

УДК 616.12-018.74-008.1-06:616-056.52  
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-53-59

Е. Н. СМОРНОВА<sup>1</sup>, Е. А. ЛОРАН<sup>1</sup>, С. Г. ШУЛЬКИНА<sup>1</sup>,  
С. Ю. ПОДТАЕВ<sup>2</sup>

## Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и метаболических проявлений ожирения

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия  
614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт механики сплошных сред» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия  
614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 1  
e-mail: elenasm2001@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.20; принята к печати 21.02.20

### Резюме

**Введение.** За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50 % среди взрослых и детей. Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патология многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. *Целью* исследования было сравнение функционального состояния эндотелия при различных вариантах осложненного ожирения (ОО). *Материалы и методы.* В исследование были включены 66 человек с ОО, средний возраст которых составил 47,3±9,9 года, из этой группы было сформировано 3 группы в зависимости от осложненного ожирения (дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе). Для оценки функционального состояния эндотелия использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении конечности, в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции определялись эндотелин-1 (ЭТ-1), альбуминурия (АУ) и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). *Результаты.* Уровни VEGF, ЭТ-1 и АУ в группах с ОО достоверно не различались, однако были достоверно выше, чем в группе сравнения. Результаты холдовой пробы выявили отсутствие восстановления амплитуд колебаний кожной температуры в равной степени во всех группах с ОО по сравнению с группой контроля (индексы постхолдовой вазодилатации (IPV) в 1-й группе – 0,45 (0,38–0,69), во 2-й группе – 0,59 (0,41–0,83), в 3-й группе – 0,66 (0,53–0,79), в группе сравнения – 0,91 (0,86–1,06),  $p < 0,05$ ). Получены корреляции между биохимическими и инструментальными маркерами дисфункции эндотелия и показателями инсулинорезистентности: ЭТ-1 коррелировал с инсулином ( $r=0,49$ ;  $p=0,02$ ), индексом НОМА ( $r=0,55$ ;  $p=0,01$ ); значение АУ коррелировало с гликемией ( $r=0,70$ ;  $p=0,02$ ); индекс вазоконстрикции IVC коррелировал с индексом НОМА-IR ( $r=0,62$ ;  $p=0,05$ ); индекс IPV-1 уменьшался с увеличением VEGF ( $r=-0,86$ ;  $p=0,002$ ) и НОМА-IR ( $r=-0,86$ ;  $p=0,002$ ). Индекс IPV-2 обратно коррелировал с уровнем постпрандиальной гликемии:  $r=-0,87$ ; ( $p=0,05$ ), систолическим АД ( $r=-0,55$ ;  $p=0,04$ ), ОТ ( $r=-0,57$ ;  $p=0,04$ ) и ЭТ-1 ( $r=-0,58$ ;  $p=0,04$ ). *Вывод.* Единая основа выявленных нарушений при ОО позволяет сделать вывод о комплексном влиянии факторов инсулинорезистентности – гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии, что затрудняет выявление ведущего фактора в формировании эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** осложненное ожирение, эндотелиальная дисфункция, вейвлет-анализ колебаний кожной температуры

**Для цитирования:** Смирнова Е. Н., Лоран Е. А., Шулькина С. Г., Подтаев С. Ю. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и метаболических проявлений ожирения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):53–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-53-59.

UDC 616.12-018.74-008.1-06:616-056.52  
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-53-59

E. N. SMIRNOVA<sup>1</sup>, E. A. LORAN<sup>1</sup>, S. G. SHULKINA<sup>1</sup>,  
S. Yu. PODTAEV<sup>2</sup>

## The relationship of endothelial dysfunction and metabolic manifestations of obesity

<sup>1</sup> Perm State Medical University, Perm, Russia  
26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614000

<sup>2</sup> Institute of Continuous Media Mechanics, Russian Academy of Sciences Ural Branch, Perm, Russia  
1 Korolyov str., Perm, Russia, 614013  
e-mail: elenasm2001@mail.ru

