

УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЮНОШЕЙ 18 ЛЕТ — 21 ГОДА С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Лана Кахаберовна Церцвадзе¹, Марина Владимировна Авдеева^{1, 2},
Дмитрий Сергеевич Щеглов¹, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Марина Владимировна Авдеева — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением. E-mail: Lensk69@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Поступила: 04.09.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Обоснование исследования. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в юношеском возрасте на фоне абдоминального ожирения, может быть причиной ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом периоде жизни. **Цель исследования:** изучить уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени абдоминального ожирения у юношей 18 лет — 21 года. **Методы.** Обследовано 197 лиц мужского пола юношеского возраста с абдоминальным ожирением, которые были разделены на III группы — с ожирением I степени, II степени и III степени. Изучен уровень маркеров эндотелиальной дисфункции: интерлейкин-6; Р-селектин; циркулирующие эндотелиальные клетки, высокочувствительный С-реактивный белок. **Результаты.** В группе юношей с ожирением III степени по сравнению с группами юношей с ожирением II и I степени отмечен более высокий уровень биологических маркеров эндотелиальной дисфункции, включая уровень интерлейкина-6 ($5,3 \pm 1,3$ пг/мл; $4,7 \pm 0,9$ пг/мл; $3,7 \pm 0,8$ пг/мл; $F = 3,6$; $p < 0,05$); высокочувствительного С-реактивного белка ($13,7 \pm 2,8$ мг/л; $6,2 \pm 1,9$ мг/л; $4,4 \pm 0,9$ мг/л; $F = 75,4$; $p < 0,001$); количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин ($20,3 \pm 3,5\%$, $17,1 \pm 2,0\%$, $11,8 \pm 3,3\%$; $F = 22,3$; $p < 0,001$) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток ($9,3 \pm 2,8$; $6,0 \pm 0,5$; $2,3 \pm 0,5$ на 300 000 лейкоцитов). **Заключение.** По мере прогрессирования абдоминального ожирения отмечается ухудшение эндотелиальной функции у юношей. Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с абдоминальным ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение у юношей; эндотелиальная дисфункция; абдоминальное ожирение; дисфункция эндотелия.

BIOMARKER LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN YOUTH 18–21 YEARS WITH ABDOMINAL OBESITY

© Lana K. Tsertsvadze¹, Marina V. Avdeeva^{1, 2}, Dmitry S. Scheglov¹, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky pr., 47. Saint-Petersburg, 195067

Contact information: Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Family; Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management. E-mail: Lensk69@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Received: 04.09.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Background. Endothelial dysfunction, which develops in adolescence against the background of abdominal obesity, may be the cause of the accelerated development of cardiovascular diseases in adulthood. **Aims:** to study the level of biomarkers of endothelial dysfunction depending on the degree of abdominal obesity in young men aged 18–21 years. **Materials and methods.** 197 obese adolescent males were examined, which were divided into groups III — with abdominal obesity of 1st degree, 2nd degree and 3rd degree. The level of markers of endothelial dysfunction was studied: interleukin-6; P-selectin; circulating endothelial cells, highly sensitive C-reactive protein. **Results.** In the group of boys with grade 3 abdominal obesity, compared with the groups of boys with grade 2 and 1 obesity, a higher level of biological markers of endothelial dysfunction, including the level of interleukin-6 (5.3 ± 1.3 pg/ml; 4.7 ± 0.9 pg/ml, 3.7 ± 0.8 pg/ml, $F=3.6$, $p<0.05$); highly sensitive C-reactive protein (13.7 ± 2.8 mg/l; 6.2 ± 1.9 mg/l; 4.4 ± 0.9 mg/l; $F=75.4$; $p<0.001$); the number of cells expressing P-selectin on the surface ($20.3 \pm 3.5\%$, $17.1 \pm 2.0\%$, $11.8 \pm 3.3\%$; $F=22.3$; $p<0.001$) and the number of circulating endothelial cells (9.3 ± 2.8 ; 6.0 ± 0.5 ; 2.3 ± 0.5 per 300,000 leukocytes). **Conclusions.** As abdominal obesity progresses, there is a deterioration in endothelial function in young men. The data obtained indicate the activation of different pathways of the systemic inflammatory response and endothelial dysfunction in abdominal obese boys.

