

## ИЗМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Коврижных Е. В., Петрова Д. А., Заурова М. Б., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И.**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Коврижных Екатерина Викторовна, студент кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: medkkovr@mail.ru

**For correspondence:** Ekaterina V. Kovrizhnykh, Student of the Department of General and Clinical Pathophysiology Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: medkkovr@mail.ru

### Information about authors:

**Kovrizhnykh E. V.**, <https://orcid.org/0009-0000-3231-6091>

**Petrova D. A.**, <https://orcid.org/0009-0000-3533-5300>

**Zaurova M. B.**, <https://orcid.org/0009-0002-3307-907X>

**Kubyshekin A. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

**Fomochkina I. I.**, <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

### РЕЗЮМЕ

Метаболический синдром (МС) – многофакторная патология, характеризующаяся висцеральным ожирением, гипертонией, гипергликемией и дислипидемией. Данный синдром является фактором риска для развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Среди множеств звеньев патогенеза эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из важных механизмов развития МС. О развитии эндотелиальной дисфункции свидетельствует изменение специфических биомаркеров в периферической крови, концентрация и структура которых изменяются в зависимости от стадии заболевания. Одним из наиболее значимых патогенетических аспектов МС является инсулинорезистентность: так, гипергликемия способствует повреждению эндотелиоцитов из-за явлений хронического воспаления, в печени увеличивается выработка триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и, одновременно, происходит снижение концентрации защитных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Биомаркерами эндотелиальной дисфункции являются окисленные липопротеины низкой плотности (ox-LПНП), которые способствуют уменьшению диаметра просвета сосудов и повышению их тонуса, кроме того они влияют на экспрессию провоспалительных, вазоконстрикторных и протромботических агентов, пролиферацию гладкомышечных клеток артерий. Нарушается синтез веществ, выделяемых эндотелиоцитами, что приводит к колебанию концентрации молекул ингибитора активатора плазминогена - 1 (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (tPA), циркулирующих зрелых эндотелиальных клеток, клеток-предшественниц эндотелия, вазоконстрикторного агента (ET1) и нарушению высвобождения оксида азота (NO). Несомненно, и висцеральное ожирение является ключевой причиной метаболического синдрома, при котором снижается выработка оксида азота и других вазопротекторных релаксирующих факторов. Отдельным биомаркером ЭД являются циркулирующие эндотелиальные клетки, микрочастицы и внеклеточные наноразмерные везикулы, которые появляются в кровотоке в результате некротических и апоптотических процессов. Выявление всех вышеописанных биомаркеров может свидетельствовать о развитии метаболического синдрома, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией и способствовать стратификации риска развития патологий сердечно – сосудистой, эндокринной, половой и других систем организма человека. Использовали источники на английском, русском и испанском языках, включая публикации с 2020 по 2025 годы, доступные в базах PubMed, Research Gate, National Library of Medicine, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & Elibrary.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, маркеры эндотелиальной дисфункции, эндотелин-1, оксид азота, эндотелиальная синтаза азота.

### CHANGES IN SPECIFIC MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN METABOLIC SYNDROME

**Kovrizhnykh E. V., Petrova D. A., Zaurova M. B., Kubyshekin A.V., Fomochkina I. I.**

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Metabolic syndrome (MS) is a multifactorial pathology characterized by visceral obesity, hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia. This syndrome is a risk factor for the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases, in particular atherosclerosis. Among the many links of pathogenesis, endothelial dysfunction (ED) is one of

the important mechanisms of MS development. The development of endothelial dysfunction is indicated by changes in specific biomarkers in peripheral blood, the concentration and structure of which vary depending on the stage of the disease. One of the most significant pathogenetic aspects of MS is insulin resistance: for example, hyperglycemia contributes to endotheliocyte damage due to chronic inflammation, and the production of triglycerides (TG) and very low-density lipoproteins (VLDL) increases in the liver, while the concentration of protective high-density lipoproteins (HDL) decreases. Biomarkers of endothelial dysfunction are oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL), which help to reduce the diameter of the vascular lumen and increase their tone, in addition, they affect the expression of proinflammatory, vasoconstrictor and prothrombotic agents, proliferation of smooth muscle cells of the arteries. The synthesis of substances secreted by endotheliocytes is disrupted, which leads to fluctuations in the concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA), circulating mature endothelial cells, endothelial progenitor cells, vasoconstrictor agent (ET1) and impaired release of nitric oxide (NO). Undoubtedly, visceral obesity is also a key cause of metabolic syndrome, in which the production of nitric oxide and other vasoprotective relaxing factors decreases. A separate biomarker of ED is circulating endothelial cells, microparticles, and extracellular nanoscale vesicles that appear in the bloodstream as a result of necrotic and apoptotic processes. The identification of all the biomarkers described above may indicate the development of a metabolic syndrome associated with endothelial dysfunction and contribute to the stratification of the risk of developing pathologies of the cardiovascular, endocrine, reproductive and other systems of the human body. We used sources in English, Russian, and Spanish, including publications from 2020 to 2025 available in the databases PubMed, Research Gate, National Library of Medicine, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & Elibrary.

