УДК 616.056.257-053.2-092

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

© Наталия Николаевна Смирнова, Наталья Борисовна Куприенко, Елена Ивановна Жестянникова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.6-8.

Контактная информация: Наталия Николаевна Смирнова – д.м.н. профессор кафедры педиатрии. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены данные о функции эндотелия в физиологических условиях и при ожирении. Приведены новые методики оценки состояния эндотелия крупных и мелких сосудов, применимые в клинической практике. Подчеркивается, что эндотелиальная дисфункция и связанное с ней развитие ригидности сосудов – начальные этапы развития атеросклеротических изменений и возрастающий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы. Избыточная масса тела и ожирение в раннем возрасте ассоциированы с прогрессирующей дисфункцией эндотелия и формированием полного метаболического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функция эндотелия, ожирение, дети

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OBESE CHILDREN

© Natalia N. Smirnova, Natalja B.Kuprienko, Elena I. Gestjannikova

First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy, 6-8.

Contact information: Natalia N. Smirnova – MD Professor, Department of Pediatrics. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

ABSTRACT. This review demonstrates data related to the function of endothelium in normal physiological state and in cases of obesity. The new clinical methods of endothelium status assessment in large and small blood vessels are presented. Special focus is placed on the observation that the endothelial dysfunction and vessel rigidity connected therewith are the first phases of the development of atherosclerotic changes and manifest increasing risk of development of cardiovascular pathologies. Extra body mass and obesity in infancy are associated with progressive endothelial dysfunction and formation of total metabolic syndrome.

KEYWORDS: endothelial function, obesity, children

Хорошо известна связь ожирения с такими видами патологии, как сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, сахарный диабет, апноэ во сне, бронхиальная астма [1]. Ожирение в детском возрасте широко распространено во всех развитых странах и создает высокий риск развития полного метаболического синдрома у лиц молодого возраста.

Избыточный вес и ожирение в детстве увеличивают риск ожирения во взрослом возрасте и связаны с поражением органов-мишеней, прежде всего – сердечно-сосудистой системы и почек. Высокий индекс массы тела (ИМТ) у детей и подростков ассоциирован с преждевременной смертью от коронарных катастроф у взрослых [2]. Однако, в четырех последних мета-анализах люди, имевшие избыточный вес и ожирение в детстве, и нормализовавшие свой вес во взрослой жизни, не отличались по степени риска сердечно-сосудистой патологии от людей, никогда не имевших ожирение. Это можно объяснить тем, что не учитывались другие факторы, такие как здоровый образ жизни, регулярные физические упражнения [3].

Ожирение в детском возрасте тесно связано с эндотелиальной дисфункцией: первой, еще обратимой стадией атеросклероза. Развитие новых технологий позволило оценивать дисфункцию эндотелия *in vivo* и выявить первые изменения на пути развития атеросклероза.

Эндотелиальный слой расположен на границе между циркулирующей кровью и гладкомышечными клетками сосуда. В ответ на стимуляцию в виде увеличивающегося кровяного потока происходит активация фосфоинозитол 3-киназы (PI3K), что вызывает фосфорилирование оксида азота (NO) [4]. Оксид азота расслабляет гладкие мышцы сосуда; он является главным регулятором сосудистого тонуса. Кроме того, здоровый эндотелий действует как атеропротектор; он предотвращает агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию и диапедезис лейкоцитов через сосудистую стенку [5].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В КЛИНИКЕ

Вазодилатация, вызванная потоком (ВВП) Для оценки баланса депрессорных и прессорных механизмов сосудистой регуляции используется эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) по методике D.S. Celermajer в модификации О.В. Ивановой (1997). Для получения изображения плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока используется система «ACUSON 128 XP/10», оснащенная линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Принцип метода: с помощью ультразвуковой установки высокого разрешения измеряется внутренний диаметр плечевой артерии. После определения «базового» диаметра плечевая артерия сжимается манжеткой сфигмоманометра до давления, превышающего систолическое, на 5 минут. После прекращения давления увеличенный поток крови вызывает ЭЗДА. Её степень отражает функцию эндотелия. ВВП — широко используемый метод, однако он требует высокой квалификации оператора и строгой стандартизации процедуры (место наложения манжеты на плече, время дня, ограничения диеты, прием медикаментов, температура помещения, отсутствие острого воспаления). У мальчиков ВВП ниже, чем у девочек. У девушек ВВП зависит от фазы Menses-цикла.