Received 13.01.19; accepted 21.02.20

### Summary

**Introduction.** Over the past three decades, the prevalence of overweight and obesity in the world has grown by almost 30–50% among adults and children. A number of metabolic and hemodynamic disorders, as well as the pathology of many organs and

systems are often associated with obesity. *The aim* of our study was to compare the functional state of the endothelium in various variants of complicated obesity (CO). *Materials and methods.* The study included 66 people with CO whose average age was  $47.3 \pm 9.9$  years, from this group 3 groups were formed depending on the complications of obesity (dyslipidemia, hypertension and impaired glucose tolerance). To assess the functional state of endothelium, we used the method of wavelet analysis of skin temperature fluctuations during cooling of the limb; endothelin-1 (ET-1), albuminuria (AC), and vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined as markers of endothelial dysfunction. *Results.* The levels of VEGF, ET-1 and AC in the groups with CO did not differ significantly, however, they were significantly higher than in the comparison group. The results of the cold test revealed the absence of restoration of the amplitudes of fluctuations in skin temperature equally in all groups with CO compared with the control group (post-cold vasodilation indices (IPV) in group 1 – 0.45 (0.38–0.69, in group 2 – 0.59 (0.41–0.83), in group 3 – 0.66 (0.53–0.79), in the Control group – 0.91 (0.86–1.06),  $p < 0.05$ ). Correlations between biochemical and instrumental markers of endothelial dysfunction and insulin resistance indices were obtained: ET-1 correlated with insulin ( $r=0.49$ ;  $p=0.02$ ), HOMA index ( $r=0.55$ ;  $p=0.01$ ); AU value correlated with glycemia ( $r=0.70$ ;  $p=0.02$ ); The IVC vasoconstriction index correlated with the HOMA-IR index ( $r=0.62$ ;  $p=0.05$ ); The IPV-1 index decreased with increasing VEGF ( $r=-0.86$ ;  $p=0.002$ ) and HOMA-IR ( $r=-0.86$ ;  $p=0.002$ ). The IPV-2 index inversely correlated with the level of postprandial glycemia ( $r=-0.87$ ;  $p=0.05$ ), systolic blood pressure ( $r=-0.55$ ;  $p=0.04$ ), OT ( $r=-0.57$ ;  $p=0.04$ ) and ET-1 ( $r=-0.58$ ;  $p=0.04$ ). *Conclusion.* The unified basis of the revealed disorders in CO allows us to conclude that the factors of insulin resistance are complex: hyperglycemia, dyslipidemia, and arterial hypertension, which makes it difficult to identify the leading factor in the formation of endothelial dysfunction.

**Keywords:** endothelial dysfunction, wavelet analysis of skin temperature oscillations, complicated obesity

**For citation:** Smirnova E. N., Loran E. A., Shulkina S. Yu., Podtaev S. G. The relationship of endothelial dysfunction and metabolic manifestations of obesity. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(1):53–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-53-59.

## Введение

На сегодняшний день ожирение является одной из наиважнейших медико-социальных проблем в мире в связи с его продолжающимся ростом и существенными затратами на лечение его осложнений. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50 % среди взрослых и детей [1, 2]. Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патология многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57 % всех случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, 17–23 % случаев ишемической болезни сердца, 17 % – артериальной гипертензии, 30 % – желчнокаменной болезни, 14 % – остеоартрита, 11 % – злокачественных новообразований [3, 4].

В настоящее время активно обсуждается целесообразность выделения пациентов с «метаболически здоровым ожирением» (МЗО) и осложненным ожирением (ОО). Результаты ряда крупных эпидемиологических исследований показали, что не у всех лиц с ожирением имеются выраженные метаболические нарушения [5–7]. Так, в 10–40 % случаев имеют место нормальные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления (АД). В то же время у 10–27 % лиц с нормальной массой тела выявляются инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия. Другие исследования доказали, что риски развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний связаны не столько с объемом жировой массы, сколько с ее гормонально-метаболической активностью [5, 8].