**Key words:** endothelial dysfunction, metabolic syndrome, markers of endothelial dysfunction, endothelin-1, nitric oxide, endothelial nitrogen synthase.

Метаболический синдром (МС) имеет различную распространенность по всему миру и часто коррелирует с абдоминальным ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, он представляет собой актуальную проблему, затрагивающую приблизительно 1/4 населения Земли (ВОЗ, 2018). Согласно прогнозам Всемирной Организации Здоровья, к 2035 году частота встречаемости МС может возрасти до 53%. Несмотря на количество проведенных исследований, большинство современных методов лечения направлены только на сопутствующие метаболическому синдрому патологии, а терапия, нацеленная на одно из главных патогенетических звеньев - эндотелиальную дисфункцию, к сожалению, до сих пор не разработана [1]. Для предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний было предложено использование биомаркеров эндотелиальной дисфункции с целью выявления микро- и макрососудистых повреждений, развития атеросклероза, особенно при нарушениях обмена веществ [2]. Определение патогенетической взаимосвязи повреждения эндотелиальных клеток при метаболическом синдроме имеет важное значение для разработки нового варианта терапии у людей с различными заболеваниями, включая диабет II типа и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [3; 4]. Будущие исследования могут быть сосредоточены на разработке методов эффективной терапии, направленной на ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме. В этом обзоре будут обобщены аспекты измененных молекулярных механизмов, возникающих при эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с метаболическим синдромом, а также применение потенциальных

биомаркеров в терапевтической практике при данной патологии.

Метаболический синдром (МС), представляющий собой конгломерат патологических состояний, включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и гиперлипидемию. МС является фактором риска развития множества патологий, в т. ч. сахарного диабета 2 типа, синдрома обструктивного апноэ сна, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников, эректильной дисфункции, рака предстательной железы, заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркта миокарда, инсульта и атеросклероза [5-15]. МС оказывает негативное влияние на сосудистую стенку, вызывая эндотелиальную дисфункцию. ЭД - состояние дисбаланса синтеза сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов: при этом наблюдается сдвиг в сторону образования провоспалительных, вазоконстрикторных и протромботических агентов, пролиферация гладкомышечных клеток артерий [10], а также нарушается продукция веществ, выделяемых эндотелиоцитами, что приводит к колебанию уровня молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, E-селектин), ингибитора активатора плазминогена - 1 (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (tPA), фактора фон Виллебранда, лектиноподобного окисленного рецептора липопротеина низкой плотности - 1 (LOX-1), циркулирующих зрелых эндотелиальных клеток, клеток-предшественниц эндотелия и вазоконстрикторного агента (ET-1) [3]. Систематизированные данные, касаемые патогенетической роли биомаркеров ЭД при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их патогенетическое значение.**  
**Table 1. Markers of endothelial dysfunction and their pathogenetic significance.**

Маркер ЭД	Сокращенное название	Патогенетическое значение
Оксисленные липопротеины низкой плотности	Ох-ЛПНП	Проатерогенные маркеры, усиливающие локальное воспаление.
Свободные жирные кислоты	СЖК	Увеличивают синтез глюкозы, ТГ и ЛПОНП.
Эндотелин-1	ЭТ-1	Вазоконстрикторный, хемотаксический и митогенный эффекты.
Ингибитор активатора плазминогена-1	PAI-1	Подавляет превращение плазминогена в плазмин и лизис тромбов. Белок острой фазы: повышение является фактором риска тромбоза и атеросклероза.
Тканевой активатор плазминогена	tPA	Способствует превращению плазминогена в плазмин.
Эндотелиальная синтаза оксида азота	eNOS	Снижение экспрессии eNOS приводит к уменьшению оксида азота, что связано со стойкой вазоконстрикцией и гиперплазией гладкомышечных клеток сосудов.
Ассиметричный диметиларгинин	ADMA	Эндогенный ингибитор синтеза оксида азота, ассоциирован с повышением VCAM – 1.
Фактор фон Виллебранда	vWF	Обеспечивает адгезию тромбоцитов на сосудистой стенке
Молекула межклеточной адгезии-1	ICAM – 1	Рецептор адгезии лейкоцитов в очаге воспаления, активирует Т – клеточный иммунный ответ, выведение патогенов, некротизированных клеток и апоптотических телец.
Молекула адгезии сосудистых клеток-1	VCAM – 1	Адгезия иммунных клеток на эндотелиоцитах и прогрессия воспаления.
Эндотелиальный селектин	E - селектин	Усиливают привлечение и связывание лейкоцитов с эндотелием.
Ангиопозтин-подобный белок 2	ANGPTL2	Провоспалительный медиатор, способствует прогрессии воспалительного процесса в сосудах и повышению хемотаксической активности клеток моноцитарного ряда.
С-реактивный белок	СРБ	Белок острой фазы, неспецифический маркер воспаления
Внеклеточные наноразмерные везикулы	EV	Появляются в кровотоке в результате некроза и апоптоза.

