

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома

Айнур Гамлет кызы Мустафаева

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Реферат

В статье представлен анализ данных литературы о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии осложнений метаболического синдрома (МС). Имеются два основных признака развития МС — абдоминальное ожирение (АО) и первичная инсулинорезистентность (ИР). ИР и сопутствующая гиперинсулинемия оказывают как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов, ведут к развитию дислипидемии, ряда гормональных и метаболических нарушений, активации симпатoadrenalовой системы, т.е. лежат в основе практически всех составляющих МС. Несмотря на высокий запас прочности системы регуляции кровообращения, наступает момент, когда вследствие частых сосудосуживающих влияний происходит утолщение стенки резистивных сосудов для ограничения локальной перфузии. Развивается утолщение стенок артерий, то есть происходит моделирование сосудистой стенки, приводящее к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления при нормальном тоне гладкой мускулатуры. В настоящее время сформулирована концепция ЭД как ключевого звена инсулинорезистентности и атерогенеза при МС. Созданы и внедряются в клиническую практику методы изучения функции эндотелия. Ведется разработка новых подходов к направленной коррекции дисфункции эндотелия. Прогностические исследования показали, что степень дисфункции эндотелия может иметь значение в прогнозировании сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с выявленным сосудистым заболеванием или без такового. Вероятно, ЭД также может иметь отношение к патогенезу сахарного диабета 2 типа (СД 2). Поскольку все компоненты МС способны оказать неблагоприятное воздействие на эндотелий, ЭД может быть чрезвычайно распространенным феноменом у пациентов с МС и может играть роль предиктора увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа в этой популяции населения.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Мустафаева А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 784–791. DOI: 10.17816/KMJ2018-784.

Relationship between endothelial dysfunction and development of complications of metabolic syndrome

A.G. Mustafaeva

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

The article presents the analysis of literature data on the pathogenetic role of endothelial dysfunction (ED) in the development of complications of metabolic syndrome (MS). There are two main signs of MS development — abdominal obesity (AO) and primary insulin resistance (IR). IR and concomitant hyperinsulinemia have both direct and indirect atherogenic effects on vascular walls, lead to the development of dyslipidemia, a number of hormonal and metabolic disorders, activation of the sympathoadrenal system, ie, are the basis of almost all components of MS. Despite the high margin of safety of the circulatory system, there comes a time when, due to frequent vasoconstrictor effects thickening of the walls of resistive vessels occurs to limit local perfusion. The thickening of the walls of arteries develops, that is, the modeling of the vascular wall occurs, leading to an increase of the total peripheral vascular resistance with normal tone of smooth muscles. Currently, the concept of ED is formulated as a key link of insulin resistance and atherogenesis in MS. Methods for studying endothelial function have been

created and are introduced into clinical practice. New approaches to directed correction of endothelial dysfunction are being developed. Prospective studies have shown that the degree of endothelial dysfunction may be important in predicting cardiovascular events in patients with or without identified vascular disease. Probably, ED may also be related to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2 (DM2). Since all components of MS can have an adverse effect on endothelium, ED can be an extremely common phenomenon in patients with metabolic syndrome and can act as a predictor of increased risk of cardiovascular diseases and DM2 in this population.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases.

For citation: Mustafaeva A.G. Relationship between endothelial dysfunction and development of complications of metabolic syndrome. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 784–791. DOI: 10.17816/KMJ2018-784.

Введение. Актуальность изучения метаболического синдрома (МС) обусловлена его высокой распространенностью, повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Частота МС в популяции людей старше 20 лет составляет 14–24 % [1, 2].

Имеются два основных признака развития МС — абдоминальное ожирение (АО) и первичная инсулинорезистентность (ИР). ИР и сопутствующая гиперинсулинемия оказывают как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов, ведут к развитию дислипидемии, ряда гормональных и метаболических нарушений, активации симпатoadrenalной системы, т.е. лежат в основе практически всех составляющих МС [2, 3].