В ряде работ показано наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД) при ОО за счет гиперинсулинемии и ИР. Однако мнения о значении ИР в развитии ЭД неоднозначны. Одни авторы считают, что эндотелиальная дисфункция способствует развитию инсулинорезистентности, другие говорят о повреждающем действии эндотелия такими факторами инсулинорезистентности, как гипергликемия, гиперлипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [9, 10]. Однако вопрос,

какой из этих факторов вносит решающий вклад в этом случае в развитие ЭД, остается дискуссионным.

**Целью** исследования было сравнение функционального состояния эндотелия при различных вариантах осложненного ожирения.

## Материалы и методы исследования

В исследование были включены 66 человек, средний возраст которых составил  $47,3 \pm 9,9$  года. Критериями включения в исследование служили индекс массы тела (ИМТ) более  $30 \text{ кг/м}^2$  и окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, наличие критериев осложненного ожирения – артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и гипергликемии в рамках нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Все пациенты ранее не получали антигипертензивную терапию и статины. В качестве группы сравнения были взяты 18 здоровых добровольцев без ожирения и метаболических нарушений (в возрасте  $45,3 \pm 2,3$  года). Из основной когорты пациентов с ожирением было сформировано 3 группы в зависимости от осложнений. Группу 1 (гипергликемическую) составили 16 пациентов с НТГ и дислипидемией, но с нормальным уровнем АД. Группа 2 (гипертоническая) состояла из 23 человек с АГ, дислипидемией, но нормогликемией. Группу 3 (метаболический синдром) составили 27 пациентов с АГ, гипергликемией и дислипидемией.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России. Всем пациентам проводилось общеклиническое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, билирубина определяли стандартными биохимическими методами. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост ( $\text{м}^2$ ).

Уровень инсулина определяли методом ИФА ELISA Monobind Inc (Германия), рассчитывался индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR =  $10 \times G0 / 22,5$  ( $10$  – концентрация глюкозы  $G0$  – концентрация инсулина).

## Характеристика групп (M±σ)

Table 1

## Characteristics of groups (M±σ)

Параметр	Группа			P
	1-я (n=16)	2-я (n=23)	3-я (n=27)	
Возраст, лет	52,4±8,2	44,8±10,7	46,4±9,3	p <sub>1-2</sub> =0,01; p <sub>1-3</sub> =0,03; p <sub>2-3</sub> =0,67
ОТ, см	96,3±7,7	112,9±12,2	114,0±14,3	p <sub>1-2</sub> =0,00; p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-3</sub> =0,65
ОТ/ОБ	0,87±0,07	0,96±0,09	0,97±0,09	p <sub>1-2</sub> =0,003; p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-3</sub> =0,68
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,2±4,6	36,1±4,2	36,7 ±5,6	p <sub>1-2</sub> =0,01; p <sub>1-3</sub> =0,006; p <sub>2-3</sub> =0,9
АДс, мм рт. ст.	127,6±8,2	150,9±12,8	149,2±14,1	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-3</sub> =0,95
АДд, мм рт. ст.	84,8±5,9	93,0±21,5	95,5±9,5	p <sub>1-2</sub> =0,000; p <sub>1-3</sub> =0,000; p <sub>2-3</sub> =0,31
ХС, ммоль/л	5,6±0,7	5,9±1,1	5,7±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,3; p <sub>1-3</sub> =0,7; p <sub>2-3</sub> =0,58
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,8	3,8±0,9	3,6±0,94	p <sub>1-2</sub> =0,8; p <sub>1-3</sub> =0,9; p <sub>2-3</sub> =0,71
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,1±0,3	1,3±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,1; p <sub>1-3</sub> =0,8; p <sub>2-3</sub> =0,05
ТГ, ммоль/л	1,5±0,7	2,2±1,3	2,2±2,2	p <sub>1-2</sub> =0,08; p <sub>1-3</sub> =0,3; p <sub>2-3</sub> =0,46
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,8±0,2	5,0±0,6	6,4±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,002; p <sub>1-3</sub> =0,06; p <sub>2-3</sub> =0,000
НВА1с, %	5,8±0,4	5,6±0,2	6,0±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,2; p <sub>1-3</sub> =0,3; p <sub>2-3</sub> =0,04
НОМА-IR	2,7±1,4	4,5±2,1	5,3±3,4	p <sub>1-2</sub> =0,01; p <sub>1-3</sub> =0,07; p <sub>2-3</sub> =0,64