Резистентность к инсулину играет одну из главных ролей в развитии метаболического синдрома и включает в себя такие последствия, как: гипертензию, абдоминальное ожирение и атерогенную дислипидемию [4; 14- 16]. При МС высвобождаются циркулирующие свободные жирные кислоты (СЖК), они, в свою очередь, снижают поглощение глюкозы в мышцах, вследствие чего уровень гликемии повышается, что приводит к увеличению секреции инсулина поджелудочной железой [13]. Одновременно, в печени СЖК увеличивают выработку глюкозы, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, уменьшая гликогенез. Резистентность к инсулину связана с повышенным липолизом и

усиленным производством свободных жирных кислот в порочном круге [2; 13]. Следовательно, происходит снижение уровня защитных антиатерогенных липопротеинов высокой плотности и повышение ЛПОНП [13; 17].

Оксисленные липопротеины низкой плотности (ох – ЛПНП) идентифицированы как проатерогенные маркеры риска развития ишемической болезни сердца, т.к. они, связываясь с лектиноподобным рецептором-1 ох – ЛПНП (LOX-1), запускают сигнальный путь CD40/CD40L, усиливая локальное воспаление [6]. Также концентрация ох – ЛПНП коррелирует с уровнем эндотелина – 1 (ЭТ-1), оказывающего значительное влияние на развитие эндотелиальной дисфункции, поскольку

характеризуется мощным вазоконстрикторным, хемотаксическим и митогенным эффектами, которые приводят к пролиферации гладкомышечных клеток, уменьшению диаметра просвета сосудов и повышению их тонуса [6; 18].

Считаем важным подчеркнуть, что только окисленные свободными радикалами ЛПНП являются атерогенными [2]. Под воздействием окисленных липопротеинов низкой плотности, гипертонии и сниженной концентрации инсулина в кровотоке уменьшается экспрессия оксида азота, активирующего растворимую гуанилатциклазу в клетках мышечного слоя, который посредством циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), инициирует расслабление и, как следствие, снижение тонуса сосудов [6; 18; 19]. Нарушение высвобождения оксида азота эндотелиальными клетками, катализируемое синтазой оксида азота (eNOS) является начальным звеном в цепи, запускающей эндотелиальную дисфункцию, так как отсутствие монооксида азота приводит к стойкой вазоконстрикции и гиперплазии клеток гладкой мускулатуры сосудов, а затем ее дисфункции [13, 20]. В связи со снижением экспрессии eNOS, обусловленной инсулинорезистентностью, образуется супероксид-анион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), реагирующий с NO с образованием пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), что способствует стойкой вазоконстрикции [15].

Кроме этого, висцеральное ожирение, являясь основным критерием в установлении метаболического синдрома, характеризуется увеличением объема и изменением клеточного состава периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), в результате чего она становится дисфункциональной. ПВЖТ проявляется в накоплении околоаортального,

перикардиального, околопочечного жира и специфических отложений в крупных пристеночных органах, расположенных в непосредственной близости к адвентициальному слою кровеносных сосудов. В связи с дисфункцией периваскулярной жировой ткани также снижается выработка оксида азота и других вазопротекторных релаксирующих факторов [21; 24; 26]. Несмотря на физиологическую значимость NO его применение в качестве специфического маркера эндотелиальной дисфункции в клинической практике неосуществимо в связи с малым временем полураспада [27], однако противоположная ситуация складывается относительно метаболитов оксида азота, NO-синтаз (eNOS, nNOS, iNOS) и их ингибиторов, в частности ассиметричного диметиларгинина (ADMA) [6; 13; 21-23; 29; 31]. Повышение последнего сопровождается увеличением концентрации в периферическом кровотоке VCAM – 1 (молекула адгезии сосудистых клеток-1), опосредующего адгезию иммунных клеток на эндотелии сосудов и, как следствие, способствующего прогрессии воспаления [3; 6]. ADMA может служить специфическим биомаркером активации эндотелия, указывая на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемии, гипертонии, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, инсульта, терминальной стадии почечной недостаточности и сахарного диабета), т.к. увеличивает окислительный стресс в эндотелиоцитах и ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию артерий [6; 24; 29; 38]. Патогенетическая корреляция критериев метаболического синдрома с эндотелиальной дисфункцией представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Схематическое изображение взаимосвязи проявлений эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома.