По современным представлениям важная роль в динамике состояния стенки сосуда принадлежит внутреннему слою сосуда — эндотелию [4, 5]. Эндотелиоциты обладают механосенсорами, которые смещаются по течению крови. Степень выраженности данного феномена — напряжения сдвига — зависит от объемной скорости кровотока, вязкости крови и диаметра сосуда [6]. С помощью механосенсоров реализуются влияния эндотелия на толщину внутреннего сосудистого слоя, массу его мышечной оболочки, что обеспечивает смягчение колебаний АД, которые возникают в различных органах, тканях, группах мышц [7].

Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС обуславливают раннее развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти этой категории больных [8]. В связи с этим актуальной представляется оценка роли ЭД в патогенезе МС, а также в поиске направлений диагностики и коррекции этого патологического состояния.

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистой патологии. Результаты

многочисленных исследований последних десятилетий подтверждают важнейшую роль эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза. Накоплено большое количество сообщений, посвященных анализу и обсуждению роли эндотелиальной дисфункции в развитии ССЗ, в том числе при артериальной гипертензии [9, 10]. Наличие признаков ЭД рассматривается в качестве раннего маркера атеросклероза, предшествующего выявлению ультразвуковых и ангиографических признаков заболеваний и визуализации атеросклеротической бляшки [2, 3]. Несмотря на высокий запас прочности системы регуляции кровообращения, наступает момент, когда вследствие частых сосудосуживающих влияний происходит утолщение стенки резистивных сосудов для ограничения локальной перфузии. Развивается утолщение стенок артерий, то есть происходит моделирование сосудистой стенки, приводящее к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) при нормальном тоне гладкой мускулатуры [10].

Известно, что местное кровообращение также регулируется тканевыми метаболитами по механизму обратной связи. В условиях повышения АД происходит нарушение метаболизма эндотелиальной клетки а, соответственно, изменяется продукция ряда факторов, в частности, эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (ЭРФ), снижающего тонус сосуда, а также вазоконстрикторов, из которых в качестве наиболее активного рассматривается эндотелин. При этом уровень ЭРФ снижается, а эндотелина и других вазоконстрикторов — увеличивается; эти сдвиги способствуют развитию гипертрофии сосудистой артериальной стенки [11, 12].

К настоящему времени в большом количестве исследований показано, что ангиотензин II (АТ II) играет важнейшую роль в повреждении органов при развитии АГ, способствуя проявлениям атеросклероза, вазоконстрикции, гипертрофии, фиброза и ремоделированию сосудов и миокарда. Также АТ II способствует развитию эндотелиальной дисфункции, усилению

протеинурии, гломерулосклероза, снижению скорости клубочковой фильтрации, а также ряду других проявлений. Эти сдвиги обуславливают прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, одним из проявлений которой является АГ [3, 7].

В норме эндотелий поддерживает баланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, вырабатывает факторы воспаления, осуществляет продукцию факторов пролиферации сосудов, участвует в ремоделировании сосудов и в тромбообразовании [3, 13]. Сосудистый тонус контролируется за счет высвобождения различных вазоконстрикторов и вазодилататоров. К синтезируемым в эндотелии вазодилататорам относятся: оксид азота (NO), брадикинин и простаглицлин [7, 14]. В норме для эндотелия характерна непрерывная (базальная) выработка вазодилататора — оксида азота (NO), образующегося из L-аргинина с участием NO-синтазы (eNOS). Оксид азота обладает также антиатерогенными, антиоксидантными свойствами, регулирует многие функции эндотелия и является чувствительным индикатором повреждения.

