

Смирнов И.Е.¹, Фисенко А.П.^{1,2}, Кучеренко А.Г.¹, Смирнова Г.И.³, Постникова Е.В.¹

Динамика индикаторов эндотелиальной дисфункции при ожирении у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Введение. Конституционно-экзогенное ожирение (КЭО) относится к ряду значимых медико-социальных проблем современного мира, принимает масштабы эпидемии и лидирует среди алиментарно-зависимой патологии у детей.

Цель работы — изучение изменений индикаторов эндотелиальной дисфункции при различной выраженности ожирения у детей.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 126 детей в возрасте 6–17 лет, из них 110 пациентов с различной выраженностью КЭО. В сыворотке крови определяли содержание медиаторов эндотелиальной дисфункции: оксида азота, эндотелина-1, лептина, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии и адгезии сосудистых клеток-1, антигена ингибитора активатора плазминогена тканевого типа, фактора Виллебранда и его антигена.

Результаты. Установлены закономерности изменений концентраций указанных соединений в крови в зависимости от возраста больных и степени ожирения, отражающие нарушения функционального состояния эндотелиальной системы.

Заключение. Индикаторы эндотелиальной дисфункции могут служить критериями её выраженности, их выявление позволит оптимизировать раннюю диагностику и определить объём своевременной терапии.

Ключевые слова: дети; конституционно-экзогенное ожирение; эндотелиальная дисфункция, индикаторы; оксид азота; лептин; цитокины; хемокины

Для цитирования: Смирнов И.Е., Фисенко А.П., Кучеренко А.Г., Смирнова Г.И., Постникова Е.В. Динамика индикаторов эндотелиальной дисфункции при ожирении у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 84–90. <https://doi.org/10.46563/15609561-2022-25-2-84-90>

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru

Участие авторов: Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г. — концепция и дизайн исследования; Кучеренко А.Г., Постникова Е.В., Смирнова Г.И. — сбор материала; Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. — статистическая обработка; Смирнов И.Е. — написание текста; Фисенко А.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.04.2022
 Принята к печати 26.04.2022
 Опубликовано 07.05.2022

Ivan E. Smirnov¹, Andrey P. Fisenko^{1,2}, Alla G. Kucherenko¹, Galina I. Smirnova³, Ekaterina V. Postnikova¹

Dynamics of indicators of endothelial dysfunction in children with obesity

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russian Federation;

³I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Constitutionally exogenous obesity (CEO) belongs to a number of significant medical and social problems of the modern world, assumes epidemic proportions and leads among alimentary-dependent pathology in children.

The **aim** of the work was to determine changes in indicators of endothelial dysfunction (ED) in children of different age with obesity of various severity.

Materials and methods. One hundred twenty six children aged of 6 to 17 years were comprehensively examined, data on changes in the serum content of ED mediators in CEOs grade 1–3 were presented by quantitative determination of nitric oxide, endothelin-1, leptin, homocysteine, intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion-1, tissue-type plasminogen activator inhibitor antigen, Willebrand factor and his antigen.

Results. The regularities of changes in the concentrations of these compounds in the blood depending on the age of patients and the degree of obesity, which reflect the functional state of the endothelial system and can serve as criteria for the severity of ED requiring adequate and timely correction in children, have been established.

Conclusion. Indicators of endothelial dysfunction can serve as criteria for its severity, their detection will allow optimizing early diagnosis and determining the amount of timely therapy.

Keywords: children; constitutionally exogenous obesity; endothelial dysfunction; indicators; nitric oxide; leptin; cytokines; chemokines

For citation: Smirnov I.E., Fisenko A.P., Kucherenko A.G., Smirnova G.I., Postnikova E.V. Dynamics of indicators of endothelial dysfunction in children with obesity. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(2): 84–90. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-84-90>

For correspondence: Smirnov Ivan Evgenievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Methodical department of the NMRC for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, smirnov@nczd.ru

Contribution: Smirnov I.E., Kucherenko A.G. — concept and design of the study; Kucherenko A.G., Postnikova E.V., Smirnova G.I. — collection of material; Kucherenko A.G., Smirnov I.E. — statistical processing; Smirnov I.E. — writing of the text; Fisenko A.P. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Kucherenko A.G., <https://orcid.org/0000-0001-6287-8204>
Smirnova G.I., <https://orcid.org/0000-0002-8165-6567>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 25, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 07, 2022