Fig. 1. Schematic representation of the relationship between manifestations of endothelial dysfunction and metabolic syndrome.

Висцеральное ожирение, являющееся основным критерием метаболического синдрома, приводит к повышению концентрации липопротеинов низкой и очень низкой плотности и экспрессии ассиметричного диметиларгинина (ADMA-ингибитор синтеза NO), из-за чего снижается продукция эндотелиоцитами оксида азота (NO) и его синтаз (eNOS, nNOS, iNOS). Гиперлипидемия, сочетанная со стойкой вазоконстрикцией, может выступать в качестве главного этиологического фактора развития неалкогольной жировой болезни печени, атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также способствовать образованию провоспалительных факторов: С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и TNF- $\alpha$ , усиливающих окислительный стресс, что также способствует атероматозному поражению сосудов. Вазоконстрикция приводит к артериальной гипертензии, сопровождающейся синтезом эндотелина-1 (ET-1), фактора фон Виллебранда (vWF) и ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1).

Visceral obesity, which is the main criterion of metabolic syndrome, leads to an increase in the concentration of low and very low density lipoproteins and the expression of asymmetric dimethylarginine (ADMA-inhibitor of NO synthesis), due to which the production of nitric oxide (NO) and its synthases (eNOS, nNOS, iNOS) by endothelial cells decreases. Hyperlipidemia combined with persistent vasoconstriction can act as the main etiological factor in the development of non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis and coronary heart disease, as well as contribute to the formation of pro-inflammatory factors: C-reactive protein (CRP), IL-6 and TNF- $\alpha$ , which increase oxidative stress, which also contributes to atheromatous vascular damage. Vasoconstriction leads to arterial hypertension, accompanied by the synthesis of endothelin-1 (ET-1), von Willebrand factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).

Помимо снижения продукции оксида азота при дисфункции ПВЖТ, вызванной висцеральным ожирением, повышается продукция паракринных просократительных молекул, таких как супероксид-анион, катехоламины, простагландины, хемерин, ангиотензин II, резистин и висфатин, а также провоспалительных факторов, в частности С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) или фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), способствующие усилению окислительного стресса [6; 23; 33; 36; 37; 40]. С-реактивный белок свыше 10 мг/л свидетельствует об острых воспалительных процессах, вызывая медленно протекающее вос-

паление эндотелия, что провоцирует развитие атеросклероза. Известно, что повышение СРБ у пациентов с ишемической болезнью сердца, значительно повышает риск возникновения острого инфаркта миокарда. TNF- $\alpha$  является фактором, продуцируемым адипоцитами в ответ на хроническое воспаление, который усиливает пролиферацию и стероидогенез в клетках-тека крыс, что обуславливает развитие синдрома поликистозных яичников, ведущего к ановуляторному бесплодию как осложнение МС. Избыток фактора некроза опухоли  $\alpha$  приводит к инсулинорезистентности путем блокирования фосфорилирования тирозинкиназы рецептора инсулина, влияет на транспорт глюкозы за счет снижения активности переносчика глюкозы 4 типа [40]. Кроме этого, IL-6 и TNF- $\alpha$  активируют миграцию моноцитов, что, с одной стороны, приводит к накоплению холестерина в субэндотелиальном слое, а с другой – увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, являющихся характерными признаками начальной стадии атероматозного поражения [15; 24; 33; 37].

Относительно недавно было высказано предположение, что одним из потенциальных биомаркеров эндотелиальной дисфункции может выступать провоспалительный медиатор ангиопоэтин-подобный белок 2 (ANGPTL2), способствующий воспалению сосудов и атеросклерозу, в связи с тем, что его концентрация положительно коррелирует с тяжестью атеросклероза. ANGPTL2 продуцируется эндотелиоцитами и макрофагами, проникающими в атероматозные бляшки [6], способствует прогрессии воспалительного процесса в сосудах посредством сигнального пути ядерного фактора (NF)- $\kappa$ B в эндотелиальных клетках и повышению хемотаксической активности клеток моноцитарного ряда [3].

При рассмотрении роли воспалительного процесса в прогрессии эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме важным биомаркером является повышение упоминавшихся ранее трансмембранных гликозилированных молекул адгезии из семейства иммуноглобулинов: VCAM-1 и ICAM-1. Последняя, локализуясь на мембранах детритных, Т-клеток, макрофагов и др., регулирует адгезивные взаимодействия со стенкой сосуда. Транспортирует гранулоциты через эндотелиальный слой, повышает эффекторный потенциал Т-клеточного иммунного ответа, участвует в выведении патогенов, некротизированных клеток и апоптотических телец. Напрямую влияет на поляризацию макрофагов, формируя провоспалительный фенотип и увеличивая продукцию ими цитокинов: IL-10, TGF- $\alpha$ , и PGE2 [36]. Peres B. U. и др., показали, что повышение концентрации молекул адгезии ICAM-1

увеличивало вероятность сердечно-сосудистых заболеваний в течение восьми лет наблюдения [42].

