

# THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ABDOMINAL OBESITY (literature review)

E.F.Ibragimova<sup>1</sup>  L.M.Garifullina<sup>1</sup> 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

## Correspondence

Elnara Farmanovna  
Ibragimova  
Samarkand State Medical  
University, Samarkand,  
Uzbekistan

e-mail: [elnara-2028@mail.ru](mailto:elnara-2028@mail.ru)

Received: 02 August 2024

Revised: 13 August 2024

Accepted: 22 August 2024

Published: 31 August 2024

Funding source for publication:  
Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and  
institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-  
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

## Abstract.

The increasing prevalence of cardiovascular diseases in adults underscores the critical need for timely diagnosis of cardiovascular risk factors. Abdominal obesity during childhood and adolescence has been identified as a significant contributor to cardiovascular pathology in later life. Exploring the pathophysiological mechanisms that connect early-life obesity with cardiovascular complications enhances our understanding of cardiovascular risk progression. A key aspect is the role of endothelial dysfunction, which highlights the structural and functional changes in the vascular wall that elevate cardiovascular risks. This understanding emphasizes the importance of early recognition and correction of cardiovascular system damage in the context of obesity.

**Key words:** endothelial dysfunction, cardiovascular complications, abdominal obesity, children, adolescents.

**Актуальность.** Одним из основных факторов развития кардиоваскулярных осложнений является ожирение. Ожирение характеризуется избыточным отложением липидов в жировой ткани, что ведет к системным метаболическим изменениям и возникновению дислипидемии и инсулинрезистентности. Наибольшей метаболической активностью обладает висцеральный жир, который способствует развитию инсулинорезистентности [40,57], поэтому абдоминальное ожирение считается опасным. Абдоминальное ожирение характеризуется гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, повышением количества макрофагов и увеличением адипокинов [28,31,40,57]. Риски развития кардиоваскулярных осложнений начинают определяться уже в детском возрасте. У подростков абдоминальное ожирение является фактором риска инсульта в молодом возрасте [27,41].

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способствующий взаимодействию с жизненно важными органами и тканями [3,47,58]. В жировой ткани вырабатываются эндо-, пара- аутокринные факторы.

В последние годы частота регистрации ожирения выросла во всем мире в 3 раза [4, 36,51]. Высокий показатель заболеваемости отмечается у детей и подростков. Среди эндокринной патологии на долю ожирения у подростков приходится 34,5% [6]. от всех болезней. Детское и подростковое ожирение становится глобальной проблемой педиатрии. Факторами риска развития ожирения у детей являются наличие ожирения у обоих родителей, отягощенный акушерский анамнез, раннее введение прикорма, у подростков гиподинамия, редкий приём пищи. С увеличением показателей заболеваемости ожирением у детей отмечается тенденция роста сердечно-сосудистых заболеваний, что является одной из основных причин инвалидизации среди населения. Результаты многих исследований указывают на связь ожирения детского и подросткового периода с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Однако патофизиологические механизмы, связывающие детское и подростковое абдоминальное ожирение с сердечно-сосудистой патологией, до конца не изучены, а литературные данные противоречивы.

**Целью исследования** явилось изучение роли эндотелиальной дисфункции у детей и подростков в развитии кардиоваскулярных осложнений при абдоминальном ожирении на основании опубликованных исследований.

Первым признаком развития сердечно-сосудистых заболеваний является наличие эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в детском возрасте. Изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярной патологии при ожирении у взрослых указывает на особую актуальность выявления эндотелиальной дисфункции на ранних этапах развития у детей и подростков. Что определяет необходимость при ожирении распознавать и корректировать самые ранние признаки поражения сердечно-сосудистой системы [8].

Эндотелиальная дисфункция - это нарушение соотношения между продукци-

ей вазодилатирующих ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных агентов, синтезируемых сосудистой стенкой [14]. Внутреннюю поверхность сосудов выстилает эндотелий, который обеспечивает антиатерогенную и антитромботическую активность стенки сосудов.