KEY WORDS: obesity in youth; endothelial dysfunction; abdominal obesity; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — растущая проблема для современного общества, поскольку этим заболеванием страдают более 711,4 млн человек во всем мире [9, 13, 18], среди которых 107,7 млн детей. Ожирение является одним из основных факторов риска различных хронических заболеваний и приводит к гипертензии, инсулинорезистентности и диабету [2, 11, 14]. С ростом распространенности детского ожирения эти сопутствующие заболевания начали развиваться в раннем детстве. Первичными признаками сердечно-сосудистых заболеваний являются эндотелиальная дисфункция и субклиническое воспаление у взрослых [5, 15]. Известно, что у детей с ожирением определяется повышенный уровень различных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, включая фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок и молекулы клеточной адгезии [6, 12, 16]. Это повышение указывает на наличие сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции в детском возрасте. Появление эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в детском возрасте считается первым признаком развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом периоде жизни [17]. Вместе с тем исследований, посвященных оценке состояния функции эндотелия сосудов у юношей в зависимости от степени выраженности абдоминального ожирения, практически не проводилось [19].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить уровень биомаркеров развития эндотелиальной дисфункции в зависимости от

степени абдоминального ожирения у юношей 18 лет — 21 года.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (протокол № 01123 от 01.11.2017 г.). Набор пациентов в исследование осуществлялся среди лиц мужского пола, направленных райвоенкоматами для обследования в эндокринологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». *Критерии включения в исследование:* мужской пол; европеоидная раса; возраст 18 лет — 21 год; признаки абдоминального ожирения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии не включения в исследование:* сахарный диабет (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л); индекс массы тела < 30 кг/м²; синдром Иценко–Кушинга; отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Обследовано 197 пациентов (средний возраст $19,4 \pm 1,2$ года). В зависимости от степени выраженности ожирения все участники исследования были разделены на три группы: I группа — пациенты с ожирением I степени ($n=27$; средний возраст $18,9 \pm 0,5$ года); II группа — пациенты с ожирением II степени ($n=90$; средний возраст $19,3 \pm 0,9$ года); III группа — пациенты с ожирением III степени ($n=80$; средний возраст $19,5 \pm 1,1$ года). Па-

циенты в группах не отличались по возрасту ($F=1,35$; $p=0,23$).

Определялся индекс массы тела (ИМТ) и измерялся объем талии. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг) / рост (м)².

Для оценки функции эндотелия сосудов проводили лабораторные исследования с определением уровня циркулирующих эндотелиальных клеток, интерлейкина-6; высокочувствительного С-реактивного белка; количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD146 PE, CD45 PC 500 на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0–5 на 300 000 лейкоцитов). Определение количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD62 PE и индуктора активации АДФ 20 мкмоль/л на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0,1–4% до активации АДФ). Уровень интерлейкина-6 определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе Roche Cobas c411 (референсные значения 0–7 пг/мл). Высокочувствительный С-реактивный белок определяли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Architect c800 с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л. При уровне высокочувствительного С-реактивного белка менее 1,0 мг/л сердечно-сосудистый риск расценивали как низкий; при 1–3 мг/л — средний; при уровне более 3 мг/л — повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или 95% доверительный интервал (ДИ). Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Для выявления межгрупповых различий в ≥ 3 группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (модуль ANOVA пакета STATISTICA 10.0). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе уровня интерлейкина-6 как одного из маркеров хронического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции установлено, что во всех обследованных группах пациентов его среднее значение находилось в пределах референсных границ. Однако межгрупповое сравнение показало, что в группе юношей с III степенью ожирения уровень интерлейкина-6 достоверно выше, чем у юношей со II и I степенями ожирения (соответственно: $5,3 \pm 1,3$ пг/мл; $4,7 \pm 0,9$ пг/мл; $3,7 \pm 0,8$ пг/мл; $F=3,6$; $p < 0,05$) (рис. 1).