Микроальбумин в моче определяли методом ИФА с использованием реагентов *ORGENTEC* (Германия). Для исследования уровня эндотелина-1 использовался иммуноферментный набор *Biomedica ENDOTELIN* (1–21), диапазон измерения – 0,02–10 фмоль/мл. Концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (референтные значения: 10–46 пг/мл) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для оценки функционального состояния эндотелия использовался метод вейвлет-анализа [11]

колебаний кожной температуры при охлаждении конечности [12, 13]. Регистрировалась температура тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти прибором «Микротест». Для реконструкции колебаний в эндотелиальном (и нейрогенном) частотном диапазоне [14, 15] применяли обратное вейвлет-преобразование с оценкой среднеквадратичных амплитуд колебаний в различных временных интервалах: 1 интервал – исходные данные, 2 – во время охлаждения, 3 и 4 – в течение 3 и 10 мин после прекращения пробы соответственно). Их изменения выражались:  $k=ST_i/ST_1$ , где  $ST_1$  –

Таблица 2

## Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в группах Me (25–75 %)

Table 2

## The concentration of markers of endothelial dysfunction in groups (25–75 %)

Показатель	Группа				P
	1-я, с нормотензией	2-я, с нормогликемией	3-я, с гипергликемией	сравнения (4)	
Микроальбумин, мг/мл	16,1 (11,9–24,8)	26,3 (14,3–32,7)	21,9 (11,4–35,0)	9,41 (7,2–12,3)	$P_{1-4}=0,001$ ; $P_{2-4}=0,001$ ; $P_{3-4}=0,001$
VEGF, пг/мл	115,0 (76,5 –276,0)	180,1 (100,0 –309,1)	185,0 (96,2–418,5)	75 (0–96)	$P_{1-4}=0,001$ ; $P_{2-4}=0,001$ ; $P_{3-4}=0,001$
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,8 (0,1–2,5)	0,5 (0,3–9,5)	0,5 (0,3–2,2)	0,3 (0,1–0,4)	$P_{1-4}=0,008$ ; $P_{2-4}=0,04$ ; $P_{3-4}=0,04$

Таблица 3

## Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах Me (25–75 %)

Table 3

## The values of the indices of vasoconstriction and post-cold vasodilation in groups (25–75 %)

Диапазон колебаний	Группа	IVC	IPV -1	IPV-2
Эндотелиальный	Сравнения	0,55 (0,41–0,69)	0,98 (0,84–1,07)	0,91 (0,86–1,06)
	Ожирения	0,59 (0,46–0,75)	0,61 (0,44–91)*	0,61(0,44–0,79)*
Нейрогенный	Сравнения	0,46(0,19–0,59)	0,81(0,62–1,42)	0,96(0,75–1,09)
	Ожирения	0,44(0,27–0,65)	0,83(0,61–0,93)	0,63(0,46–0,91)*

\* – отличия от группы сравнения  $p < 0,05$ .

среднеквадратичные амплитуды колебаний исходно; ST<sub>1</sub> – среднеквадратичные амплитуды колебаний для соответствующих временных интервалов. За индекс вазоконстрикции (IVC) принято значение  $k = ST_2 / ST_1$ . За индекс постхолодовой вазодилатации –1 (IPV–1) и –2 (IPV–2) приняты значения  $k = ST_3 / ST_1$  или  $k = ST_4 / ST_1$  соответственно.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна – Уитни для сравнения независимых выборок. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Связь признаков оценивали при помощи регрессивного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов с ОО достоверно отличались от группы сравнения по ИМТ, окружности талии и соотношению ОТ/ОБ, уровням АДс и АДд, липидному спектру, показателям углеводного обмена и инсулинорезистентности (табл. 1).