Еще одной молекулой адгезии применимой в качестве биомаркера является эндотелиальный селектин (E - селектин), повышение уровня которого указывает на ранние стадии атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Физиологическая роль E - селектина заключается в привлечении и связывании лейкоцитов с эндотелием [42].

Отдельным биомаркером ЭД являются циркулирующие эндотелиальные клетки и микрочастицы, появляющиеся в кровотоке в результате апоптотических и некротических процессов. Также в качестве маркеров были предложены внеклеточные наноразмерные везикулы (EV), которые высвобождаются в систему кровообращения эндотелиальными клетками и тромбоцитами после апоптоза. В результате применения данных биомаркеров эндотелиальной дисфункции может стать возможным не только выявление патологии сердечно-сосудистой системы, но и определение её стадии [6].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время метаболический синдром является основной причиной развития сахарного диабета II типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клинически метаболический синдром чаще возникает у людей с эндотелиальной дисфункцией, гипертонией, дислипидемией, висцеральным ожирением и нарушением метаболизма глюкозы. В возникновении данной патологии наибольшую роль играют: образование окисленных липопротеинов низкой плотности, влияющих на уменьшение синтеза оксида азота и экспрессии eNOS; гипергликемия и, как следствие, возникновение клеточной гипоксии. Также увеличивается образование провоспалительных (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, VCAM-1, ICAM-1, E - селектин, MCP - 1 и ANGPTL2) и протромботических (PAI-1, vWF и ЭТ - 1) агентов, пролиферация гладкомышечных клеток артерий и нарушение продукции веществ, выделяемых эндотелиоцитами. Отдельным биомаркером ЭД являются циркулирующие эндотелиальные клетки, микрочастицы и внеклеточные наноразмерные везикулы, появляющиеся в кровотоке в результате некротических процессов. Таким образом, понимание патофизиологии метаболических нарушений, их механизмов и связанных с ними осложнений облегчит разработку новых методов лечения и профилактики данных заболеваний. Выявление новых биомаркеров способствует стратификации риска развития заболеваний, разработке их лечения, влияющего непосредственно как на ме-

ханизмы возникновения патологии, так и на возможные осложнения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследования выполнено при финансовой поддержке ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» в рамках проекта МОЛ/2024/4.

**Funding.** The research was carried out with the financial support of the “V. I. Vernadsky CFU” within the framework of the project MOL/2024/4.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Marzoug, B. A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic. *J Diabetes Metab.* 2022;21(2):1903-1911. doi:10.1007/s40200-022-01088-y.
2. Jia G., Bai H., Mather B., et al. Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *International Journal of Molecular Science.* 2024;25(2):804. doi:10.3390/ijms25020804.
3. Gallo G., Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(2973):2973. doi:10.3390/ijms25052973.
4. Tran V., De Silva T. V., Sobey C. G., et al. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Front Pharmacol.* 2020;11(14):148. doi:10.3389/fphar.2020.00148.
5. Hu L., Ma L., Xia X., et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):3217-3229. doi:10.1210/clinem/dgac294.
6. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc.* 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
7. Montemayor S., Mascaró C. M., Ugarriza L., et al. Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients.* 2022;14(15):3186. doi:10.3390/nu14153186.
8. Šmíd V., Dvořák K., Šedivý P., et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *HepatoL Commun.* 2022;6(6):1336-1349. doi:10.1002/hep4.1906.
9. Bayraktar Z., Şahin C., Yıldırım S., et al. Metabolic Syndrome is Associated with Prostate Cancer Diagnosed on Biopsy but not the Gleason Score and the Number of Cancer-Positive Cores: A