Возраст юношей с абдоминальным ожирением не был связан с уровнем интерлейкина-6 ($r=0,02$; $p > 0,05$). Однако уровень интерлейкина-6 находился в достоверной взаимосвязи с другими маркерами хронического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции — высокочувствительным С-реактивным белком ($r=0,36$; $p < 0,05$) и Р-селектином ($r=0,61$; $p < 0,05$).

При анализе уровня маркера хронического сосудистого воспаления и сердечно-сосудистого риска установлено, что в группе юношей с абдоминальным ожирением III степени отмечается наиболее высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка. При этом у пациентов с III степенью абдоминального ожирения концентрация высокочувствительного С-реактивного белка оказалась в 2 раза выше, чем при II степени ожирения и в 3 раза выше, чем при I степени ожирения (соответственно: $13,7 \pm 2,8$ мг/л; $6,2 \pm 1,9$ мг/л; $4,4 \pm 0,9$ мг/л; $F=75,4$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Независимо от степени абдоминального ожирения у всех обследованных юношей уровень высокочувствительного С-реактивного белка соответствовал повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку превышал

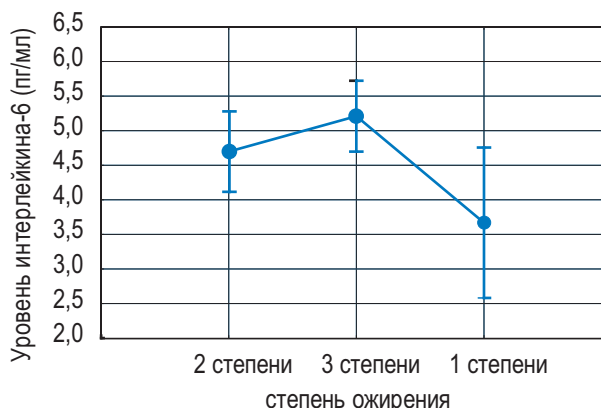


Рис. 1. Средний уровень интерлейкина-6 у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

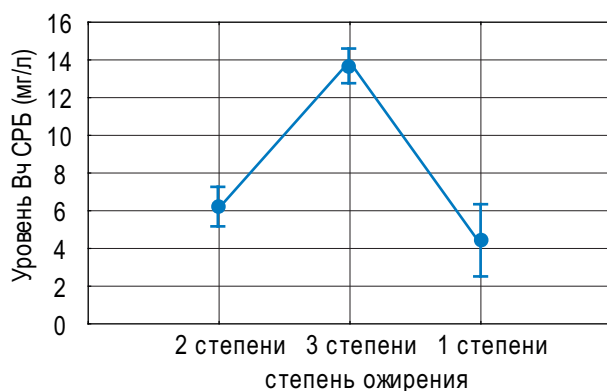


Рис. 2. Средний уровень высокочувствительного С-реактивного белка у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

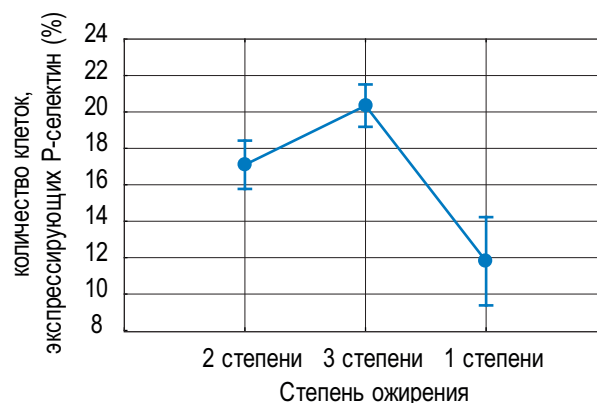


Рис. 3. Среднее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, у юношей с разной степенью ожирения

3 мг/л. Статистически значимой взаимосвязи концентрации высокочувствительного С-реактивного белка с возрастом обследованных юношей в настоящем исследовании не установлено ($r=0,27$; $p>0,05$).