Введение

Ожирение является гетерогенной группой наследственных и приобретённых форм патологии, обусловленных избыточным накоплением жировой ткани (ЖТ) в организме в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности [1–3]. Распространённость ожирения чрезвычайно высока. В общей сложности 1,9 млрд взрослых в мире имеют избыточный вес или страдают ожирением, что представляет серьёзное бремя для здоровья населения и экономики [4, 5]. Избыточная масса тела и ожирение тесно связаны с сопутствующими болезнями, такими как артериальная гипертензия (АГ) и резистентность к инсулину, которые в совокупности способствуют формированию диабета, патологии органов кровообращения, увеличению заболеваемости и смертности [6–8].

Конституционально-экзогенное ожирение (КЭО) относится к ряду значимых медико-социальных проблем современного мира, принимает масштабы эпидемии и лидирует среди алиментарно-зависимой патологии у детей [9–11]. Распространённость КЭО среди детей и подростков в возрасте 5–19 лет резко возросла с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г. [12, 13]. Следует отметить, что необратимость ожирения определяется генетически и фенотипически — индивидуальным набором нейротрофических факторов [14–16]. Метаболические нарушения, способствующие формированию ожирения в детском возрасте, сохраняются и усиливаются в последующие годы. При этом ЖТ синтезирует и выделяет большое количество гормонов и цитокинов, которые изменяют обменные процессы, оказывая глубокое влияние на формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) [17–19].

Увеличение объёма ЖТ способствует высвобождению медиаторов воспаления, включая интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , лептин, фактор некроза опухоли- α , и стимулирует продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, которые снижают образование адипонектина, тем самым инициируя провоспалительное состояние [20–22]. Эндотелиальные клетки реагируют на воспаление и стимуляцию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 путём активации молекул адгезии, пролиферации и миграции лейкоцитов, что определяет увеличение их атерогенного и тромбоэмболического потенциалов [23–25]. Описана «зловещая» триада дисфункции ЖТ: неразрешённое (субклиническое) воспаление, неадекватное ремоделирование внеклеточного матрикса и недостаточный ангиогенный потенциал [26–28]. Взаимодействие этих процессов при формировании ожирения отражает как линейную прогрессию, так и механизмы обратной связи. Как воспаление, так и неадекватное ангиогенное ремоделирование могут вызывать

фиброз, который, в свою очередь, может способствовать миграции иммунных клеток в жировые депо и препятствовать адекватному ангиогенезу [29–31].

ЭД является ведущим синдромом, сопровождающим ожирение у детей, поскольку она рассматривается как инициатор прогрессирования сердечно-сосудистых поражений и первая ступень к атеросклерозу [32–34]. Раннее выявление и профилактика ЭД при ожирении у детей могут существенно уменьшить прогрессирование сосудистых повреждений в дальнейшем [35, 36]. Установлено достаточно много факторов риска, определяющих формирование ЭД (гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, диабет и др.), которые реализуют свои эффекты, главным образом, через усиление воспаления и оксидативных процессов [37, 38]. При ЭД нарушается баланс между активными соединениями, оказывающими потенциально ангиопротективное, вазодилатирующее действие (оксид азота, простациклин, тканевой активатор плазминогена), и вазоконстриктивными, протромботическими факторами, повреждающими стенку сосуда: эндотелином-1 (ЭТ-1), ангиотензином II, тромбоксаном A2, супероксид-анионом, ингибитором тканевого активатора плазминогена [39, 40]. В связи с этим можно полагать, что определённые изменения концентраций этих молекулярных регуляторов и их соотношений в крови могут быть показателями состояния ЭД при различной выраженности ожирения. Это имеет клиническое и диагностическое значение, т.к. ЭД является универсальным механизмом, через который реализуются эффекты многочисленных факторов риска при ожирении [41–43]. Появление гибридных технологий анализа изменений продукции молекулярных индикаторов ЭД на ранних этапах формирования ожирения делает их использование эффективным для диагностики [30, 44].

В связи с этим **целью** нашей работы явилось определение изменений индикаторов ЭД при различной выраженности ожирения у детей разного возраста, что позволит оптимизировать раннюю диагностику и определить объём своевременной терапии.