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы, в том числе инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, гиперлипидемия, действие цитокинов, свободнорадикальное повреждение при накоплении продуктов перекисного окисления липидов [15, 16]. Известно, что простаглицлин, взаимодействуя с NO, ингибирует агрегацию тромбоцитов [16, 17], а брадикинин стимулирует высвобождение простаглицлина — эндотелиального фактора гиперполяризации, также обладающего сосудорасширяющим эффектом [16]. Важнейшим критерием оценки функционального состояния эндотелия является регулируемая NO эндотелий-зависимая вазодилатация [17]. При этом снижение уровня NO, проявляющееся в виде нарушений вазодилатации, рассматривается в качестве основного патогенетического фактора развития ЭД [18].

Кроме ингибирующего влияния на вазоконстрикторы (АТ II и эндотелин), NO тормозит адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [19]. Следует отметить, что оксид азота также ингибирует окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [20], которая является существенным фактором патогенеза МС, атеросклероза и гипертонической болезни [21].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что нарушения синтеза либо снижение

активности NO могут способствовать развитию вазоконстрикции, усилению процессов свободнорадикального окисления и прогрессированию МС, атеросклероза и АГ [22]. Показано развитие инактивации NO таких заболеваний и патологических состояниях, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия [23].

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции в развитии метаболического синдрома. Метаболический синдром неразрывно связан с эндотелиальной дисфункцией, эта ассоциация опосредована усилением механизма стимуляции синтеза адипокинов и провоспалительных цитокинов, повышения уровня неэстерифицированных свободных жирных кислот (FFAs), которые, в свою очередь, вызывают окислительный стресс и приводят к понижению уровня оксида азота (NO). Кроме того, связь между МС и эндотелиальной дисфункцией осуществляется косвенно через участие эндотелия в патогенезе составляющих метаболический синдром компонентов — сахарный диабет, гипертония и дислипидемия. [24].

В ряде исследований были изучены механизмы влияния инсулинорезистентности и компенсаторной хронической гиперинсулинемии на уровень АД и сердечно-сосудистой системы в целом [25]. В норме инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фермента фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, который катализирует реакцию образования фосфатидил-инозитол-3-фосфата — одного из мессенджеров. Это приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации [25, 26].

Клетки эндотелия сосудов у пациентов с МС первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертонии), с гипергликемией (при сахарном диабете) [24]. Регулирующее влияние окислительного стресса на структуры липидного матрикса мембраны эндотелиальной клетки, процессы апоптоза, воспаления, пролиферативно-клеточные реакции в настоящее время связывают с регуляцией генетических факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB (NF- κB) и активирующий протеин 1 (AP-1), которые выступают в качестве сенсоров активных форм кислорода (АФК) за счет изменения состояния баланса

собственных редокс-цепей. АФК в этом случае выступают в качестве сигнальных молекул, запускающих каскад метаболических превращений. Таким образом, в механизмах системной регуляции метаболизма и поддержании его на определенном уровне неравновесности существенная роль принадлежит АФК, которые, обладая различными донорно-акцепторными свойствами, эффективно участвуют не только в патогенезе типовых патологических процессов (эндотелиальная дисфункция → ремоделирование сосудов → повреждение сосудистой стенки), но и в регуляции широкого класса физиологических процессов в целом и метаболизме соединительной ткани и внеклеточного матрикса в частности [27, 28].

До сих пор в научной литературе высказываются противоположные точки зрения по вопросу: что первично и что вторично в патогенезе метаболического синдрома? И в этом споре ведущее место уделяется эндотелиальной дисфункции [28, 29]. Так, существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при метаболическом синдроме [8]. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР — гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия [30].

При артериальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов [17]. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, вышеперечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертензии, дислипидемии). Действительно, для

того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиваться состояние ИР, при этом ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии [17, 31].

Существуют различные точки зрения и на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при АГ [31]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия, возможно, является следствием, но не причиной заболевания, представляя собой преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [7, 17]. Другие исследователи считают, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертензией без повышенного артериального давления и не нормализуется при снижении АД [31].