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) — новая технология, призванная преодолеть недостатки ВВП. Аппарат Endo-PAT 2000 имеет специальные пробники, накладываемые на кончики пальцев обеих рук, и измеряет амплитуду артериальной пульсовой волны в покое и после 5-минутного наложения манжеты на плечевую артерию недоминирующей руки (у правшей — на левую). У взрослых воспроизводимость этой методики отличная. Данные измерений у детей и подростков с ожирением и с нормальной массой тела противоречивы.

Считается, что ВВП оценивает функцию эндотелия в крупных артериях, а ПАТ — в микрососудах.

Цитологические методы оценки функции эндотелия. Эндотелий включает три вида клеток: колонии-образующие единицы (CFU-CE), циркулирующие сосудообразующие клетки (CAC), «истинные» предшественники эндотелиальных клеток (“true” EPC). Очевидно, их функции различны; их число меняется при разных состояниях. Число EPC при ожирении ниже, чем у здоровых, но достоверно повышается при уменьшении веса [6]. CAC – циркулирующие сосудообразующие клетки- клетки-аттрактанты. Они обладают низкой пролиферирующей активностью и не встраиваются непосредственно в эндотелий. CAC участвуют в восстановлении эндотелия, рекрутируя и стимулируя пролиферацию EPC и эндотелиальных клеток. У взрослых людей с ожирением число CAC меньше, чем у людей с нормальной массой тела и клетки CAC обладают меньшей миграционной и секреторной активностью. Функция CAC восстанавливается при снижении веса [7].

Данных о функции CAC у детей чрезвычайно мало.

EMP ранее принимали за индикатор повреждения эндотелия. Сейчас доказана двойная роль EMP: усугубление эндотелиальной дисфункции и регенерация. У женщин с ожирением число EMP увеличено и обратно коррелирует с функцией эндотелия [8]. Эндотелиальные микрочастицы (Endothelial MicroParticles — EMP) — частицы размером от 100 nm до 1μm, отделившиеся от плазматической мембраны эндотелия при повреждении, активации или апоптозе. Они покрыты поверхностными антигенами клеток эндотелия, что позволяет идентифицировать их специфическими маркерами методом флуоцитометрии. По данным последнего исследования, включавшего 844 взрослых пациента без признаков сердечно-сосудистой патологии, количество EMP имело сильную положительную корреляцию с признанными факторами риска патологии ССС, особенно с дислипидемией [9].

Доказано, что число EMP прямо коррелирует со степенью риска сердечно-сосудистой патологии, особенно с дислипидемией. У взрослых людей с ожирением число EMP увеличено и отрицательно коррелирует с функцией эндотелия крупных сосудов [10]. У детей с ожирением также обнаружено большее число EMP в циркуляции, чем у их сверстников с нормальным весом [11].

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Новое направление в изучении эндотелия связано с открытием механизмов восстановления эндотелия (клеток-прародителей-“true” EPC).)

ЕС экспрессируют молекулы адгезии (i.e.; VCAM-1 и ICAM-1), вызывая миграцию и адгезию лейкоцитов, запуск каскада воспалительных реакций и выход в циркуляцию EMP. Молекулы адгезии чаще выявляются при ожирении у детей и взрослых [12, 13]. EMP участвуют в гомеостазе эндотелия как цитопротекторы и подавляют апоптоз.

При тяжелом повреждении эндотелия клетки «стареют» и разъединяются. Это привлекает CAC, клетки моноцитарно-макрофагального ряда, участвующие в восстановлении сосуда, которые прикрепляются к месту повреждения эндотелия и продуцируют ангиогенные цитокины, индуцирующие мобилизацию EPC из костного мозга. Ангиогенные цитокины, продуцируемые CAC, способствуют «хоумингу» (встраиванию) EPC в слой эндотелиальных клеток (хемотаксический эффект) [14, 15]

Общепризнанным симптомом диффузного повреждения клеток эндотелия является микроальбуминурия.

ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЭД ПРИ ОЖИРЕНИИ.