Материалы и методы

Комплексно обследовано 126 детей в возрасте 6–17 лет, проживающих в Москве и посещающих общеобразовательные учебные заведения. Мальчиков было 77, девочек — 49. Среди этих детей методом «случай–контроль» были отобраны 110 пациентов с различной выраженностью КЭО (основная группа), которые были распределены на подгруппы в зависимости от возраста (6–12 и 13–17 лет) и степени ожирения (1–3-я степени). Референтную группу составили 16 условно здоровых детей (средний возраст $12,8 \pm 3,8$ года). Тема и дизайн работы одобрены незави-

симым локальным этическим комитетом. На проведение исследований было получено добровольное информированное согласие детей и/или родителей.

У всех детей измеряли массу и длину тела с последующим расчётом антропометрических индексов, характеризующих нутритивный статус ребёнка: Z-scores масса тела/возраст, длина тела/возраст и индекс массы тела (ИМТ)/возраст с помощью программы WHO «AnthroPlus 2009 v. 1.0.4» [20, 45]. По степени ожирения больные были распределены в соответствии с ИМТ: 2,0–2,5 — I степень; 2,6–3,0 — II степень; 3,1–3,9 — III степень [46]. Наряду со стандартным лабораторным мониторингом методом твердофазного энзимсвязанного иммуносорбентного анализа в сыворотке периферической крови всех детей определяли концентрации ЭТ-1, лептина, гомоцистеина, антигена активатора плазминогена-1 (PAI-1-Ag), молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1), фактора Виллебранда (vWF) и его антигена (vWF-Ag) с использованием наборов реагентов («Биохиммак»). Содержание оксида азота (NO) в крови выявляли по его стабильным метаболитам — ионам NO₂ и NO₃ — с помощью тест-системы «Total Nitric Oxide Assay» («R&D Systems»). Оптическую плотность образцов определяли с помощью анализатора иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 9.1» («StatSoft Inc»). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень NO значимо превышал контрольные значения в крови больных с 1-й степенью ожирения в обеих возрастных группах (возможно, компенсаторно в ответ на возрастание продукции ЭТ-1) и снижался до референтных величин по мере нарастания степени ожирения (табл. 1, 2).

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных младшей группы существенно превышало референтные значения и увеличивалось в 1,7, 2,5 и 3 раза соответственно при ожирении 1–3-й степени (табл. 1). Аналогичные по направленности и ещё более выраженные изменения уровней ЭТ-1 в крови были выявлены также при ожирении детей 13–17 лет (табл. 2). При этом соотношение концентраций NO и ЭТ-1 существенно изменялось в зависимости от возраста. У больных младшей группы это соотношение на ранней стадии ожирения оставалось в пределах нормы, указывая на достаточную компенсацию NO прессорного влияния ЭТ-1 и других факторов с последующим его уменьшением (в 2 раза) при 3-й степени

ожирения. У детей старшего возраста нарушение баланса этих соединений в сторону преобладания прессорного ЭТ-1 отмечалось уже при 1-й степени ожирения (снижение соотношения в 1,5 раза) с последующим нарастающим его уменьшением (в 2,6 раза) при 3-й степени ожирения (табл. 2).

Изменения содержания лептина в крови существенно зависели от возраста больных и степени ожирения: уже при 1-й степени ожирения уровни лептина у детей 6–12 лет увеличивались в 1,7 раза по сравнению с контролем, а у больных старшей группы — в 3 раза. По мере возрастания степени ожирения у детей обеих групп установлено значимое увеличение содержания лептина в крови при 3-й степени ожирения у больных младшего возраста — в 6,4 раза, а у подростков 13–17 лет — в 8 раз.

Концентрация гомоцистеина в крови больных обеих групп увеличивалась в 1,4 раза по сравнению с контролем, начиная с 1-й степени ожирения, и повышалась не более чем в 1,7 раза при ожирении 3-й степени у подростков.