- Prospective Controlled Study.. *Archivos Espanoles de Urologia*. 2023;76(7):504-510. doi:10.56434/j.arch.esp.urol.20237607.62.
10. Santofimia C. P., Torcal C. P., Verdú H. L., et al. Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2023;39(1):2227277. doi:10.1080/09513590.2023.2227277.
  11. Данилова М. В., Усольцева Е. Н., Вереина Н. К. и др. Роль компонентов метаболического синдрома у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе. *Медицинская наука и образование Урала*. 2025;26(1):127-132. doi:10.36361/18148999\_2025\_26\_1\_127.
  12. Филиппов Ю. А., Степанов А. В., Шпаков А. О. и др. Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2025;45(1):129-138. doi:10.18699/SSMJ20250114.
  13. Das D., Shruthi N. R., Banerjee A. et al. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Nutrition*. 2023;10:1221438. doi:10.3389/fnut.2023.1221438.
  14. Эргашева М. Т., Хайдаров С. Н. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом. *Экономика и социум*. 2021;10(89):1235 - 1240.
  15. Gallo G., Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. doi:10.3390/ijms25052973.
  16. Furuta K., Tang X., Islam Sh. et al. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2023;244:108372. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108372.
  17. Потеряева О. Н., Усынин И. Ф. Молекулярные механизмы регуляторного действия липопротеинов высокой плотности на функции эндотелия. *Биомедицинская химия*. 2024;70(4):206-217. doi:10.18097/PBMC20247004206.
  18. Ilha A. O. G., Nunes V. S., Afonso M. S. et al. Phytosterols Supplementation Reduces Endothelin-1 Plasma Concentration in Moderately Hypercholesterolemic Individuals Independently of Their Cholesterol-Lowering Properties. *Nutrients*. 2020;12(5):1507. doi:10.3390/nu12051507.
  19. Тодиева А. М., Звартау Н. Э., Никитина И. Л. Характеристика и оценка эндотелиальной дисфункции у подростков с ожирением и сниженной обеспеченностью витамином D. *Педиатрия*. *Consilium Medicum*. 2022;1:46-52. doi:10.26442/26586630.2022.1.201334.
  20. Sabe Sh. A., Feng J., Sellke F. V., et al. Mechanisms and clinical implications of endothelium-dependent vasomotor dysfunction in coronary microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(5):819-841. doi:10.1152/ajpheart.00603.2021
  21. Cai M., Zhao D., Han X. et al The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Front Immunol*. 2023;26(14):1271051. doi:10.3389/fimmu.2023.1271051.
  22. Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В. и др. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):49-58. doi:10.20538/1682-0363-2024-3-49-58.
  23. Ahmed A., Bibi A., Valoti M., et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? *Cells*. 2023;12(8):1196. doi:10.3390/cells12081196.
  24. Хидирова Л. Д. Коваленко В. В., Кузаква А. В. Периваскулярная жировая ткань и её роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Системные гипертензии*. 2025;22(1):13-17. doi:10.38109/2075-082X-2025-1-13-17.
  25. Mashayekhi M., Beckman J. A., Nian H. et al. Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function, fibrinolysis and inflammation in individuals with obesity and prediabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):570 - 580. doi:10.1111/dom.14903.
  26. Boumiza S., Chahed K., Tabka Z., et al. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):20052 doi:10.1038/s41598-021-99577-2.
  27. Schroder J., Michelsen M. M., Mygind N. D., et al Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):228-239. doi:10.1093/eurheartj/ehaa944.
  28. Софронов, Е. А., Тапиров Д. А., Гурфинкель Ю. И. и др. Особенности микроциркуляции и эндотелиальной функции у здоровых людей и пациентов с кардиальной патологией. *Смоленский медицинский альманах*. 2024;4:140-143. doi:10.37903/SMA.2024.4.39.
  29. Ревенко Н. А., Каладзе Н. Н., Ревенко О. А. и др. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с метаболическими нарушениями и стадией артериальной гипертензии у детей.

Вестник современной клинической медицины. 2025;18(1):63-70. doi:10.20969/VSKM.

30. Babcock M. C., DuBose L. E., Witten T. L., et al. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated With Age-Related Endothelial Dysfunction in Men With Low Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):500-514. doi:10.1210/clinem/dgab715.

31. Bui T. M., Wiesolek H. L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020;108(3):787-799. doi:10.1002/JLB.2MR0220-549R.

32. Farrah E. T., Melville V., Czopek A., et al. Arterial stiffness, endothelial dysfunction and impaired fibrinolysis are pathogenic mechanisms contributing to cardiovascular risk in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2022;102(5):1115-1126. doi:10.1016/j.kint.2022.07.026.

33. Церцвадзе Л. К., Авдеева М. В., Щеглова Л. В. и др. Показатели углеводного обмена и их связь с провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркерами эндотелиальной дисфункции у юношей в возрасте 18-21 года с абдоминальным ожирением. *Медицина: теория и практика.* 2023;8(1):28-34. doi:10.56871/МТР.2023.31.62.003.

34. Dural I. E., Onrat E., Çelik S. et al. The Relationships Between Chocolate Consumption and Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2022;50(5):334-339. doi:10.5543/tkda.2022.21249.

35. Чередниченко В. Р., Хованцева У. С., Кузьмин В. В. и др. Моделирование процессов трансэндотелиального транспорта липидов и миграции макрофагов. *Российский иммунологический журнал.* 2024;27(3):499-504. doi:10.46235/1028-7221-16678-МТР.

36. Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиоева О. Н. и др. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(9):113-119. doi:10.15829/1728-8800-2024-4061.

37. Masenga S. K., Kabwe L. S., Chakulya M. et al. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898.

38. Hagemann A., Watanabe M. T., Hueb J. C., et al. Assessment of atherosclerosis and endothelial dysfunction risk factors in patients with primary glomerulonephritis. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2024;46(1):29-38. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2022-0116enlinkcopy.