Важными функциями эндотелия являются поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. В эндотелии имеется собственная ренин-ангиотензиновая система [11,13]. Эндотелий выполняет свои функции за счет синтеза и секреции большого количества биологически активных веществ [2,22]. Под регулирующим действием эндотелия биологически активные вещества вырабатываются сбалансировано для обеспечения целостной работы системы кровообращения. Эндотелий секретирует биологически активные вещества в виде базальной (постоянной) и стимулированной секреции, которые выделяются при стимуляции или повреждении эндотелия [2]. Секреторная активность эндотелия стимулируется под действием изменения скорости кровотока, катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина и других нейромедиаторов, тромбоцитарных факторов и гипоксии [12]. К повреждающим факторам эндотелия относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов. Эндотелий синтезирует про- и противовоспалительные факторы, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагреганты, про- и антикоагулянты, про- и антифибринолитики, факторы пролиферации и ингибиторов роста сбалансированно.

Различают четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [15]. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции возникает в результате нарушения соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами. Вазомоторную форму можем наблюдать в механизмах системного повышения артериального давления и локального ангиоспазма, что связано различными типами рецепторов, проявляющих сосудосуживающие или сосудорасширяющие эффекты [16]. В результате нарушений соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии, проявляется тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции. В физиологических условиях сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки обеспечивается преобладанием образования в эндотелии атромбогенных веществ над тромбогенными. Данная форма эндотелиальной дисфункции может привести к тромбофилии и тромбообразованию. При атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях снижается тромборезистентность сосудов [15,16]. Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия. Выработка молекул адгезии осуществляется под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов, которые взаимодействуя с лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию [23,26] Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции связана с нарушением неоангиогенеза. Различают несколько стадий неоангиогенеза: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов [15]. При эндотелиальной дисфункции отмечается повышение уровней биомаркеров независимо от степени абдоминального ожирения. Чем выражена степень ожирения, тем отмечается ухудшение эндотелиальной функции [24]. Недостаточное количество эндотелиального фактора релаксации (NO) приводит к развитию кардиоваскулярных патологий.

Основными факторами риска, ведущими к эндотелиальной дисфункции являются артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина и триглицеридов, инсулинорезистентность и провоспалительный статус, дисбаланс адипоцитокинов и сидячий образ жизни [34]. При эндотелиальной дисфункции в первую очередь нарушается регуляция сосудистого тонуса в результате пониженной активности eNOS, недостатка кофакторов для синтеза NO, пониженного высвобождения или повышенного разрушения NO. В свою очередь эндотелиальные клетки напрямую поражаются из-за окислительного стресса, повышения эндогенных ингибиторов синтеза NO, воспаления, увеличения уровня адипоцитокинов, повышения выделения альдостерона или истощения тетрагидробиоптерина [50,63]. В организме в противовес NO вырабатывается эндотелин-1. Дефицит NO приводит к усилению

выработки эндотелина-1, который играет основную роль в развитии вазомоторных нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией и в развитии атеросклеротических бляшек [45]. В исследовании Mather K.J. et al. у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа было показано взаимодействие эндотелина-1 и системы NO. При использовании в качестве диагностических маркеров уровня эндотелина-1 в периферической крови эндотелиальная дисфункция определялась у 72% подростков с ожирением [5].

Баланс NO-зависимой вазодилатации и эндотелин-1 — зависимой вазоконстрикции поддерживается инсулином, что указывает на связь инсулинорезистентности в развитии эндотелиальной дисфункции. Усиление эндотелиальной дисфункции сопровождается повышением инсулинорезистентности, что приводит в свою очередь, — прогрессированию эндотелиальной дисфункции— это формирует порочный круг.