Сывороточный уровень PAI-I-Ag существенно увеличивался у больных обеих возрастных групп по сравнению с контролем, начиная с ранней стадии ожирения, однако различий его содержания в зависимости от возраста не установлено. Значимое увеличение уровней молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) выявлено в крови больных с 3-й степенью ожирения обеих возрастных групп. Содержание фактора Виллебранда и его антигена в крови обследуемых существенно не зависело от их возраста. При

Таблица 1 / Table 1

Изменения содержания индикаторов ЭД в крови при ожирении детей 6–12 лет
Changes in the content of indicators of endothelial dysfunction in the blood of obese 6–12 year children

Параметр Parameter	Референтная группа Reference group	Степень ожирения Degree of obesity		
		1	2	3
<i>n</i>	16	16	26	18
NO, мкмоль/л Nitric oxide, μmol/L	24.09 ± 3.45	38.31 ± 2.18*	29.63 ± 2.42**	29.01 ± 2.09*
ЭТ-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/ml	0.26 ± 0.03	0.44 ± 0.03*	0.65 ± 0.05*	0.78 ± 0.04* **
NO/ЭТ-1, усл. ед. Nitric oxide/ endothelin-1, conv.unit	90.16 ± 11.52	91.21 ± 6.99	47.54 ± 9.71**	44.33 ± 7.13**
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	10.01 ± 3.54	17.24 ± 2.87	37.32 ± 4.86**	64.22 ± 12.51**
Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine, μmol/L	6.28 ± 0.81	8.03 ± 0.26*	8.83 ± 0.56*	11.33 ± 0.71* **
PAI-1-Ag, нг/мл PAI-1-Ag, ng/ml	45.16 ± 3.21	65.71 ± 4.13*	89.12 ± 6.14**	114.92 ± 11.63**
sICAM-1, нг/мл sICAM-1, ng/ml	252.30 ± 20.82	299.11 ± 10.14	296.89 ± 9.57	335.65 ± 7.69**
sVCAM-1, нг/мл sVCAM-1, ng/ml	378.7 ± 38.93	447.3 ± 21.23	449.33 ± 18.14	484.17 ± 23.14*
vWF, МЕ/мл vWF, IU/ml	1.13 ± 0.12	1.26 ± 0.23	1.46 ± 0.11	1.71 ± 0.12*
vWF-Ag, МЕ/мл vWF-Ag, IU/ml	0.78 ± 0.17	0.72 ± 0.08	0.62 ± 0.06	0.58 ± 0.09*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с референтной группой; ** $p < 0,05$ в пределах возрастной группы.

Note. Here and in the Table 2: * $p < 0.05$ compared to the reference group; ** $p < 0.05$ within the age group.

этом их концентрации повышались по мере увеличения степени ожирения и были максимально выражены у детей обеих возрастных групп при 3-й степени ожирения.

Обсуждение

Установленные нами закономерности изменений содержания индикаторов ЭД у детей с ожирением 1–3-й степени в возрасте 6–12 и 13–17 лет свидетельствуют о том, что ЭД при ожирении формируется достаточно рано. В связи с этим следует особо отметить функциональное значение эндотелия, который является активным эндокринным органом, самым большим в теле, диффузно рассеянным по всем тканям [47]. Эндотелий представляет непрерывный монослой эпителиальных клеток, формирующих метаболический активную ткань, масса которой составляет у человека 1,5–2,0 кг. Являясь ведущим паракринным органом, эндотелий непрерывно синтезирует огромное количество биологически активных соединений для контроля свёртывания крови, регуляции тонуса сосудов и уровня артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга и др. [48–50]. Очевидно, что преимущественно эндотелий играет ключевую роль в поддержании активного функционального состояния сосудистой системы растущего организма. Ожирение нарушает целостность нормального эндотелия и приводит к ЭД, которая предрасполагает к формированию различных форм патологии сердечно-сосудистой системы. Медиаторы ЭД, вызванной ожирением, включают изменённую активность эндотелиальной синтазы NO, сиртуин-1, окислительный стресс, механизмы аутофагии и стресс эндоплазматического ретикулаума [51–53]. Эти факторы прямо или косвенно обусловлены генетическими регуляторными механизмами, в том числе микроРНК [54, 55].