Все три группы ОО не различались между собой по показателям липидного спектра. Пациенты 1-й группы, с гипергликемией, несмотря на отсутствие АГ, оказались несколько старше, имели меньшую степень ожирения по сравнению с другими. Уровни

АДс и АДд не различались между пациентами 2-й и 3-й групп.

НТГ регистрировалось в 1-й и 3-й группах, однако пациенты 3-й группы имели тенденцию к более высоким показателям тощаковой и постпрандиальной гликемии. Уровень мочевой кислоты, патогенетически связанный с гипергликемией и инсулинорезистентностью, оказался выше в группах 2 и 3 с более высоким ИМТ. Для пациентов всех групп характерна инсулинорезистентность, проявляющаяся в повышении уровня тощакового инсулина и индекса НОМА-IR. Во всех группах установлены стойкие связи ИМТ с ОТ ( $r=0,71$ ;  $p=0,000$ ).

Концентрация VEGF и эндотелина-1 и альбуминурия в группах с ОО достоверно не различались, однако во всех трех группах была достоверно выше группы сравнения (табл. 2).

В группах с ОО были получены взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции с биохимическими показателями и маркерами активности жировой ткани. Уровень ЭТ-1 коррелировал с инсулином ( $r=0,49$ ;  $p=0,02$ ), индексом НОМА ( $r=0,55$ ;  $p=0,01$ ), значение АУ коррелировало также с тощаковой гликемией ( $r=0,70$ ;  $p=0,02$ ), уровень VEGF коррелировал с АУ ( $r=0,80$ ;  $p=0,004$ ) и ЭТ-1 ( $r=0,80$ ;  $p=0,0001$ ).

При проведении холодовой пробы индекс вазоконстрикции в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот достоверно не отличался между пациентами общей группы ОО от и группы

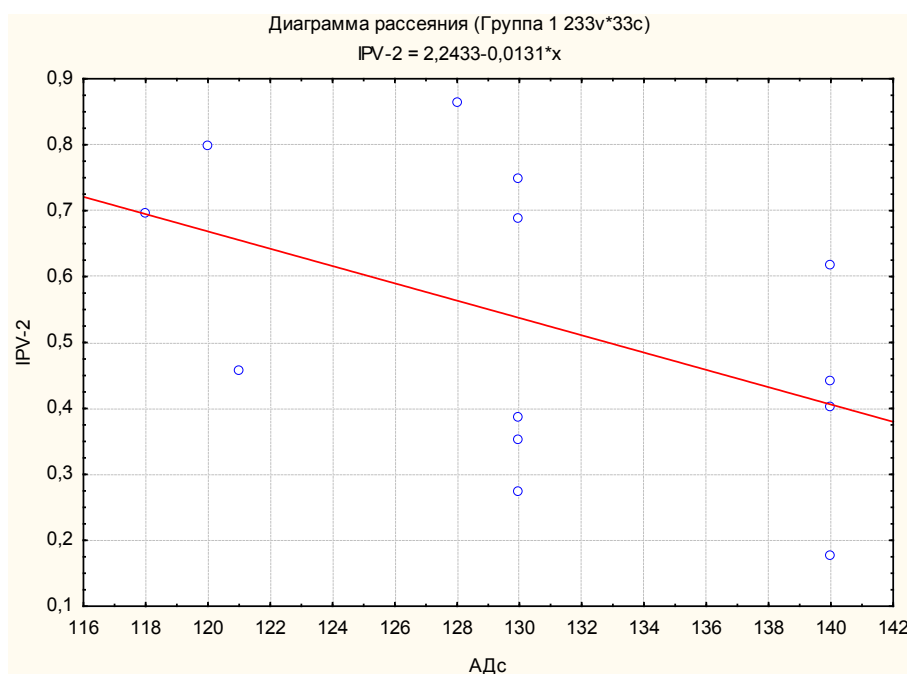
## Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах Me (25–75 %)

