheng Z, Nakamura K, Gershbaum S, et al. Interacting hepatic PAI-1/tPA gene regulatory pathways influence impaired fibrinolysis severity in obesity. *J Clin Invest.* 2020;130(8):4348-4359. <https://doi.org/10.1172/JCI135919>.

75. Sanchez C, Miller K, Raj R, et al. The Associations Between Obesity and Deep Vein Thrombosis in Patients With Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Cureus.* 2024;16(8):e66731. <https://doi.org/10.7759/cureus.66731>.

Информация об авторах

Герасименко Анастасия Алексеевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: anastasiagerasimenko@list.ru, ORCID: 0009-0006-4891-8146.

Петрушкина Юлия Николаевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: petrushkinajul@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9776-595X.

Рыжков Артем Владимирович – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: artyom3690@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5350-1744.

Полозова Александра Ивановна – лаборант кафедры нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: sashapolozova02@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-3029-791X.

Дергачева Екатерина Сергеевна – студент Медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: kate.smith.zen@gmail.com, ORCID: 0009-0003-1130-0033.

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Authors information

Gerasimenko Anastasia A. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: anastasiagerasimenco@list.ru, ORCID: 0009-0006-4891-8146.

Petrushkina Yulia N. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: petrushkinajul@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9776-595X.

Ryzhov Artem V. – Assistant, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: artyom3690@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5350-1744.

Polozova Alexandra I. – Laboratory Assistant, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: sashapolozova02@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-3029-791X.

Dergacheva Ekaterina S. – Medical Institute student, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: kate.smith.zen@gmail.com, ORCID: 0009-0003-1130-0033.

Vlasova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.