Хроническое субклиническое воспаление при ожирении вызывает нарушение эндокринных и паракринных эффектов производных адипоцитов, которые повреждают сосудистый эндотелий и способствуют ЭД с формированием последующей АГ. Воспаление ЖТ, биодоступность NO, резистентность к инсулину и лептину, гиперлептинемия и окисленный липопротеин низкой плотности являются основными факторами, участвующими в ЭД при ожирении [56, 57]. Нарушения связей между эндотелиальными клетками, увеличение продукции активных форм кислорода и медиаторов воспаления из воспалённых клеток эндотелия, изменённый баланс между синтезом NO и активных форм кислорода, сигнализация инсулина и продукции NO, а также асимметричное соотношение эндогенного L-аргинина/диметил-L-аргинина являются путями реализации ЭД при ожирении [58].

При этом нами были выявлены существенные изменения продукции лептина при ожирении у детей. Лептин образуется преимущественно адипоцитами белой ЖТ. В связи с этим необходимо отметить, что ЖТ — очень динамичный орган, который классифицируют на осно-

Таблица 2 / Table 2

Изменения содержания индикаторов ЭД в крови при ожирении детей 13–17 лет
Changes in the content of endothelial dysfunction indicators in the blood of obese children 13–17 years old

Параметр Parameter	Референтная группа Reference group	Степень ожирения Degree of obesity		
		1	2	3
<i>n</i>	16	10	24	16
NO, мкмоль/л Nitric oxide, μmol/l	24.09 ± 3.45	32.80 ± 1.81*	30.45 ± 1.65*	27.21 ± 0.64*
ЭТ-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/ml	0.26 ± 0.03	0.56 ± 0.03**	0.65 ± 0.04*	0.86 ± 0.0*
NO/ЭТ-1, усл. ед Nitric oxide/ endothelin-1, arb. unit	90.16 ± 11.52	63.54 ± 5.84**	47.95 ± 5.31**	34.74 ± 4.23**
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	10.01 ± 3.54	31.97 ± 4.93**	45.54 ± 4.89**	81.22 ± 6.45**
Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine, μmol/l	6.28 ± 0.81	8.53 ± 0.42*	9.01 ± 0.44*	11.22 ± 0.93*
PAI-1-Ag, нг/мл PAI-1-Ag, ng/ml	45.16 ± 3.21	67.34 ± 7.76*	89.48 ± 8.34*	135.32 ± 13.72*
sICAM-1, нг/мл sICAM-1, ng/ml	252.30 ± 20.82	261.72 ± 11.12	274.12 ± 7.32	321.63 ± 6.18**
sVCAM-1, нг/мл sVCAM-1, ng/ml	378.7 ± 38.93	382.63 ± 17.11	434.64 ± 9.12	457.92 ± 13.14*
vWF, ME/мл vWF, IU/ml	1.13 ± 0.12	0.82 ± 0.09	0.64 ± 0.07	0.81 ± 0.07
vWF-Ag, ME/мл vWF-Ag, IU/ml	0.78 ± 0.17	0.72 ± 0.08	0.62 ± 0.06	0.58 ± 0.09*

ве различной анатомической локализации и клеточного состава [59, 60]. Активное нарастание массы ЖТ и её ремоделирование во время ожирения по-разному влияют на конкретные депо ЖТ и вносят значимый вклад в ЭД [39, 61]. Накопление висцеральной ЖТ приводит к усилению инфильтрации иммунных клеток и секреции сосудосуживающих медиаторов, в то время как увеличение объёма подкожной ЖТ менее вредно [62]. Таким образом, очевидно, что распределение ЖТ в большей степени, чем общая масса тела, является ключевым фактором, определяющим риск сердечно-сосудистых заболеваний. Термогенная коричневая и бежевая ЖТ, в отличие от белой ЖТ, связана с благотворным воздействием на сосудистую систему организма [60]. Взаимосвязь между типом ЖТ и её влиянием на сосудистую функцию становится особенно очевидной в контексте гетерогенного фенотипа периваскулярной ЖТ, который существенно зависит от её локализации. Аномальное ремоделирование специфических депо ЖТ при ожирении критически способствует развитию АГ, ЭД и жёсткости сосудов [63].

Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе ЖТ и нутритивному статусу больного [64, 65]. Фактором, определяющим уровень экспрессии лептина, является размер адипоцита — важная детерминанта синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие адипоциты [66,

67]. Уровень лептина в крови коррелирует с запасами ЖТ в депо. Таким образом, лептин является как индикатором энергетических запасов, так и медиатором энергетического баланса [68]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженное ожирение у детей тесно связано с гиперлептинемией и резистентностью к лептину — состоянием, при котором лептин не подавляет аппетит, увеличивает расход энергии и регулирует метаболизм гликолипидов [64, 69, 70]. При этом лептин не выполняет своей функции метаболического гормона, ограничивающего избыточную прибавку в весе при гиперлептинемии и лептинорезистентности в связи с нарушением передачи сигналов лептина в вентромедиальном ядре гипоталамуса [71–73]. Возможно, при ожирении селективная лептинорезистентность является ключевым регулятором, определяющим избыточное накопление ЖТ.

Нужно учитывать также, что лептин широко задействован в дополнительных регуляторных функциях, включая модулирующие эффекты на врожденный и адаптивный иммунный ответ [64, 65]. Лептин оказывает множественное вегетативное и сердечно-сосудистое действие, включая симпатическую активацию, увеличение эндотелиального NO и ангиогенез. Преобладающим сердечно-сосудистым действием хронической гиперлептинемии является прессорный эффект, опосредованный повышенной симпатической активностью. Показано, что селективная резистентность к лептину может объяснить, как гиперлептинемия способствует повышению симпатической активности и артериального давления при ожирении, когда существует резистентность к метаболическим (насыщающим и снижающим вес) эффектам лептина. Предполагается, что эта концепция может иметь потенциальные последствия для ожирения, которые часто связаны с повышенным уровнем лептина в плазме и частичной устойчивостью к эффектам насыщения лептином. Следовательно, если селективная резистентность к лептину возникает у людей с ожирением, то лептин может способствовать гиперактивности симпатической системы и АГ, несмотря на устойчивость к его метаболическим воздействиям [72, 74, 75].

Наряду с описанными ранее факторами, при ожирении у детей нами выявлена гипергомоцистеинемия, которая существенно не зависела от возраста, но была максимально выраженной при ожирении 3-й степени в обеих группах. Очевидно, накапливаясь в организме, гомоцистеин оказывает своё повреждающее действие на эндотелий, способствуя образованию атеросклеротических бляшек и тромбов [76]. Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови является фактором риска развития ожирения [77]. Гипергомоцистеинемия и ожирение связаны через пироптоз, изменения микробиоты кишечника, эпигенетику, гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, и белок 407 [78–80].

Нами установлено, что уровень антигена ингибитора активаторов первого типа — PAI-1 существенно увеличивался в крови всех больных ожирением и достигал максимальных значений при 3-й степени ожирения у подростков (в 3 раза больше референтных значений). Эти данные указывают на значимую связь компонентов тканевой фибринолитической системы с прогрессированием ожирения у детей.

Активатор тканевого плазминогена представляет собой сериновую протеазу и служит важнейшим компонентом

противосвёртывающей системы, т.к. обеспечивает превращение неактивного белка плазминогена в плазмин. Плазмин играет основную роль в фибринолизе, разрывая связи между молекулами фибрина, которые являются структурной опорой сгустка крови [81]. Активатор тканевого плазминогена прикрепляется к фибрину на поверхности сгустка крови и активирует плазминоген, в результате чего образуется плазмин. Молекулы фибрина расщепляются плазмином, и сгусток растворяется. PAI-1 связывается с активатором тканевого плазминогена и завершает каскад реакций, направленных на поддержание равновесия между свёртывающей и противосвёртывающей системами крови. Уровень PAI-1 в крови детей при ожирении определяется влиянием многих веществ (тромбина, инсулиноподобного фактора роста-1, половых и кортикостероидных гормонов) и генетическими особенностями организма. Наличие полиморфизмов в гене *SERPINE1* служит причиной повышения активности PAI-1. Это приводит к нарушению баланса гемостаза (свёртывания крови) и увеличивает риск образования тромбов у больных ожирением [81, 82].

Анализ изменений содержания в крови молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) как существенной части суперсемейства иммуноглобулинов показал, что они важны при воспалении, иммунных реакциях и внутриклеточных сигнальных процессах [39]. Находясь в растворимых формах в плазме крови, молекулы ICAM-1 и VCAM-1 могут непосредственно участвовать в механизмах протеолиза на клеточной поверхности, определяя темпы неадекватного ремоделирования внеклеточного матрикса и недостаточный ангиогенный потенциал при ожирении у детей [26, 27, 44]. Они связываются с лейкоцитарными интегринами CD11/CD18, такими как антиген LFA-1 и Macrophage-1, во время воспаления и в иммунных реакциях [48].