В последние два десятилетия была изучена концепция ранних сосудистых изменений, которые действуют как первичный момент будущих осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Как и у взрослых, риск сердечно-сосудистых осложнений у детей включает кластер: артериальная гипертензия (АГ), высокий уровень холестерина и триглицеридов, инсулинорезистентность и провоспалительный статус, дисбаланс адипоцитокинов и малую физическую активность [16]. Гипертензия часто сопровождает ожирение у детей. Взаимосвязь между ЭД и гипертензией сложная. При обследовании 3500 взрослых Shimbo et al. показали, что гипертензия чаще встречается у пациентов с низкими показателями эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [17]. Однако другие исследования не подтверждают факт, что ЭД — предиктор гипертензии. Показано, что повышенное систолическое давление зафиксировано у юношей при нормальной функции эндотелия, а ЭД выявлена ЭД через 21 год, уже во взрослом возрасте [18].

Ожирение способствует повышению артериального давления через многие механизмы, которые также нарушают и функцию эндотелия. Эти факторы включают увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активацию симпатической нервной системы (НС). Ангиотензин-2, один из главных гормонов РААС, непосредственно снижает продукцию NO, подавляя активность eNOS [19]. Повышенная активность симпатической НС ведет к периферической вазоконстрикции и нарушает функцию эндотелия. АГ подавляет биодоступность NO и увеличивает оксидативный стресс благодаря стимуляции образования активных форм кислорода и снижению антиоксидативного потенциала. Кроме того, асимметричный диметиларгин, естественный ингибитор eNOS, у людей с ожирением присутствует в повышенной концентрации [20].

Высокий уровень холестерола липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкий уровень холестерола липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — хорошо известный независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии. ЛПНП могут нарушать функцию эндотелия путем снижения биодоступности NO и снижения активности eNOS. Однако эффект более значителен, когда ЛПНП захватываются макрофагами в условиях нарастающего воспаления. Холестерол ЛПВП способствует снижению тонуса сосудов путем увеличения биодоступности NO. ЛПВП подавляют выработку молекул адгезии и улучшают целостность эндотелия, стимулируя миграцию и пролиферацию клеток [21]. Адипоциты жировой ткани выделяют большое количество свободных жирных кислот, которые активируют макрофаги, продуцирующие провоспалительные цитокины — ИЛ-18, ФНО-альфа. Адипоциты экспрессируют молекулы адгезии-1, ИЛ-6 и макрофагальный протеин — хемоаттрактант, привлекая моноциты из циркуляции в жировую ткань. Увеличение жировой ткани требует увеличения потребления кислорода и нутриентов. Локальная гипоксия препятствует экспрессии адипонектина — единственного цитокина, подавляющего увеличение адипоцитов, и стимулирует выработку лептина. Лептин — цитокин, синтезирующийся главным образом в белой жировой ткани и выделяющийся в циркуляторное русло. Его физиологическая роль — подавление аппетита и увеличение потребления энергии через гипоталамус. Однако количество циркулирующего лептина увеличивается с увеличением процента жира, но развивается резистентность рецепторов к лептину и пациенты с ожирением не уменьшают аппетит.

Лептин обладает несколькими проангиогенными эффектами, включая Akt-опосредован-

ное фосфорилирование eNOS и стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток. Лептин оказывает проатерогенные эффекты, такие как увеличение активных форм кислорода, оказывая провоспалительный эффект на сосуды и стимуляцию пролиферации гладких мышц сосудов. Существует обратная корреляция между концентрацией лептина и функцией эндотелия, независимо от метаболических и воспалительных сдвигов при ожирении.

Адипонектин — протеин с м.в. 30 кДальтон, продуцирующийся адипоцитами [22]. Обладает антивоспалительным, антиатерогенным эффектом и стимулирует выработку инсулина. Этот адипокин играет центральную роль в обмене липидов и энергетическом обмене. В противоположность другим адипокинам концентрация адипонектина при ожирении снижена. Torigoe et al. показали, что даже у здоровых молодых мужчин концентрация адипонектина в циркуляции определяет функцию эндотелия путем стабилизации eNOS mRNA и фосфорилирования eNOS. Более того, образование эндотелиальными клетками активных форм кислорода, вызванное гипергликемией, подавляется адипонектином [23].