39. Просекин Г. А., Ким В. Н. Дисфункция эндотелия и нарушение микроциркуляции у юных спортсменов как проявление синдрома

перенапряжения: методы оценки и коррекция специализированными продуктами на основе апикомпонентов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2025;24(1):14-23. doi:10.24884/1682-6655-2025-24-1-14-23.

40. García-Sáenz M. R., Ferreira-Hermosillo A., Lobaton-Ginsberg M. Proinflammatory cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(5):569-576.

41. Yilmaz M. I., Romano M., Basarali M. K. et al. The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases: A Quasi-Experimental Study. *Scientific reports.* 2020;10(1):9081. doi:10.1038/s41598-020-65528-6.

42. Peres B. U., Allen A. J., Danielle P. et al. Circulating levels of cell adhesion molecules and risk of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2021;16(7):e0255306. doi:10.1371/journal.pone.0255306.

## REFERENCES

1. Marzoug, B. A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic. *J Diabetes Metab.* 2022;21(2):1903-1911. doi:10.1007/s40200-022-01088-y
2. Jia G., Bai H., Mather B., et al. Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *International Journal of Molecular Science.* 2024;25(2):804. doi:10.3390/ijms25020804.
3. Gallo G., Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases. Potential Mechanisms and Clinical Implications: *Int J Mol Sci.* 2024. 25(2973):2973. doi:10.3390/ijms25052973.
4. Tran V., De Silva T. V., Sobey C. G., et al. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome. Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies: *Front Pharmacol.* 2020;11(14):148. doi:10.3389/fphar.2020.00148.
5. Hu, L., Ma L., Xia X., et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):3217-3229. doi:10.1210/clinem/dgac294.
6. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc.* 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
7. Montemayor, S., Mascaró C. M., Ugarriza L., et al. Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients.* 2022;14(15):3186. doi:10.3390/nu14153186.
8. Šmíd V., Dvořák K., Šedivý P., et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid

- Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *HepatoL Commun.* 2022;6(6):1336-1349. doi:10.1002/hep4.1906
9. Bayraktar Z., Şahin C., Yıldırım S., et al. Metabolic Syndrome is Associated with Prostate Cancer Diagnosed on Biopsy but not the Gleason Score and the Number of Cancer-Positive Cores. A Prospective Controlled Study: *Archivos Espanoles de Urologia.* 2023;76(7):504-510. doi:10.56434/j.arch.esp.urol.20237607.62.
10. Santofimia C. P., Torcal C. P., Verdú H. L., et al. Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 2023;39(1):2227277. doi:10.1080/09513590.2023.2227277.
11. Danilova M. V., Usoltseva E. N., Vereina N. K., et al. The role of the components of metabolic syndrome in women during menopausal transition and postmenopause. *Medical science and education of the Urals.* 2025;26(1):127-132. doi:10.36361/18148999\_2025\_26\_1\_127. (In Russ.).
12. Filippov Yu. A., Stepanov A. V., Shpakov A. O., et al. Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical.* 2025;45(1):129-138. doi:10.18699/SSMJ20250114. (In Russ.).
13. Das D., Shruthi N. R., Banerjee A., et al. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Nutrition.* 2023;10:1221438. doi:10.3389/fnut.2023.1221438.
14. Ergasheva M. T., Khaidarov S. N. Assessment of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Economics and society.* 2021;10(89):1235-1240. (In Russ.).
15. Gallo G., Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases. Potential Mechanisms and Clinical Implications: *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2973. doi:10.3390/ijms25052973.
16. Furuta K., Tang X., Islam Sh., et al. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 2023;244:108372. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108372.
17. Poteryaeva O. N., Usynin I. F. Molecular mechanisms of regulatory action of high-density lipoproteins on endothelial functions. *Biomedical chemistry.* 2024;70(4):206-217. (In Russ.). doi:10.18097/PBMC20247004206.
18. Ilha A. O. G., Nunes V. S., Afonso M. S., et al. Phytosterols Supplementation Reduces Endothelin-1 Plasma Concentration in Moderately Hypercholesterolemic Individuals Independently of Their Cholesterol-Lowering Properties. *Nutrients.* 2020;12(5):1507. doi:10.3390/nu12051507.
19. Todieva A.M., Zvartau N. E., Nikitina I. L. Characteristics and assessment of endothelial dysfunction in obese adolescents with reduced vitamin D supply. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2022;1:46-52. (In Russ.). doi:10.26442/26586630.2022.1.201334.
20. Sabe Sh. A., Feng J., Sellke F. V., et al. Mechanisms and clinical implications of endothelium-dependent vasomotor dysfunction in coronary microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;322(5):819-841. doi:10.1152/ajpheart.00603.2021
21. Cai M., Zhao D., Han X. et al. The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Front Immunol.* 2023;26(14):1271051. doi:10.3389/fimmu.2023.1271051.
22. Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Machula A. V., et al. The role of markers of endothelial dysfunction in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(3):49-58. (In Russ.). doi:10.20538/1682-0363-2024-3-49-58.
23. Ahmed A., Bibi A., Valoti M., et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? *Cells.* 2023;12(8):1196. doi:10.3390/cells12081196.
24. Khidirova L. D., Kovalenko V. V., Kazakova A.V. Perivascular adipose tissue and its role in the development of cardiovascular diseases. *Systemic hypertension.* 2025;22(1):13-17. (In Russ.). doi:10.38109/2075-082X-2025-1-13-17.
25. Mashayekhi M., Beckman J. A., Nian H., et al. Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function, fibrinolysis and inflammation in individuals with obesity and prediabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(2):570-580. doi:10.1111/dom.14903.
26. Boumiza S., Chahed K., Tabka Z., et al. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. *Sci Rep.* 2021;11(1):20052 doi:10.1038/s41598-021-99577-2.
27. Schroder J., Michelsen M. M., Mygind N. D., et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J.* 2021;42(3):228-239. doi:10.1093/eurheartj/ehaa944.
28. Sofronov E. A., Tapirov D. A., Gurfinkel Yu. I., et al. Features of microcirculation and endothelial function in healthy people and patients with cardiac