В то же время имеющиеся на сегодня сведения подтверждают наличие при данной патологии ряда «порочных кругов», среди которых можно выделить следующие: инсулинорезистентность ↔ эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность ↔ артериальная гипертензия, артериальная гипертензия ↔ эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность ↔ дислипидемия (атеросклероз); дислипидемия (атеросклероз) ↔ эндотелиальная дисфункция. Так, например, инсулинорезистентность через известные механизмы приводит к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, усиливает проявления инсулинорезистентности, т.е. формируется порочный круг при МС, а именно: оксидативный стресс ↔ эндотелиальная дисфункция [32, 33].

На рис. 1 продемонстрирована этиология метаболического синдрома и роль эндотелиальной дисфункции как важнейшего патогенетического фактора, участвующего в реализации его последствий.

Показано, что у пациентов с МС и оксидативным стрессом вазоконстрикция регистрируется в 3,87 раз чаще, чем у обследуемых с МС без признаков оксидативного статуса. Вазоконстриктивный вариант ответа на физическую нагрузку, наиболее часто регистрируемый у детей с МС и нарушением оксидативного статуса и проявляющийся малообратимой вазоконстрикцией, свидетельствует о более выраженном развитии процессов ремоделирования сосудов при оксидативном стрессе [34].



Рис. 1. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома.

Следует отметить, что при МС в молодом возрасте наиболее ранним (донозологическим) маркером эндотелиальной дисфункции является нарушение эндотелий-зависимой вазорелаксации, имеющей в начале заболевания функциональный и обратимый характер. При длительном сохранении дисфункции эндотелия в виде преобладания продукции вазоконстрикторных факторов над вазодилатирующими и нарушении регуляции роста сосудов (преобладание стимуляторов роста) происходит их ремоделирование (структурная перестройка сосудов) [7].

Уровень возможной эндотелиальной активности, т.е. уровень противовоспалительного потенциала эндотелия обычно оценивается путем измерения концентрации циркулирующих молекул адгезии (растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), растворимых молекул клеточной адгезии-1 (sVCAM-1) и E-селектина (E-selectin), а также высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Ангиопоэтин-1 и -2 (Ang-1 и Ang-2) являются двумя из наиболее широко изучаемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции [17].

Показатели, свидетельствующие о существенном угнетении антиоксидантной способности и развитии оксидативного стресса — сывороточный уровень cystatin C и уровень малонового диальдегида, также входят в число биомаркеров, рассматриваемых в качестве относительно специфичных для эндо-

телиальной дисфункции при МС. Ввиду того, что микроальбуминурия довольно часто встречается у пациентов с метаболическим синдромом, было выдвинуто предположение о том, что микроальбуминурия также может являться интегрированным маркером эндотелиальной дисфункции. Учитывая это обстоятельство, эксперты ВОЗ предлагают считать микроальбуминурию одним из диагностических критериев МС [2, 3, 35].

В последние годы в качестве биомаркера ЭД исследуются микроРНК, которые представляют собой новый класс эндогенных, одноцепочечных РНК, способных регулировать экспрессию генов путем связывания с комплементарными последовательностями на микроРНК. Получены доказательства того, что микроРНК участвуют в патогенезе ССЗ [33].

Возможность коррекции эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме. Рассматривая возможности коррекции эндотелиальной дисфункции, следует отметить, что мероприятия, направленные на нормализацию функции эндотелия, включают в себя назначение лекарственных средств (ЛС), в частности, гиполипидемических препаратов, ингибиторов ангиотензипревращающего фермента (иАПФ), антиоксидантов [32]. Применение статинов — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы — обосновано, в частности, доказательствами того, что снижение уровня холестерина ЛПНП увеличивает показатель

выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации [14]. Кроме снижения концентрации холестерина в крови статины обладают плеiotропным эффектом, в основе которого подтвержденная во многих исследованиях стабилизация стенки сосудов [36]. В этом аспекте является доказанным и положительный эффект иАПФ, которые, как и статины, влияют на коронарное и периферическое кровообращение, снижая уровень АТ II, повышая концентрацию брадикинина, благоприятно влияя на фибринолиз и усиливая активность антиоксидантной системы организма [34].