На рисунке 3 представлены результаты межгруппового сравнительного анализа количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, в зависимости от степени ожирения юношей. Наибольшее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, зафиксировано в группе юношей с III степенью ожирения (соответственно: $20,3 \pm 3,5\%$; $17,1 \pm 2,0\%$; $11,8 \pm 3,3\%$; $F=22,3$; $p<0,001$). Во всех трех группах юношей с ожирением среднее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, оказалось выше референсных значений. Как правило, повышенная экспрессия Р-селектина ассоциирована с ухудшением эндотелиальной функции и ускоренным развитием атеросклероза. Следовательно, полученные в исследовании данные можно рассценивать как ухудшение эндотелиальной функции по мере прогрессирования ожирения у юношей.

Анализ взаимосвязей между количеством клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка выявил наличие достоверной корреляции анализируемых биомаркеров ($r=0,41$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с ожирением.

Сравнительный анализ уровня циркулирующих эндотелиальных клеток показал, что в группе юношей с I степенью ожирения его среднее значение находилось в пределах референсных границ ($2,3 \pm 0,5$ на 300 000 лейкоцитов), а при ожирении II и III степени определялся

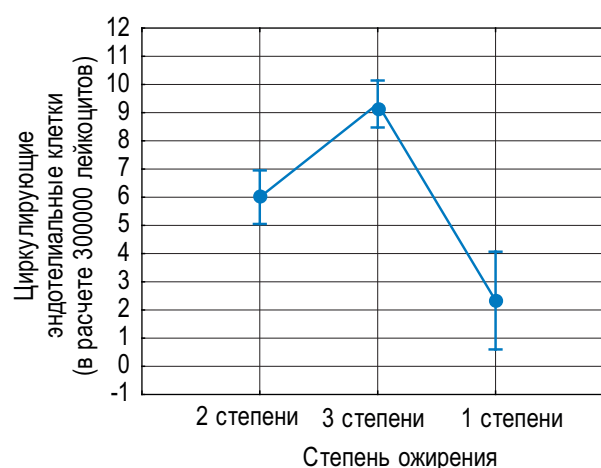


Рис. 4. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

повышенный уровень этого маркера эндотелиальной дисфункции (соответственно: $6,0 \pm 0,5$ и $9,3 \pm 2,8$ на 300 000 лейкоцитов) (рис. 4).

Установлены статистически значимые корреляционные связи между индексом массы тела и показателями эндотелиальной дисфункции (табл. 1). Исследование выявило сильную положительную корреляционную связь между значением индекса массы тела и количеством клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин ($r=69$; $p<0,05$); уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток ($r=67$; $p<0,05$); концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка ($r=77$; $p<0,05$). Средняя по силе связь установлена между индексом массы тела и уровнем интерлейкина-6 ($r=41$; $p<0,05$). Таким образом, получены доказательства того, что ухудшение эндотелиальной функции напрямую связано с прогрессированием ожирения.

Таблица 1

Статистически значимые корреляции между индексом массы тела и биомаркерами эндотелиальной дисфункции

Переменная, коррелирующая с индексом массы тела	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Циркулирующие эндотелиальные клетки, N на 300 000 лейкоцитов	0,67	<0,05
Количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, %	0,69	<0,05
Интерлейкин-6, пг/мл	0,41	<0,05
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	0,75	<0,05