- pathology. *Smolensk Medical Almanac*. 2024;4:140-143. (In Russ.). doi:10.37903/SMA.2024.4.39.
29. Revenko N. A., Kaladze N. N., Revenko O. A., et al. The relationship of the level of asymmetric dimethylarginine with metabolic disorders and the stage of arterial hypertension in children. *Bulletin of modern Clinical Medicine*. 2025;18(1):63-70. (In Russ.). doi:10.20969/VSKM.
30. Babcock M. C., DuBose L. E., Witten T. L., et al. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated With Age-Related Endothelial Dysfunction in Men With Low Testosterone. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2022;107(2):500-514. doi:10.1210/clinem/dgab715.
31. Bui T. M., Wiesolek H. L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis: *J Leukoc Biol*. 2020;108(3):787-799. doi:10.1002/JLB.2MR0220-549R.
32. Farrah E. T., Melville V., Czopek A., et al. Arterial stiffness, endothelial dysfunction and impaired fibrinolysis are pathogenic mechanisms contributing to cardiovascular risk in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2022;102(5):1115-1126. doi:10.1016/j.kint.2022.07.026.
33. Tsertsvadze L. K., Avdeeva M. V., Shcheglova L. V., et al. Indicators of carbohydrate metabolism and their relationship to pro-inflammatory changes, structural and functional state of the vascular wall and biomarkers of endothelial dysfunction in 18-21 year old boys with abdominal obesity. *Medicine: theory and practice*. 2023;8(1):28-34. (In Russ.). doi:10.56871/MTP.2023.31.62.003.
34. Dural I. E., Onrat E., Çelik S., et al. The Relationships Between Chocolate Consumption and Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2022;50(5):334-339. doi:10.5543/tkda.2022.21249.
35. Cherednichenko V. R., Khovantseva U. S., Kuzmin V. V., et al. Modeling of the processes of transendothelial LDL transport and macrophage migration. *Russian Journal of Immunology*. 2024;27(3):499-504. (In Russ.). doi:10.46235/1028-7221-16678-MTP.
36. Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N. The importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2024;23(9):113-119. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2024-4061.
37. Masenga S. K., Kabwe L. S., Chakulya M., et al. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898.
38. Hagemann A., Watanabe M. T., Hueb J. C., et al. Assessment of atherosclerosis and endothelial dysfunction risk factors in patients with primary glomerulonephritis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2024;46(1):29-38. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2022-0116enlinkcopy.
39. Prosekin G. A., Kim V. N. Endothelial dysfunction and microcirculation disorders in young athletes as a manifestation of overexertion syndrome: assessment methods and correction with specialized products based on apicomponents. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2025;24(1):14-23. (In Russ.). doi:10.24884/1682-6655-2025-24-1-14-23.
40. García-Sáenz M. R., Ferreira-Hermosillo A., Lobaton-Ginsberg M. Proinflammatory cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022;60(5):569-576.
41. Yilmaz M. I., Romano M., Basarali M. K., et al. The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases. A Quasi-Experimental Study: *Scientific reports*. 2020;10(1):9081. doi:10.1038/s41598-020-65528-6.
42. Peres B. U., Allen A. J., Danielle P., et al. Circulating levels of cell adhesion molecules and risk of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255306. doi:10.1371/journal.pone.0255306.

Подписано в печать: 28.10.2025 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7