Кроме медикаментозной терапии большое значение придается нормализации уровня глюкозы в крови, сбалансированной диете, регулярной физической активности [16, 17]. Тем не менее, несмотря на широкий спектр ЛС, оказывающих положительный эффект на эндотелиальную функцию и систему NO, проблема коррекции ЭД до настоящего времени остается нерешенной.

В целом речь идет об ограничении действия одних эндотелиальных факторов, компенсации дефицита других и восстановлении их баланса. Например, нитрат-содержащие препараты компенсируют дефицит эндогенного NO; антагонисты Ca⁺⁺ «сдерживают» активность ангиотензина II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, облегчая вазодилаторный эффект NO; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента помимо снижения синтеза ангиотензина II препятствуют разрушению кининов; недавно появившиеся ингибиторы эндотелин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов эндотелина-1 тормозят активность пептида [35, 37]. Однако базовое лечение эндотелиальной дисфункции пока не разработано.

Показана высокая эффективность в коррекции нарушений эндотелий-зависимой релаксации у детей с МС эналаприла — препарата из группы ингибиторов АПФ [38]. Выявлен аналогичный эффект и у других лекарственных препаратов (метформин, таурин, экстракт листьев артишока) наряду с их основными фармакологическими свойствами [34]. Таким образом, продемонстрировано, что эффективное действие современных лекарственных средств связано, в том числе, и с их воздействием на функциональное состояние эндотелиоцита [36, 39].

Заключение. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития многих патологических состояний, в том числе метаболического

синдрома. В настоящее время этот процесс рассматривается в качестве одной из ранних стадий развития атеросклероза, наличие признаков эндотелиальной дисфункции ассоциируется с уровнем кардиоваскулярного риска. Общепризнанным является вклад инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции в прогрессирование МС.

В настоящее время сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена инсулинорезистентности, атерогенеза и АГ при МС. Созданы и внедряются в клиническую практику методы изучения функции эндотелия. Ведется разработка новых подходов к направленной коррекции дисфункции эндотелия. Перспективные исследования показали, что степень дисфункции эндотелия, может иметь значение в прогнозировании сердечно-сосудистых катастроф у пациентов как с выявленным сосудистым заболеванием или без такового. Вероятно, эндотелиальная дисфункция также может иметь отношение к патогенезу СД 2.

Поскольку все компоненты МС способны оказать неблагоприятное воздействие на эндотелий, эндотелиальная дисфункция может выступать в качестве чрезвычайно распространенного феномена у пациентов с метаболическим синдромом, играя при этом роль предиктора увеличения риска ССЗ и СД 2 типа в этой популяции населения.

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения клинко-патогенетических аспектов МС, в частности ЭД как важнейшего звена патогенеза этого патологического состояния, для совершенствования комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий и снижения риска развития сердечно-сосудистых нарушений у данной категории больных.

Исследование выполнено на средства гранта Азербайджанского медицинского университета № 12-44-12034 «Метаболические нарушения в азербайджанской популяции. Клинические, эпидемиологические, лабораторные и генетические особенности в разных возрастных группах».