Основным регулятором функций эндотелия является эндотелиальный фактор релаксации (NO). Под действием NO осуществляется эндотелий-зависимая вазодилатация крупных сосудов, в мелких сосудах — под действием эндотелиального гиперполяризационного фактора. Предшественником оксида азота является L-аргинин. Под действием ферментов синтазы NO происходит образование оксида азота. Ферменты синтазы NO имеют три изоформы: 1 тип нейрональная синтаза NO (nNOS), 2 тип индуцибельная (iNOS) и 3 тип эндотелиальная (eNOS) [19,30]. Для функционирования эндотелия важное значение имеет 3 тип, под действием которого из L-аргинина образуется оксид азота. Также при синтезе азота участвуют другие факторы. NO действуя на сосуды поддерживает их тонус, угнетает адгезию, активацию, секрецию и агрегацию тромбоцитов тем самым способствует дезагрегации тромбоцитов. Кроме этого, NO подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. NO угнетает механизм, приводящие к развитию пролиферации и атеросклероза. При ожирении изменяется транспорт L-аргинина что приводит к снижению активности eNOS. К уменьшению активности eNOS приводит высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снижая биодоступность NO. А липопротеины высокой плотности повышают биодоступность оксида азота. Именно липопротеины низкой плотности, холестерин, свободные кислородные радикалы в первую очередь действуют на эндотелиальные клетки, что приводит к нарушению функций эндотелия и способствует развитию патологических состояний (атеросклероз и тромбоз) [14]. 2 тип синтазы iNOS вырабатывается при воспалении. Большое количество iNOS приводят к тяжелому клиническому течению.

Особое внимание уделяют молекуле, регулирующей активность eNOS. Сиртуин 1 (Sirt1) является к данной молекуле [55]. Эти классы сиртуинов обеспечивают физиологические процессы, которые позволяют клеткам адаптироваться к пищевым стрессам и выполняют важную роль при метаболических нарушениях, связанных со старением. Класс сиртуинов имеют семь членов, расположенных в различных клетках. Сиртуин 1 (Sirt1) действует на многочисленные клеточные функции [61], защищает кардиомиоциты, регулирует липидный метаболизм, угнетает воспаление и формирование атеросклеротической бляшки и замедляет гипертрофию сердца [64]. В модели Hughes K. J. и соавт. представлена роль Sirt1, как регулятора синтеза NO. Sirt1 может способствовать защите сердца от гипертрофии и предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности.

На экспрессию eNOS и Sirt1 влияет ограничение калорий. Гипокалорийная диета корректирует метаболические нарушения улучшает эндотелиальную дисфункцию. Однако, гипокалорийная диета может активировать физиологические механизмы вазорелаксации независимо от коррекции метаболических нарушений. В некоторых исследованиях развитие эндотелиальной дисфункции связывают с первичным генетическим дефектом эндотелиоцитов. На первичный генетический дефект указывает нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO у лиц с нормотензией.

Выработка адипоцитами системы медиаторов воспаления указывает на наличие хронического воспаления при ожирении. Увеличение степени ожирения повышает выраженность провоспалительного ответа, при этом наблюдается дегенерация адипоцитов и фиброз. Наличие воспаления в жировой ткани приводит к увеличению содержания васпина, адипсина, апеллина, лептина, резистина, оментина, ретинолсвязывающего протеина-4, хемокинов, провоспалительных цитокинов

— TNF, интерлейкина 6 [25].

Первым адипокином является лептин, который синтезируется клетками жировой ткани, скелетных мышц, желудка, плаценты. Продукция лептина резко увеличивается при абдоминальном ожирении. При ожирении наблюдаемая гиперлептинемия возникает в результате компенсаторной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина. Получены противоречивые данные исследований влияния лептина на секрецию инсулина и инсулинорезистентности. Гиперлептинемия в течение длительного времени угнетает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулина, с дальнейшим развитием инсулинорезистентности [1,35,48]. Данную гиперлептинемия связывают с развитием атеросклеротического поражения сосудов, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, инфаркта миокарда, инсульта. Причиной развития патологических состояний является развитие воспаления в сосудистой стенке при гиперлептинемии. Лептин стимулирует клеточный иммунный ответ и влияет на продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, MCP-1), активных форм кислорода. Избыток лептина увеличивает окислительный стресс в клетках эндотелия, усиливает сосудистую кальцификацию и пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует синтез провоспалительных факторов. Повышение лептином выработки провоспалительных цитокинов способствует повышению артериального давления и нарушает функцию эндотелия. Однако, лептин снижает артериального давления за счет прямого воздействия на сосуды. В некоторых исследованиях показано стимуляция лептином выработки NO с последующей вазодилатацией. Кроме того, увеличение лептина уменьшает выведение холестерина из сосудистой стенки и повышает риск атеросклероза. В свою очередь, связь между продукцией лептина и эластичностью артерий независима от количества жировой ткани, маркеров воспаления и инсулинорезистентности [20].