Жировая ткань, окружающая сосуды (ЖТОС), не только служит структурной поддержкой для большинства артерий, но также секретирует молекулы с паракринным эффектом. Вещества, секретируемые ЖТОС, включают провоспалительные и воспалительные молекулы, вазоконстрикторы и вазодилататоры, в том числе ФНО-альфа, ИЛ-6, ангиотензиноген, стимуляторы альдостерона, сам альдостерон, адипонектин, лептин, резистин. Гиперплазия ЖТОС и инфильтрация провоспалительными иммунными клетками в ЖТОС продемонстрирована при ожирении и инсулинорезистентности [24, 25]. Снижение биодоступности NO ведет к активации трансглютаминазы 2 (ТГ), стимулирующей сосудистый фиброз. Взаимосвязь между артериальной ригидностью и развитием кардио-ренального синдрома и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии представляется дилеммой «курица-яйцо». Артериальная ригидность (АР) у детей с ожирением часто предшествует развитию гипертензии, что предполагает АР одним из наиболее ранних биомаркеров увеличения риска патологии сердца и сосудов. Однако гипертензия считается важным фактором риска ремоделирования сосудов, а сосудистая ригидность рассматривается как процесс адаптации; взаимосвязь «причина-следствие» существует между гипертензией, особенно систолической гипертензией и ригидностью аорты Толщина intima-media сонной артерии – маркер ранних проявлений атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. Артериальная ригидность часто увеличивается у людей с избыточной массой тела/ожирением, а также показана на моделях животных перед развитием гипертензии [26]. Опыты на грызунах показали, что АР предшествует гипертензии у мышей, которых держали на диете, богатой жиром и фруктозой, а отмена такой диеты приводила к уменьшению АР [27].

Инсулинорезистентность наряду с ожирением вносит существенный вклад в развития эндотелиальной дисфункции. Инсулин — сосудистый гормон, оказывает как протекторное, так и атерогенное действие на сосуды. Баланс NO-зависимой вазодилатации и эндотелин-1 — зависимой вазоконстрикции поддерживается инсулином. При экспериментальном сахарном диабете (ЭСД) и недостаточности половых гормонов отмечается выраженная ЭД, что проявляется снижением вазодилатирующей в 2,5 и 1,7 раза, соответственно, антитромботической в 1,7 и 1,3 раза, противовоспалительной функций в 2,2 и 1,5 раза, и увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов в 3,5 раза и 2,9 раза [28].

Существенное влияние на функцию эндотелия оказывает уровень гомоцистеина (ГЦ) и мочевой кислоты (МК) в крови.

ГЦ - серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в метаболическом цикле метионина. ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку. ГЦ снижает вазодилатацию оксидом азота, увеличивает оксидативный стресс, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и изменяет эластичные свойства сосудистой стенки, таким образом, участвует в патогенезе АГ [29].

МК — источник свободно радикального O_2. Доказано, что МК отражает уровень деградации клеток. Уровень МК повышается на ранних стадиях почечной недостаточности. Повышенный уровень МК — независимый фактор неблагоприятного прогноза застойной сердечной недостаточности у взрослых. Официальные рекомендации по применению гипоурикемических препаратов при ожирении и кардиоренальном синдроме отсутствуют ввиду отсутствия доказательной базы [30]. Среди школьников бессимптомная гиперурикемия выявлена в 28% [31].

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЭД

ЭД традиционно рассматривается как обратимый процесс. У детей с ожирением снижение массы тела за счет уменьшения потребления калорий и/или увеличения физической нагрузки снижает

сердечно-сосудистые риски, связанные с ЭД. Помимо опосредованных эффектов потеря веса прямо влияет на эндотелий, стимулируя образование NO-синтазы. У детей с ожирением сочетание диеты и физических упражнений способно улучшить функцию эндотелия крупных сосудов минимум за 6-8 недель. Для улучшения функции эндотелия микрососудов необходимо соблюдение диеты и физических нагрузок около 10 месяцев. Функцию эндотелия микрососудов восстановить гораздо труднее, чем крупных сосудов [32].

У детей с ожирением помимо восстановления функции эндотелия микрососудов отмечена разная динамика EPC и EMP. Максимальное число EPC в крови отмечено после 5 месяцев диеты и физических упражнений. К 10 месяцу уровень EPC вернулся к исходному, число циркулирующих EMP значительно снизилось. Предполагается, что потребность в большом числе EPC уменьшилась, поскольку уменьшилась степень повреждения эндотелия [33].