Table 4

## The values of the indices of vasoconstriction and post-cold vasodilation in groups (25–75 %)

Диапазон колебаний	Группа	IVC	IPV-1	IPV-2
Эндотелиальный	1 – с нормотензией	0,49(0,35–0,57)	0,46(0,38–0,68)	0,45(0,38–0,69)
	2 – с нормогликемией	0,57(0,46–0,74)	0,52(0,47–0,94)	0,59(0,41–0,83)
	3 – с гипергликемией	0,71(0,53–0,79)*	0,72 (0,05)* (0,53–1,13)	0,66(0,53–0,79)
Нейрогенный	1 – с нормотензией	0,35(0,21–0,48)	0,73(0,61–0,88)	0,55(0,47–0,65)
	2 – с нормогликемией	0,48(0,27–0,59)	0,78(0,47–0,92)	0,63(0,44–0,88)
	3 – с гипергликемией	0,46(0,34–0,77)	0,89(0,71–1,02)	0,80(0,47–1,17)

\* – отличия от группы 1  $p < 0,05$ .



Взаимосвязь между IPV-2 и АДс в эндотелиальном диапазоне  
The relationship between IPV-2 and Systolic blood pressure in the endothelial range

сравнения (табл. 3). Индексы IPV-1 и IPV-2 в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах в группе сравнения были достоверно выше, чем у пациентов с ОО. Индекс вазоконстрикции (IVC) отражает выраженность сосудистой реакции на холодное воздействие при уменьшении амплитуды температурных колебаний по сравнению с исходными данными. Индексы постхолодовой вазодилатации (IPV-1 и IPV-2) отражают увеличение амплитуды колебаний после прекращения холодного воздействия и отражают активность вазодилаторных механизмов.

При дифференцированном анализе холодной пробы в группах с различными вариантами ОО наблюдалась схожая динамика. По индексам вазоконстрикции и вазодилатации в эндотелиальном диапазоне видно (табл. 4), что восстановление отсутствовало в равной мере во всех группах, однако индекс вазоконстрикции в 3-й группе был достоверно выше, чем в группе 1, что может свидетельствовать о снижении реактивности сосудов на фоне артериальной гипертензии.

В нейрогенном диапазоне достоверных различий между индексами получено не было, а динамика восстановления была более активной.

В группах 1 и 2 пациентов ОО IVC повышался по мере увеличения инсулинорезистентности (НОМА-IR):  $r=0,62$ ; ( $p=0,05$ ),  $r=0,58$  ( $p=0,008$ ) соответственно.

В группах 1 и 2 индекс IPV-2 обратно коррелировал с уровнем постпрандиальной гликемии:  $r=-0,87$ ; ( $p=0,05$ ) и  $r=-0,77$  ( $p=0,07$ ) соответственно. Кроме того, в 1-й группе IPV-2 уменьшался по мере увеличения АДс ( $r=-0,55$ ;  $p=0,04$ ) (рис. 1), ОТ ( $r=-0,57$ ;  $p=0,04$ ) и ЭТ-1 ( $r=-0,58$ ;  $p=0,04$ ).

В 3-й группе индекс IPV-1 уменьшался с увеличением концентрации VEGF ( $r=-0,86$ ;  $p=0,002$ ) и НОМА-IR ( $r=-0,86$ ;  $p=0,002$ ). Индекс вазоконстрикции увеличивался при снижении ЛПВП ( $r=-0,51$ ;  $p=0,03$ ).

В ходе нашего исследования установлено наличие ЭД по повышению биохимических маркеров дисфункции эндотелия и данных вейвлет-анализа колебаний кожной температуры, достоверно отличающихся от

группы сравнения. Так, результаты холодовой пробы выявили отсутствие восстановления амплитуд колебаний кожной температуры в равной степени во всех группах с осложненным ожирением, аналогичную тенденцию продемонстрировали и показатели биохимических маркеров. Причем увеличение инсулинорезистентности (инсулин и НОМА-IR) характеризовалось повышением уровня VEGF, ЭТ-1, что подтверждает связь между дисфункцией эндотелия и метаболической активностью жировой ткани [16].