Аплеин вырабатывается адипоцитами и клетками сердечно-сосудистой системы, относится к маркерам ожирения. Аплеин увеличивает уровень адипонектина и снижает уровень лептина. Влияя на инсулинорезистентность, приводит к изменению количества адипонектина. Установлена положительная корреляция между уровнем аплеина и ФНО $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов что указывает на его провоспалительный эффект.

Также в висцеральной жировой клетчатке вырабатывается оментин, стимулирующий инсулин-опосредованный транспорт глюкозы. При увеличении уровня оментина улучшается чувствительность тканей к инсулину, снижается инсулинорезистентность. При эндотелиальной дисфункции, метаболическом синдроме, атеросклерозе сонных и коронарных артерий уровень оментина низкий. Оментин оказывает противовоспалительное действие, которое проявляется в угнетении индуцированной ФНО $\alpha$  экспрессии циклооксигеназы-2 [1].

Резистин играет важную роль в развитии инсулинорезистентности и ожирения, считаясь «гормоном инсулинорезистентности». На жировой обмен резистин влияет по принципу обратной связи: при дифференцировке адипоцитов его концентрация повышается и угнетается адипогенез. Резистин стимулирует эндотелий и способствует выходу эндотелина-1 и активируя молекулы адгезии. При ожирении уровень резистина высокий, что способствует развитию инсулинорезистентности и дислипидемии, увеличивается количество атерогенных воспалительных маркеров, повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Лептин угнетает продукцию мРНК резистина [1].

Висцеральной жировой тканью также продуцируется адипонектин, который проявляет противовоспалительные эффекты, обусловленные угнетением активности ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B) в макрофагах и моноцитах, а также в эндотелиальных клетках. Адипонектин увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину [54,60]. Адипонектин ингибирует адгезию моноцитов, уменьшает пролиферацию мигрирующих гладкомышечных клеток в ответ на факторы роста, в эндотелиальных клетках увеличивает выработку NO и проявляет выраженный антиатерогенный эффект. При воспалении жировой ткани снижается выработка адипонектина, что ведет к развитию артериальной гипертензии за счет активации ренин-ангиотензиновой системы и активности симпатической нервной системы, а также развития эндотелиальной дисфункции и снижения выделения ионов натрия с мочой. Уровень адипонектина находится в обратной зависимости от количества липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови и в прямой зависимости с количеством

липопротеинов высокой плотности [20].

Провоспалительные цитокины влияют на процессы ожирения. ИЛ-6 связывают с ожирением. Висцеральной жировой тканью вырабатывается 30% ИЛ-6, 70% продуцируются многими тканями и клетками. При ожирении уровень ИЛ-6 повышается. ИЛ-6 может проявлять противовоспалительный эффект за счет снижения уровней ФНО $\alpha$  и интерферона. Важную роль при ожирении играет изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. ИЛ-7 повышает продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ , моноцитами. Секреция ИЛ-7 повышается при абдоминальном ожирении [1,53].

Нарушение функций эндотелия отмечается также при высоких уровнях в крови гомоцистеина и мочевой кислоты. Гомоцистеин проявляет выраженное токсическое действие на эндотелий. Гомоцистеин способствует развитию артериальной гипертензии, снижая вазодилатацию оксидом азота, увеличивая оксидативный стресс, изменяя эластичные свойства сосудистой стенки [21]. Мочевая кислота, являясь источником свободного радикального кислорода является фактором неблагоприятного прогноза застойной сердечной недостаточности у взрослых. Бессимптомная гиперурикемия отмечается у 28% детей школьного возраста [9]. Увеличение частоты эндотелиальной дисфункции отмечается в детском и подростковом возрасте. Анализ частоты эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с абдоминальным ожирением с помощью диагностического маркера индекса реактивной гиперемии показывает, что её выявляемость составляет от 66% до 77% [10,20].

Одним из основных механизмов эндотелиальной дисфункции является оксидативный (окислительный) стресс [38]. Причиной развития окислительного стресса является нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты [37]. Оксидативный стресс способствует развитию и прогрессированию различных патологических состояний. Под действием свободных радикалов угнетается оксид азота, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции.