Фармакологические препараты — протекторы эндотелия: антиоксиданты (витамин Е), поливитамины, содержащие фолиевую кислоту и группу В, эстрогены. Восстанавливают функцию эндотелия ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Функция эндотелия — одна из главных органов-мишеней при ожирении. У детей даже при начальных и средних избытках массы тела изменения функции эндотелия однотипны с таковыми при полном метаболическом синдроме. Эндотелиальная дисфункция — один из главных факторов развития метаболического синдрома, и кардио-ренального континуума. Необходимы дальнейшие исследования функции эндотелия в онтогенезе в физиологических и патологических условиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова В.П., Калашникова В.А. Ожирение у детей — мультидисциплинарная проблема. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.; 2018: 493–498.
2. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Санкт-Петербург, Спецлит; 2018: 582.
3. Juonala M., Magnussen C. G., Berenson G. S. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. The New England Journal of Medicine. 2011; 365(20): 1876–1885.
4. Flammer J.and Lüscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Pflügers Archiv: European Journal of Physiology. 2010; 459(6): 1005–1013.
5. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(16): 1685–1626.
6. Müller-Ehmsen J., Braun D., Schneider T. et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. European Heart Journal. 2008; 29(12): 1560–1568.
7. Williams L., Wheatcroft S., Shah A. M., and Kearney M. T. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. International Journal of Obesity. 2002; 26(6): 754–764.
8. Esposito J., Ciotola M., Schisano B. et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006; 91(9): 3676–3679.
9. Amabile N., Cheng S., Renard J.M., et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2014; 35: 2972–9.
10. Esposito K., Ciotola M., Schisano B., et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3676–9.
11. Gündüz Z., Dursun İ., Tülpar S., et al. Increased endothelial microparticles in obese and overweight children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25: 1111–7.
12. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Yakovlev A., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Increased marker of endothelial cell dysfunction svcam-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A117.
13. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Burnysheva I. Markers of endothelial dysfunction svcam-1, vegf and metabolic status in obese adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118-A119.
14. Asahara T., Kawamoto A., and Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine, Stem Cells. 2011; 29(11): 1650–1655.
15. Viera J., Mooberry M. and Key N. S. Microparticles in cardiovascular disease pathophysiology and outcomes. Journal of the American Society of Hypertension. 2012; 6(4): 243–252.
16. 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.
17. Hijmering M. L., Stroes E. S. G., Olijhoek J., Hutten B. A., Blankestijn P. J., and Rabelink T. J. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. Journal of the American College of Cardiology. 2002; 39(4): 683–688.

18. Juonala M., Viikari J. S. A., Rönnemaa T., Helenius H., Taittonen L., and Raitakari O. T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young finns study. Hypertension. 2006; 48(3): 424–430.
19. Loot A.E., Schreiber J. G., Fisslthaler B., and Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase. Journal of Experimental Medicine. 2009; 206(13): 2889–2896.
20. Eid H. M. A., Arnesen H., Hjerkinn E. M., Lyberg T. and Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. Metabolism. 2004; 53(12): 1574–1579.
21. Toth P. P. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins. Journal of Clinical Lipidology. 2010; 4(5): 376–381.
22. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–87.
23. Cheang W. S., Wong W. T., Tian X. Y. et al. Endothelial nitric oxide synthase enhancer reduces oxidative stress and restores endothelial function in db/db mice. Cardiovascular Research. 2011; 92(2): 267–275.
24. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. Br J Pharmacol. 2012; 165: 633–642. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x. [PMCID: PMC3315036] [PubMed: 21486288].
25. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017; 174: 3496–3513. DOI: 10.1111/bph.13705.
26. Nofer J. R., Kehrel B., Fobker M., Levkau B., Assmann G. and Eckardstein A. V. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. Atherosclerosis. 2002; 161(1): 1–16.
27. Skilton M.R. and Celermajer D.S. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. International Journal of Obesity. 2006; 30: 1041–1049. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803397.
28. Воронков А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции. Дис. … д.м.н. Волгоград; 2011.
29. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 22–24.
30. Сердечнососудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014; №8.
31. Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е., Терновская В.А. Особенности спектра липопротеидов у девочек с бессимптомной гиперурикемией. Российский кардиологический журнал. 2004; № 1: 33–37.
32. Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., De Guchtenaere A. et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. Pediatrics. 2015; 135: e653–61.
33. Luc Bruyndonckx, Vicky Y. Hoymans, Katrien Lemmens, José Ramet, Christiaan J. Vrints. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. Pediatric research. 2016; 79(6).