Автор заявляет об отсутствии финансовых или других потенциальных конфликтов интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев В.М., Ягода А.В. *Метаболический синдром и сосудистый эндотелий*. Ставрополь. 2008; 208 с. [Yakovlev V.M., Yagoda A.V. *Metabolicheskii sindrom i sosudisty endoteliy*. (Metabolic syndrome and vascular endothelium.) Stavropol. 2008; 208 p. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2004; (1): 3–9. [Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Romanцова T.I. Pathogenetic aspects of obesity. *Ozhirenie i metabolism*. 2004; (1): 3–9. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2071-8713-5172.
3. *Метаболический синдром*. Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ. 2007; 224 с. [*Metabolicheskii sindrom*. (Metabolic syndrome.) Ed. by G.E. Roytberg. Moscow: MED-press-inform. 2007; 224 p. (In Russ.)]
4. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015; (4): 2–4. [Maskova G.S., Chernaya N.L., Dadaeva O.B. Pathogenetic variants in the development of endothelial dysfunction of blood vessels among adolescents with obesity. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. eJournal*. 2015; (4): 2–4. (In Russ.)] DOI: 10.12737/14921.
5. Денисов Е.Н., Русанова Н.Р. О значении эндотелия в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии. *Научные исследования: от теории к практике*. 2015; 4 (5): 88–89. [Denisov E.N., Rusanova N.R. On the importance of endothelium in vascular remodeling in hypertension. *Nauchnye issledovaniya: ot teorii k praktike*. 2015; 4 (5): 88–89. (In Russ.)]
6. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия. *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 2 (2): 41–46. [Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2009; 2 (2): 41–46. (In Russ.)]
7. Tsang H., Leiper J., Hou Lao K. et al. Role of asymmetric methylarginine and connexin 43 in the regulation of pulmonary endothelial function. *Pulm. Circ*. 2013; 3 (3): 675–691. DOI: 10.1086/674440.
8. Ледяев М.Я., Черненко Ю.В., Черкасов Н.С. и др. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков. *Лечащий врач*. 2012; (6): 27–31. [Ledyayev M.Ya., Chernenkov Yu.V., Cherkasov N.S. et al. Assessment of risk factors and prevention of arterial hypertension in adolescents. *Lechashchiy vrach*. 2012; (6): 27–31. (In Russ.)]
9. Asayama K., Wei F.F., Staessen J.A. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. *Hypertens. Res*. 2015; 38 (2): 97–101. DOI: 10.1038/hr.2014.153.
10. Raitakari O.T., Juonala M., Kähönen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003; 290: 2277–2283. DOI: 10.1001/jama.290.17.2277.
11. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия — ранний маркер дебюта артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (2): 110. [Stryuk R.I., Brytkova Ya.V. Endothelial dysfunction is an early marker debut of arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (2): 110. (In Russ.)]
12. Табаров М.С., Тоштемирова З.М., Саидмуратова Р.А. и др. Физиология и патология эндотелия. *Вестник Авиценны*. 2012; (2): 196–202. [Tabarov M.S., Toshtemirova Z.M., Saidmuratova R.A. et al. Physiology and pathology of the endothelium. *Vestnik Avitsenny*. 2012; (2): 196–202. (In Russ.)]
13. *Кардиология: национальное руководство*. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР Медиа. 2010; 1232 с. [*Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Cardiology: national guide.) Ed. by Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov. Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 1232 p. (In Russ.)]
14. Rheaume C., Arsenault B., Despres J. et al. Impact of abdominal obesity and systemic hypertension on risk of coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk Population Study. *J. Hypertens*. 2014; 32 (11): 2224–2230. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000307.
15. Staessen J.A. Hypertension: Age-specificity of blood-pressure-associated complications. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11 (9): 499–501. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.109.
16. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков. *Практическая медицина*. 2014; (9): 24–27. [Sadykova D.I., Sergeeva E.V., Aflyatymova G.N. The importance of endothelial dysfunction in hypertension in children and adolescents. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (9): 24–27. (In Russ.)]
17. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115: 1285–1295. PMID: 17353456.
18. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109: 27–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
19. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105: 546–549. DOI: 10.1161/hc0502.104540.
20. Малиновская А.Я. Дисфункция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией и патологическим течением климакса и возможности ее коррекции с использованием комбинированной терапии моксиприлом и дилтиаземом. *Рецент*. 2016; (1): 59–71. [Malinovskaya A.Ya. Endothelial dysfunction in women with arterial hypertension and pathological course of menopause and the possibility of its correction with the use of combination therapy with moxipril and diltiazem. *Retsept*. 2016; (1): 59–71. (In Russ.)]
21. Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P. et al. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 887–894. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.066.
22. Rubbo H., Trostchansky A., Botte H. et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol. Chem*. 2002; 383: 547–552. DOI: 10.1515/BC.2002.055.
23. Inan B., Ates I., Ozkayar N. et al. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? *Clin. Exp. Hypertens*. 2016; 38 (3): 294–298. DOI: 10.3109/10641963.2015.1089883.
24. Pattillo Ch.B., Bir Sh., Rajaram V., Kevil Ch.G. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases. *Cardiovasc. Res*. 2011; 89: 533–541. DOI: 10.1093/cvr/cvq297.
25. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002; 105: 2107–2111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014762.06201.06.
26. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ*. 2001; 9 (2): 88–90. [Shestakova M.V. Endothelial dysfunction — the