Ожирение у детей и подростков способствует нарушению сосудодвигательной функции эндотелия с развитием последующей необратимой вазоконстрикцией. Однако при устранении неблагоприятных факторов на ранних стадиях дисфункция эндотелия является частично обратимой. Обратимый компонент эндотелиальной дисфункции и атеросклероза проявляется ремоделированием сосудов, которое сопровождается утолщением так называемого комплекса «интима-медиа». Это явление сопровождается снижением упруго-эластических свойств магистральных и периферических артерий. При этом повышение уровня холестерина играет значительную роль. В результате повышения артериального давления и гемодинамическую нагрузки возникающие структурные изменения сосудистой стенки способствуют атеросклеротическому поражению интимы артерий. Имеются данные, указывающие на появление первых атеросклеротических сосудистых изменений уже в детском возрасте в виде обратимого латентного накопления общего холестерина и его продуктов в интима крупных артерий [62].

При изучении кардиоваскулярных осложнений большое значение уделяется оценке механических свойств сосудов: жесткости, растяжимости и податливости их стенки. Ожирение проявляется функциональными и структурными изменениями: дисфункцией эндотелия, утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий, увеличением жесткости крупных артерий. В исследованиях доказан повышенный риск кардиоваскулярных осложнений с увеличением толщины комплекса «интима-медиа» [29,43,47]. В проспективном исследовании «Bogalusa Heart Study» определена связь между увеличением толщины комплекса «интима-медиа» в детском возрасте и толщиной артериальной стенки у взрослых [51]. Высокие показатели толщины комплекса «интима-медиа» у детей с избытком массы тела сохранялись и во взрослой жизни. В других исследованиях у детей с ожирением, связанных с артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью, было обнаружено утолщения стенки сонной артерии [41,42,52,62].

В результате гемодинамической перегрузки, нарушения резистентности тканей к инсулину, повышения артериального давления отмечаются структурные изменения сосудистой стенки у детей, которые способствуют атеросклеротическому поражению интимы артерий.

В исследовании «Muscatine Study» отмечено, что ранним маркером начавшегося атеросклеротического повреждения сосудов может служить увеличение

толщины комплекса «интима-медиа» в детском возрасте [33]. В детском возрасте при атеросклерозе первые сосудистые изменения появляются в виде обратимого латентного накопления общего холестерина и его продуктов в интима крупных артерий, и почти 20% детей и подростков (независимо от массы тела) имеют поражение коронарных артерий атеросклеротическими бляшками [7,59]. Использование в качестве диагностического маркера утолщение комплекса «интима-медиа» частота выявления эндотелиальной дисфункции у подростков с конституционально-экзогенным ожирением составляет до 83,7% [20].