Существуют разные методы оценки эндотелиальной дисфункции, при этом каждый из методов оценки маркеров эндотелиальной дисфункции имеет свои преимущества и недостатки. На протяжении последнего десятилетия особое внимание уделяется оценке биомаркеров эндотелиальной дисфункции как альтернативе традиционным методам диагностики и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний на самой ранней стадии заболевания [1]. Вместе с тем большинство исследований по изучению структурно-функционального состояния сосудистой стенки у детей и подростков с ожирением проводилось с помощью неинвазивных методов диагностики [4]. Анализ частоты эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с абдоминальным ожирением показывает, что ее выявляемость варьирует от 66 до 77% при использовании в качестве диагностического маркера индекса реактивной гиперемии [3, 7, 10]. Частота выявления эндотелиальной дисфункции у подростков с конституционально-экзогенным ожирением возрастает до 83,7% при использовании в качестве диагностического маркера утолщения комплекса интима-медиа [8]. В представленном исследовании у всех юношей с абдоминальным ожирением имелись признаки эндотелиальной дисфункции, однако в качестве диагностического критерия использовалось повышение концентрации биомаркеров. Данные различия можно объяснить тем, что инвазивные методы определения эндотелиальной дисфункции являются более точными по сравнению с неинвазивными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции выявлено у всех обследованных юношей независимо от степени абдо-

минального ожирения. Наиболее выраженное повышение уровня биомаркеров ожирения характерно для юношей с III степенью ожирения. Таким образом, по мере прогрессирования ожирения отмечается ухудшение эндотелиальной функции у юношей. Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с ожирением. Результаты исследования показали важность оценки эндотелиальной дисфункции для определения тактики профилактических вмешательств и снижения сосудистого риска у юношей с ожирением.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17 (4): 612–8.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Игошина Н.О. и др. Возможности оценки кардиометаболических нарушений у детей и подростков с ожирением в условиях детской поликлиники. Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 2022: 58–9.
4. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Шкурят Т.П. и др. Особенности кардиометаболических нарушений при ожирении на примере детской популяции Ростовской области. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13 (2): 102–12.
5. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
6. Галенко А.С., Лосева К.А., Рыбин Е.В. Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний, так или нет? Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 115–28.
7. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015; (4): 13.
8. Мирошниченко О.М. Ранние признаки сосудистых нарушений у подростков с конституционально-экзогенным ожирением в катамнезе. Актуальные вопросы