Связь вазоконстрикции по IVC с повышением степени ИР гликемии, АДс свидетельствует о многофакторном влиянии на сосудистую реактивность и проявлении наибольших нарушений при наличии всех компонентов МС (3-я группа). Отсутствие восстановления микроциркуляции после холодового воздействия (IPV-1, IPV-2) связано с повышением гликемии, уровня АДс, ЭТ-1, показателей липидного спектра, VEGF, мочевой кислоты, НОМА. Эти данные перекликаются с рядом опубликованных работ. М. Е. Стаценко и др. [17] показали достоверные корреляции между индексом НОМА и концентрацией NO в крови и моче, а также ЭТ-1 в крови, что подтверждает тесную связь между ЭД и ИР. В другом исследовании [18] полученные результаты свидетельствуют о влиянии избыточной массы тела, курения, ЛПНП на снижение индекса реактивной гиперемии.

Кроме того, подтверждаются данные, что развитие хронического субклинического воспаления, характерного для больных с висцеральным ожирением, способствует прогрессированию метаболических нарушений и АГ и дисфункции эндотелия [19–21]. Было показано, что адипоцитокины (резистин, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1), синтезируемые висцеральной жировой тканью, способствуют снижению выработки NO и усилению его деградации, активируя при этом синтез ЭТ-1 [22] – мощного вазоконстриктора; его повышение при ожирении, а также при ожирении в сочетании с гипертензией или нарушениями углеводного обмена доказано в ряде работ и полностью согласуется с нашими данными [7, 23]. G. Walther et al. [24] при исследовании пациентов с МС с помощью ЛДФ выявили у них нарушения эндотелийзависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, более выраженные при СД 2 типа и продемонстрировали их связь с наличием висцерального ожирения и системного воспаления [24]. Дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией приводит к нарушениям в поддержании сосудистого тонуса, функции сосудов и структуры, способствует развитию гипертензии и атеросклероза [25].

## Вывод

Отсутствие различий биохимических маркеров ЭД в подгруппах с ожирением и данных вейвлет-анализа, а также наличие корреляционных связей с показателями инсулинорезистентности и абдоминального ожирения подтверждают единую основу выявленных нарушений при ОО и позволяют сделать вывод о комплексном влиянии, что затрудняет выявление ведущего фактора (гипергликемия, дислипидемия или артериальная гипертензия) в формировании ЭД.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом РФФИ 17-44-590755. / The work is supported by an RFBR grant 17-44-590755.

## Литература / References

1. Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний // *Рос. кардиол. журн.* – 2016. – № 6 (134). – С. 73–79. [Drapkina OM, Eliashovich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;6(134):73–79. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
2. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* – 2014. – № 13 (6). – С. 4–11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
3. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization, 2013.
4. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. Eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
5. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // *Рос. кардиол. журн.* – 2017. – № 7. – С. 6–8. [Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevanij. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;7:6–8. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
6. Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – № 3 (1). – С. 3–8. [Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and Metabolism*. 2016;3(1):3–8. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/OMET201613-8.
7. Rey-Lopez J, de Rezende LF, ReyLópez JP, Pastor-Valero M. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews*. 2014;15:781–790. Doi: 10.1111/obr.12198.
8. Ding Wenqing, Cheng Hong, Chen Fangfang, Yinkun Yan et al. Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Journal of epidemiology*. 2018; 28(1):19–26. Doi: 10.2188/jea.JE20160141.
9. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // *РМЖ.* – 2001. – № 9 (2). – С. 32–35. [Shestakova MV. Disfunkcija jendotelija – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? *Medical journal of the Russian Federation*. 2001;9(2):32–35. (In Russ.)].
10. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27.

[Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.

11. Podtaev S, Morozov M, Frick P. Wavelet-based Correlations of Skin Temperature and Blood Flow Oscillations. *Cardiovasc. Eng.* 2008;8:185–189. Doi: 10.1007/s10558-008-9055-y.