**Заключение.** Таким образом, имеющиеся научные исследования, направленные на изучение эндотелиальной дисфункции, способствуют пониманию патогенетической значимости структурно-функционального состояния сосудистой стенки в повышении сердечно-сосудистых рисков у детей и подростков с абдоминальным ожирением. Обратимость эндотелиальной дисфункции у детей обеспечивает возможность совершенствования ранней диагностики и своевременной коррекции кардиоваскулярных осложнений в зрелом возрасте.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Vavilova T.P., Pleten A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines as markers of pathological conditions. *Vopr. pitaniya*. 2017; 86(2):5–13.
- [2] Golovchenko Yu.I., Treshchinskaya M.A. Review of modern concepts of endothelial dysfunction. *Consil. med. Ukraina*. 2010; 11:38–39.
- [3] Danilyuk L.V., Pogodina A.V., Rychkova L.V., Mashanskaya A.V. Predictors of hypertensive response to exercise in obese adolescents. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 5(111):9-14.
- [4] Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., et al. Interdisciplinary clinical guidelines «Treatment of obesity and comorbid diseases». *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(1):5- 99.
- [5] Evdokimova N.V., Novikova V.P., Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. Evaluation of markers of endothelial dysfunction in children with obesity. *Forcipe*. 2022; 5(2): 194 – 195.
- [6] Karpova O.B., Shchepin V.O., Zagoruychenko A.A. Prevalence of adolescent obesity in the world and the Russian Federation in 2012–2018. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100(4):365 – 372.
- [7] Kedrinskaya A.G., Kuprienko N.B., Obratsova G.I., Leonova I.A. Structural changes in the heart and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obesity in children. *Arterial hypertension*. 2018;24(5):570-580.
- [8] Kedrinskaya A.G., Obratsova G.I., Nagornaya I.I. Cardiovascular lesions in children with obesity. *Arterial hypertension*. 2015;21(1):6–15.
- [9] Malyavskaya S.I., Toropygina T.A., Tril' V.E., Ternovskaya V.A. Features of the lipoprotein spectrum in girls with asymptomatic hyperuricemia. *Russian journal of cardiology*. 2004;№ 1: 33–37.
- [10] Maskova GS, Chernaya NL, Dadaeva OB Pathogenetic variants of vascular endothelial dysfunction development in obese adolescents. *Bulletin of New Medical Technologies*. Electronic publication. 2015; 4:13.
- [11] Margieva TV, Sergeeva TV Participation of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Vopr. sovremennykh pediatri*. 2006;5(3):22–30.
- [12] Martynov AI, Avetyak NG, Akatova EV et al. Endothelial dysfunction and methods for its determination. *Russ. cardiol. j*. 2005;4(54):94–98.
- [13] Mayanskaya S.D., Antonov A.R., Popova A.A., Grebenkina I.A. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of arterial hypertension development in young people. *Kazan Med. J*. 2009;90(1):32–37.
- [14] Miroshnichenko O.M., Roytman E.I. Endothelial function in adolescents with constitutional-exogenous obesity in the dynamics of sanatorium treatment. *Bulletin of Novgorod State University*. 2015;2(85):114–116.
- [15] Panina I.Yu., Rummyantsev A.Sh., Menshutina M.A. et al. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Literature review and own data. *Nephrology*. 2007;11(4):28–46.
- [16] Petrishchev NN Pathogenetic significance of dysfunction. *Omsk. scientific vestn*. 2005;13(1):20–22.
- [17] Petrishchev NN, Vlasov TD Physiology and pathophysiology of endothelium.

— SPb.: SPbSMU, 2003; 438.

[18] Pleten AP, Mikheev RK Biochemical markers in the pathogenesis of obesity (review): collection of articles. Int. scientific-practical. conf. Kazan. Aeterna. 2015;45–47.

[19] Postnikova EV, Smirnov IE, Maslova OI, Namazova-Baranova LS Clinical and pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the formation of obesity in children. Russian Journal of Pediatrics. 2013;5:36-40.

[20] Smirnova NN, Kuprienko NB, Zhestyannikova EI. Endothelial dysfunction in obesity in children. Medicine: Theory and Practice. 2019; 4(2):35 – 41.

[21] Teplyakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, et al. Evaluation of the role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in the development of chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15 (4): 22–24.

[22] Uryasyev OM, Dubinina II, Berstneva SV, Nikiforov AA. Arterial hypertension and endothelial dysfunction in comorbid pathology: diabetes mellitus and hypothyroidism. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin. 2014;3:143-147.

[23] Uryasyev OM, Nikitina IN, Pavlyuchenkova TA Endothelial dysfunction as an important link in the pathogenesis of chronic diseases. Zemsky Vrach. 2020;1:5-8.

[24] Tsertsvadze LK, Marina Vladimirovna Avdeeva MV, Shcheglov DS, Vasilenko VS The level of endothelial dysfunction biomarkers in young men aged 18-21 years with abdominal obesity. Medicine: theory and practice. 2022;7(4):45-51.

[25] Schwartz V.Ya. Adipose tissue as an endocrine organ. Problems of Endocrinology. 2009;55(1):38–43.

[26] Shishkin A.N., Kirilyuk D.V. Endothelial dysfunction in patients with progressive kidney disease. Nephrology. 2015;9(2):16–22. Bardugo A., Fishman B., Libruder C. Body mass index in 1.9 million adolescents and stroke in young adulthood. Stroke. 2021;52:2043 – 2052.

[27] Bluher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. Curr. Opin. Lipidol. 2014;21(1):38–43.

[28] Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A.R. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Study. Am J Epidemiol. 1997;146(6):483–494.