- фундаментальной, клинической медицины и фарма-
ции. 2020: 32–6.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Черно-
ва Л.А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
 10. Тодиева А.М., Звартау Н.Э., Никитина И.Л. Характери-
стика и оценка эндотелиальной дисфункции у подрост-
ков с ожирением и сниженной обеспеченностью витами-
ном D. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022; (1): 46–52.
 11. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The
metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008; 29: 777–822.
 12. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk
for cardiovascular disease in children and adolescents.
Circulation. 2011; 124 (15):1 673–86.
 13. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of
overweight and obesity in 195 countries over 25 years.
N Engl J Med. 2017; 377: 13–27.
 14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the
problem. *J Intern Med.* 2008; 263: 336–52.
 15. Loader J., Roustit M., Baltzis D. et al. Vascular dysfunc-
tion, inflammation, and exercise in diabetes. *Diabetes
and Exercise.* Humana Press, Cham. 2018; 137–50.
 16. Nadeau K.J., Mahs D.M., Daniels S.R. et al. Childhood
obesity and cardiovascular disease: links and prevention
strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 513–25.
 17. Patel S.R., Bellary S., Karimzad S., Gherghel D. Over-
weight status is associated with extensive signs of micro-
vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep.*
2016; 6: 32282.
 18. Skinner A.C., Perrin E.M., Skelton J.A. Prevalence of
obesity and severe obesity in US children, 1999–2014.
Obesity. 2016; 24: 1116–23.
 19. Yin C., Hu W., Wang M., Xiao Y. The role of the adi-
pocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial
function and insulin resistance in obese children. *BMC
endocrine disorders.* 2019; (1): 1–8.
 4. Bocharova O.V., Teplyakova E.D., Shkurat T.P. et al.
Osobennosti kardiometabolicheskikh narushenij pri
ozhirenii na primere detskoj populyacii Rostovskoj
oblasti [Features of cardiometabolic disorders in obe-
sity on the example of the children’s population of the
Rostov region]. *Medical Herald of the South of Russia.*
2022; 13(2): 102–12. (in Russian).
 5. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S.
i dr. Formirovanie metabolicheskogo sindroma v dets-
kom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie
aspekty [Formation of metabolic syndrome in childhood:
theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr.* 2019;
10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78. (in Rus-
sian).
 6. Galenko A.S., Loseva K.A., Rybin E.V. Endotelij —
klyuch k resheniyu problemy kardiovaskulyarnyh
zabolevanij, tak ili net? [Endothelium is the key to sol-
ving the problem of cardiovascular diseases, right or
not?] *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021;
3(4): 115–28. (in Russian).
 7. Maskova G.S., Chernaya N.L., Dadaeva O.B. Patogene-
ticheskie varianty razvitiya disfunkcii endoteliya sosu-
dov u podrostkov s ozhireniem [The pathogenic variants
in the development of endothelial dysfunction of blood
vessels among adolescents with obesity]. *Vestnik novyh
medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.* 2015; (4):
13. (in Russian).
 8. Miroshnichenko O.M. Rannie priznaki sosudistyh
narushenij u podrostkov s konstitucional’no-ekzogen-
nym ozhireniem v katamneze [Early signs of vascular
disorders in adolescents with constitutional exogenous
obesity in the catamnesis]. *Aktual’nye voprosy fun-
damental’noj, klinicheskoy mediciny i farmacii.* 2020:
32–6. (in Russian).
 9. Stroeв Yu.I., Churilov L.P., Bel’gov A.Yu., Chernova
L.A. Ozhirenie u podrostkov [Obesity in adoles-
cents]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ., 2003. (in Rus-
sian).
 10. Todiєva A.M., Zvartau N.E., Nikitina I.L. Harakteristika
i ocenka endotelial’noj disfunkcii u podrostkov s ozhire-
niem i snizhennoj obespechennost’yu vitaminom D
[Characterization and assessment of endothelial dys-
function in adolescents with obesity and vitamin D de-
ficiency]. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2022; (1):
46–52. (in Russian).
 11. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The
metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008; 29: 777–
822.
 12. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk
for cardiovascular disease in children and adolescents.
Circulation. 2011; 124 (15):1 673–86.
 13. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of
overweight and obesity in 195 countries over 25 years.
N Engl J Med. 2017; 377: 13–27.
 14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the
problem. *J Intern Med.* 2008; 263: 336–52.

REFERENCES

1. Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhma-
nov M.M. Sovremennye biomarkery endotelial’noj dis-
funkcii pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah [Novel
Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascu-
lar Diseases]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.*
2021; 17 (4): 612–8. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr.
Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical es-
says)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
3. Bocharova O.V., Teplyakova E.D., Igoshina N.O. et al.
Vozmozhnosti ocenki kardiometabolicheskikh narushenij
u detej i podrostkov s ozhireniem v usloviyah detskoj
polikliniki [Possibilities for assessing cardiometabolic
disorders in children and adolescents with obesity in a
children’s clinic]. Tezisy VIII Obshcherossiyskogo kon-
ferenc-marafona «Perinatal’naya medicina: ot pregravid-
idarnoj podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu». 2022:
58–9. (in Russian).

15. Loader J., Roustit M., Baltzis D. et al. Vascular dysfunction, inflammation, and exercise in diabetes. *Diabetes and Exercise*. Humana Press, Cham. 2018; 137–50.
16. Nadeau K.J., Mahs D.M., Daniels S.R. et al. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 513–25.
17. Patel S.R., Bellary S., Karimzad S., Gherghel D. Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep*. 2016; 6: 32282.
18. Skinner A.C., Perrin E.M., Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity*. 2016; 24: 1116–23.
19. Yin C., Hu W., Wang M., Xiao Y. The role of the adipocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children. *BMC endocrine disorders*. 2019; (1): 1–8.