cause or consequence of metabolic syndrome? *RMZh*. 2001; 9 (2): 88–90. (In Russ.)]

27. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Параметры эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела. *Ожирение и метаболизм*. 2008; (1): 18–22. [Mkrtumyan A.M., Biryukova E.V., Markina N.V., Garbuzova M.A. Parameters of endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss. *Ozhirenie i metabolizm*. 2008; (1): 18–22. (In Russ.)]

28. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. *Сахарный диабет*. 2002; (1): 12–20. [Balabolkin M.I. Insulin resistance and its significance in the pathogenesis of disorders of carbohydrate metabolism and diabetes type 2. *Sakharnyy diabet*. 2002; (1): 12–20. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2072-0351-5848.

29. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Res. Circ. Res.* 2000; 87 (10): 840–844. PMID: 11073878.

30. Vita J.A. Endothelial function and clinical outcome. *Heart*. 2005; 91: 1278–1279. DOI: 10.1136/hrt.2005.061333.

31. Watanabe S., Tagawa T., Yamakawa K. et al. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2376–2383. DOI: 10.1161/01.ATV.0000187465.55507.85.

32. Duvall W.L. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mt. Sinai J. Med.* 2005; 72 (2): 71–80. PMID: 15770336.

33. Бекезин В.В., Коваленко О.М., Козлова Л.В. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии*. 2009; (2): 49–53. [Bekezin V.V., Kovalenko O.M., Kozlova L.V. et al. Features of free-radical oxidation in children and adolescents with obesity and metabolic syndrome. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy meditsinskoy akademii*. 2009; (2): 49–53. (In Russ.)]

34. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (1): 88–94. [Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Modern targets of antihypertensive therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012; 8 (1): 88–94. (In Russ.)]

35. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1712–1719. DOI: 10.1161/hq1101.098486.

36. Коваленко Л.В., Белова Е.А., Верижникова Л.Н. Эндотелиальная дисфункция и метоболический синдром. *Вестник СуГМУ. Медицина*. 2013; (3): 8–13. [Kovalenko L.V., Belova E.A., Verizhnikova L.N. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2013; (3): 8–13. (In Russ.)]

37. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимова И.Л. Влияние метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005; (4): 20–23. [Kozlova L.V., Bekezin V.V., Alimova I.L. Effect of metformin on the cardiovascular system in children and adolescents with metabolic syndrome. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii*. 2005; (4): 20–23. (In Russ.)]

38. Бекезин В.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция. Их вклад в развитие метоболического синдрома у детей и подростков. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2012; 15 (23): 134–142. [Bekezin V.V. Insulin resistance and endothelial dysfunction. Their contribution to the development of metabolic syndrome in children and adolescents. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2012; 15 (23): 134–142. (In Russ.)]

39. Куршаков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Анчикова Л.И. и др. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме. *Казанский мед. ж.* 2011; 92 (2): 173–176. [Kurshakov A.A., Sayfutdinov R.G., Anchikova L.I. Insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Kazan medical journal*. 2011; 92 (2): 173–176. (In Russ.)]