REFERENCES

1. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Ozhirenie u detej – mul'tidisciplinarnaya problema. [Obesity in children is a multidisciplinary problem]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. SPb.; 2018: 493–498. (in Russian).
2. Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg, Speclit; 2018: 582. (in Russian).
3. Juonala M., Magnussen C. G., Berenson G. S. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. The New England Journal of Medicine. 2011; 365(20): 1876–1885.
4. Flammer J.and Lüscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Pflügers Archiv: European Journal of Physiology. 2010; 459(6): 1005–1013.
5. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(16): 1685–1626.
6. Müller-Ehmsen J., Braun D., Schneider T. et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. European Heart Journal. 2008; 29(12): 1560–1568.
7. Williams L., Wheatcroft S., Shah A. M., and Kearney M. T. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. International Journal of Obesity. 2002; 26(6): 754–764.
8. Esposito J., Ciotola M., Schisano B. et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006; 91(9): 3676–3679.
9. Amabile N., Cheng S., Renard J.M., et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2014; 35: 2972–9.
10. Esposito K., Ciotola M., Schisano B., et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3676–9.
11. Gündüz Z., Dursun İ., Tülpar S., et al. Increased endothelial microparticles in obese and overweight children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25: 1111–7.
12. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Yakovlev A., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Increased marker of endothelial cell dysfunction svcam-1 in

umbilical cord blood in neonates born to obese women. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A117.
13. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Burnysheva I. Markers of endothelial dysfunction svcam-1, vegf and metabolic status in obese adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118-A119.
14. Asahara T., Kawamoto A., and Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine, Stem Cells. 2011; 29(11): 1650–1655.
15. Viera J., Mooberry M. and Key N. S. Microparticles in cardiovascular disease pathophysiology and outcomes. Journal of the American Society of Hypertension. 2012; 6(4): 243–252.
16. 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.
17. Hijmering M. L., Stroes E. S. G., Olijhoek J., Hutten B. A., Blankestijn P. J., and Rabelink T. J. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. Journal of the American College of Cardiology. 2002; 39(4): 683–688.
18. Juonala M., Viikari J. S. A., Rönnemaa T., Helenius H., Taittonen L., and Raitakari O. T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young finns study. Hypertension. 2006; 48(3): 424–430.
19. Loot A.E., Schreiber J. G., Fisslthaler B., and Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase. Journal of Experimental Medicine. 2009; 206(13): 2889–2896.
20. Eid H. M. A., Arnesen H., Hjerkinn E. M., Lyberg T. and Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. Metabolism. 2004; 53(12): 1574–1579.
21. Toth P. P. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins. Journal of Clinical Lipidology. 2010; 4(5): 376–381.
22. Petrenko YU.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [The biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–87. (in Russian).
23. Cheang W. S., Wong W. T., Tian X. Y. et al. Endothelial nitric oxide synthase enhancer reduces oxidative stress and restores endothelial function in db/db mice. Cardiovascular Research. 2011; 92(2): 267–275.
24. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. Br J Pharmacol. 2012; 165: 633–642. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01430.x. [PMCID: PMC3315036] [PubMed: 21486288].
25. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017; 174: 3496–3513. DOI: 10.1111/bph.13705.
26. Nofer J. R., Kehrel B., Fobker M., Levkau B., Assmann G. and Eckardstein A. V. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. Atherosclerosis. 2002; 161(1): 1–16.
27. Skilton M.R. and Celermajer D.S. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. International Journal of Obesity. 2006; 30: 1041–1049. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803397.
28. Voronkov A.V. Endotelial'naya disfunkciya i puti ee farmakologicheskoj korrekcii. [Endothelial dysfunction and ways of its pharmacological correction]. Dis. … d.m.n., Volgograd; 2011.
29. Teplyakov A.T., Berezikova E.N., SHilov S.N. i dr. Ocenka roli gipergomocisteinemii i polimorfizma S677T gena metilentetragidrofolat-reduktazy v razvitii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. [Assessment of the role of hyperhomocysteinemia and C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in the development of chronic heart failure]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2016; 15(4): 22–24.
30. Serdechnososudistyj risk i hronicheskaya bolezn' pochek: strategiya kardio-nefroprotekcii. [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: a cardio nephroprotection strategy]. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; №8.
31. Malyavskaya S.I., Toropygina T.A., Tril' V.E., Ternovskaya V.A. Osobennosti spektra lipoproteidov u devochek s bessimptomnoj giperurikemiej. [Features of the spectrum of lipoproteins in girls with asymptomatic hyperuricemia]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2004; № 1: 33–37.
32. Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., De Guchtenaere A. et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. Pediatrics. 2015; 135: e653–61.
33. Luc Bruyndonckx, Vicky Y. Hoymans, Katrien Lemmens, José Ramet, Christiaan J. Vrints. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. Pediatric research. 2016; 79(6).