12. Подтаев С. Ю. Способ регистрации микроциркуляции крови: пат. 2390306 Рос. Федерация; заявл. 08.12.08; опубл. 27.05.10, Бюл. № 15. [Podtaev SJu. Sposob registracii mikrocirkuljacji krovi. Patent 2390306 Rossiiskaya Federatsiya; zayavl. 08.12.08; opubl. 27.05.10, Bjul. № 15. (In Russ.)].

13. Попов А. В., Подтаев С. Ю., Фрик П. Г. и др. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 89–94. [Popov AV, Podtaev SYu, Frick PG, Ershova AI, Jhukova EA. The study of low-amplitude oscillations of skin temperature during indirect cold pressure test. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2011;10(1):89–94. (In Russ.)].

14. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacji krovi. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. A. I. Krupatkina, V. V. Sidorova. Moscow, Medicina, 2005:256. (In Russ.)].

15. Roustit M et al. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* 2010;79:102–108. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.

16. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A et al. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans. *J Nutr Biochem.* 2010;21:774–780. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.05.004.

17. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии // *Терапевт. арх.* – 2014. – № 86 (8). – С. 90–93. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus during combined antihypertensive therapy. *Therapeutic Archive.* 2014;86(8):90–93. (In Russ.)].

18. Konttinen J, Lindholm H, Sinisalo J, Kuosma E, Halonen J, Hopsu L, Uitti J. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors – a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Disorders.* 2013;13:83. Doi: 10.1186/1471-2261-13-83.

19. Пальцев М. А., Кветной И. М., Ильницкий А. Н. и др. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии // *Молекуляр. медицина.* – 2013. – № 2. – С. 3–12. [Paltsev MA, Kvetnoy IM, Ilnitski AN et al. The obesity: the molecular mechanisms and the optimization of target therapy. *Molecular medicine.* 2013;2:3–12. (In Russ.)].

20. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Future Sci OA.* 2017;3(3):FSO159. Doi: 10.1007/s40620-017-0377-y.

21. Androga L, Sharma D, Amodu A et al. Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2017;2(2):201–211. Doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.008.

22. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин // *Артер. гипертензия.* – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356–370. [Kovalyova JuV. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial hypertension.* 2015;21(4):356–370. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-37.

23. Учамприна В. А., Романцова В. А., Калашникова М. Ф. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – № 1. – С. 32–37. [Uchamprina VA, Romanцова VI, Kalashnikova MF. Integrated approach in the treatment of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2014;1:32–37. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/OMET2014132-37.

24. Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Naughton G, Courteix D, Vinet A. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):1022–1029. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304591.

25. Thanigaimani S, Kichenadasse G, Mangoni A. The emerging role of vascular endothelial growth factor in vascular homeostasis: lessons from recent trials with anti-VEGF drugs. *Current Vascular Pharmacology.* 2011;9:358–380. Doi: 10.2174/157016111795495503.

### Информация об авторах

**Смирнова Елена Николаевна** – д-р мед. наук, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь (Россия), e-mail: elenasm2001@mail.ru.

**Лоран Евгения Александровна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь (Россия), e-mail: jenushok@mail.ru.

**Шулькина Софья Григорьевна** – д-р мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь (Россия), e-mail: shulkina-s@mail.ru.

**Подтаев Сергей Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, инженер-исследователь, Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь (Россия), e-mail: spt802@gmail.com.

### Authors information

**Smirnova Elena N.** – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology Perm State Medical University (Russia), e-mail: elenasm2001@mail.ru.

**Loran Evgenia A.** – Cand. of Sci. (Med.), Assistant, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology Perm State Medical University (Russia), e-mail: jenushok@mail.ru.

**Shulkina Sophia G.** – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology Perm State Medical University (Russia), e-mail: shulkina-s@mail.ru.

**Podtaev Sergey Yu.** – Cand. of Sci. (Phis.-Math.), research engineer Institute of Continuous Media Mechanics, Russian Academy of Sciences Ural Branch, Perm (Russia), e-mail: spt802@gmail.com.