[29] Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (No) and its pathophysiologic regulation. Vasc. pharmacol. 2008; 49(46): 134—140.

[30] Choi K.M. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2016;31(1):151–154.

[31] Dangardt F., Osika W., Volkmann R., Gan L.M., Friberg P. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. Clin Physiol Funct Imaging. 2008;28(5):287–293.

[32] Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid Intimal Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured. From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study. Circulation. 2001;104(23):2815–2819.

[33] Falaschetti E., Hingorani A. D., Jones A. et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. European Heart Journal. 2010;31(24):3063–3072.

[34] Formoso G., Taraborrelli M., Guagnano M.T. et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. PLoS One. 2012;7(12):52.

[35] GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):13 – 27.

[36] Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies. Drug Discovery Today. 2006;11-12:524–526.

[37] Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circulation J. 2009;3:411–415.

[38] Hughes K. J. Meares G. P., Hansen P. A. et al. FoxO1 and SIRT1 Regulate  $\beta$ Cell Responses to Nitric Oxide. The journal of biological chemistry. 2011; 286(10):8338–8348.

[39] Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults. Diabetol. Metab. Syndr. 2014;6(1):49.

[40] Jaakonmäki N., Zedde M., Sarkanen T., Martinez-Majander N., Tuohinen S. et

- al. Obesity and the risk of cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022;31(5):106.
- [41] Karpoff L., Vinet A., Schuster I., Oudot C., Goret L., Dauzat M. et al. Abnormal vascular reactivity at rest and exercise in obese boys. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(2):94–102.
- [42] Kapiotis S., Holzer G., Schaller G., Haumer M., Widhalm H., Weghuber D. et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2541–2546.
- [43] Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4): 459–467.
- [44] Levin E.R. Endothelins. *N. Engl. J. med*. 1995; 333(6):356–363.
- [45] Mather K.J., Lteif A., Steinberg H.O. et al. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *diabetes*. 2004;53(8):2060–2066.
- [46] Milner E.B., Pokhlebkina A.A., Leonova I.A., Khavkin A.I.. Role of the brain neurotrophic factor in the genesis of obesity. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021;16(1):58-63.
- [47] Oh K.J., Lee D.S., Kim W.K., Han B.S. et al. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepa tokines. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;18(1) doi: 10.3390/ijms18010008
- [48] O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14–22.
- [49] Radenković M., Stojanović M., Potpara T. et al. therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art . *Biomed. res. Int*. 2013.
- [50] Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1514-1519.
- [51] Reinehr T., Kiess W., de Sousa G., Stoffel-Wagner B., Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. 2006;55(1):113–118
- [52] Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2014;53(7):1671–1679.
- [53] Ramanjaneya M., Chen J., Brown J.E. et al. Identification of nesfatin 1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2014;15(7): 3169–3180.
- [54] Rippe C., Lesniewski L., Connell M. et al. Short term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress. *Aging. Cell*. 2010;9:304–312
- [55] Salam M.M., Yousuf R.M., Salam W., Haque M. Obesity and overweight: a global public health issue. *Advances in Human Biology*. 2023;13 (1):154.
- [56] Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan. Med. J*. 2015;62(11):91–97.
- [57] Smirnova N.N., Khavkin A.I., Novikova V.P., Kuprienko N.B., Belozertseva V.N., Zhestyannikova E.I. Composition of breast milk in obese mothers and its impact on the infant's development. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(1):166-176.
- [58] Sonntag D., Ali S., De Bock F. Lifetime indirect cost of childhood overweight and obesity: A decision analytic model. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(1):200-206.
- [59] Stanley T.L., Zanni M.V., Johnsen S. et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96(1):146–150.
- [60] Tanno M., Kuno A., Yano T. et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J. Biol. Chem*. 2010; 285(11): 8375–8382.
- [61] Urbina E.M., Kimball T.R., McCoy C.E., Khoury P.R., Daniels S.R., Dolan L.M. Youth With obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities

in carotid structure and function. *Circulation*. 2009;119(22):2913–2919.

[62] Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br. J. pharmacol.* 2009; 157(4):527—536.

[63] Zhang Q. J., Wang Z., Chen H. Z. et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc. Res.* 2008; 80(2):191–199.