Заключение

Существенные изменения экспрессии биологически активных адипокинов и гормонов, зависящие от степени ожирения, отражают нарушения функционального состояния эндотелиальной системы и могут служить критериями выраженности ЭД, требующей адекватной и своевременной коррекции у детей.

Литература

(п.п. 1–11, 14, 15, 17–19, 21–45, 47–62, 64–78, 80–82 см. References)

- Тутельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93(5): 28–31.
- Мартынова И.Н., Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Постникова Е.В., Фролова Г.С. Вопросы истинной заболеваемости и распространенности ожирения среди детей и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(1): 23–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(1\)-23-28](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(1)-23-28)
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е., Харитонов Н.А. Нейротрофические аспекты вскармливания недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(5): 30–7.
- Скворцова В.А., Хаджиева М.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Смирнов И.Е., Маянский Н.А. и др. Адипокины и гормоны у детей младшего школьного возраста с нормальной и избыточной массой тела. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(3): 137–43. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-137-143>
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гириш Я.В. и др. Клинические рекомендации

- «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(5): 67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>
63. Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(4): 36–42.
 79. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(6): 46–53.

References

1. Tagi V.M., Chiarelli F. Obesity and insulin resistance in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32(4): 582–8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000913>
2. Staiano A.E., Katzmarzyk P.T. Increases in adiposity among children and adolescents over time: Moving beyond BMI. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021; 114(4): 1275–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab265>
3. Stierman B., Ogden C.L., Yanovski J.A., Martin C.B., Sarafrazi N., Hales C.M. Changes in adiposity among children and adolescents in the United States, 1999–2006 to 2011–2018. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021; 114(4): 1495–504. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab237>
4. Twig G., Yaniv G., Levine H., Leiba A., Goldberger N., Derazne E., et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(25): 2430–40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503840>
5. Hruska V., Ambrose T., Darlington G., Ma D.W.L., Haines J., Buchholz A.C. Stress is associated with adiposity in parents of young children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(3): 655–9. <https://doi.org/10.1002/oby.22710>
6. Agarwal A.K. Spice up your life: adipose tissue and inflammation. *J. Lipids*. 2014; 2014: 182575. <https://doi.org/10.1155/2014/182575>
7. Koenen M., Hill M.A., Cohen P., Sowers J.R. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ. Res.* 2021; 128(7): 951–68. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318093>
8. Kereliuk S.M., Dolinsky V.W. Recent experimental studies of maternal obesity, diabetes during pregnancy and the developmental origins of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4467. <https://doi.org/10.3390/ijms23084467>
9. Foster B.A., Reynolds K., Callejo-Black A., Polensek N., Weill B.C. Weight outcomes in children with developmental disabilities from a multidisciplinary clinic. *Res. Dev. Disabil.* 2021; 108: 103809. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103809>
10. El-Yazbi A.F., Oudit G.Y. Adipose biology, cardiovascular, and cardiometabolic disease: novel insights and new targets for intervention. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020; 134(12): 1473–4. <https://doi.org/10.1042/CS20200816>
11. Kessler Ch. Pathophysiology of Obesity. *Nurs. Clin. North Am.* 2021; 56(4): 465–78. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.08.001>
12. Tutel'yan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya. The prevalence of obesity and overweight among the Russian children's population: a multicentre study. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93(5): 28–31. (in Russian)
13. Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Terletskaia R.N., Postnikova E.V., Frolova G.S. Questions of true incidence and prevalence of obesity in children and adolescents. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2016; 19(1): 23–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(1\)-23-28](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(1)-23-28) (in Russian)
14. Whittle A.J., Jiang M., Peirce V., Relat J., Virtue S., Ebinuma H., et al. Soluble LR11/SorLA represses thermogenesis in adipose tissue and correlates with BMI in humans. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8951. <https://doi.org/10.1038/ncomms9951>
15. Pigeire M., Yazdi F.T., Kaur Y., Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016; 130(12): 943–86. <https://doi.org/10.1042/cs20160136>
16. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Sмирнов I.E., Kharitonova N.A. Neurotrophic aspects of feeding preterm infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(5): 30–7. (in Russian)
17. Ugwoke C.K., Cvetko E., Umek N. Skeletal muscle microvascular dysfunction in obesity-related insulin resistance: pathophysiological mechanisms and therapeutic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 847. <https://doi.org/10.3390/ijms23020847>
18. Li M., Qian M., Kyler K., Xu J. Adipose tissue-endothelial cell interactions in obesity-induced endothelial dysfunction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 681581. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.681581>
19. Altabas V., Biloš L.S.K. The role of endothelial progenitor cells in atherosclerosis and impact of anti-lipemic treatments on endothelial repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(5): 2663. <https://doi.org/10.3390/ijms23052663>
20. Skvortsova V.A., Khadzheva M.V., Borovik T.E., Bushueva T.V., Sмирнов I.E., Mayanskiy N.A., et al. Adipokines and hormones in children of primary school age with normal and excess body weight. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2019; 22(3): 137–43. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-137-143> (in Russian)
21. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021; 320(3): C375–91. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
22. Zhang Z., Adamo K.B., Ogden N., Goldfield G.S., Okely A.D., Kuzik N., et al. Associations between sleep duration, adiposity indicators, and cognitive development in young children. *Sleep Med.* 2021; 82: 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.037>
23. Martinez-Santibañez G., Lumeng C.N. Macrophages and the regulation of adipose tissue remodeling. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 57–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161113>
24. Lemoine A.Y., Ledoux S., Larger E. Adipose tissue angiogenesis in obesity. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(4): 661–8. <https://doi.org/10.1160/TH13-01-0073>
25. Marcelin G., Silveira A.L.M., Martins L.B., Ferreira A.V., Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(10): 4032–40. <https://doi.org/10.1172/JCI129192>
26. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1): 74–82. <https://doi.org/10.1172/JCI88883>
27. Pellegriani V., Rodriguez-Cuenca S., Rouault C., Figueroa-Juarez E., Schilbert H., Virtue S., et al. Dysregulation of macrophage PEPD in obesity determines adipose tissue fibro-inflammation and insulin resistance. *Nat. Metab.* 2022; 4(4): 476–94. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00561-5>
28. Boutagy N.E., Singh A.K., Sessa W.C. Targeting the vasculature in cardiometabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2022; 132(6): e148556. <https://doi.org/10.1172/JCI148556>
29. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit. Care. Clin.* 2020; 36(2): 307–21. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
30. Müller M.M., Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38(2): 77–85. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.013>
31. Taneja G., Sud A., Pendse N., Panigrahi B., Kumar A., Sharma A.K. Nano-medicine and vascular endothelial dysfunction: options and delivery strategies. *Cardiovasc. Toxicol.* 2019; 19(1): 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9491-x>
32. Maggio A.B.R., Farpour-Lambert N.J., Aggoun Y., Galan K., Montecucco F., Mach F., et al. Serum cardiovascular risk biomarkers in pre-pubertal obese children. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018; 48(9): e12995. <https://doi.org/10.1111/eci.12995>
33. Salamat N., Muhajir M., Aminuddin A., Ugusman A. The effects of exercise on vascular markers and C-reactive protein among obese children and adolescents: An evidence-based review. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2020; 20(2): 149–56. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2019.4345>
34. Genovesi S., Parati G. Cardiovascular risk in children: focus on pathophysiological aspects. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6612. <https://doi.org/10.3390/ijms21186612>
35. Cote A.T., Harris K.C., Panagiotopoulos C., Sandor G.G., Devlin A.M. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(15): 1309–19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>
36. Lo M.H., Lin I.C., Lu P.C., Huang C.F., Chien S.J., Hsieh K.S., et al. Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019; 118(Pt. 1): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.007>
37. Rastogi S., Rastogi D. The epidemiology and mechanisms of lifetime cardiopulmonary morbidities associated with pre-pregnancy obesity and excessive gestational weight gain. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 844905. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.844905>
38. Niu Y., Zhao X., He H., Mao X., Sheng J., Zou J., et al. The effect of different adiposity factors on insulin resistance in obese children and adolescents. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2021; 94(6): 949–55. <https://doi.org/10.1111/cen.14435>
39. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
40. Adelantado-Renau M., Esteban-Cornejo I., Mora-Gonzalez J., Plaza-Florido A., Rodriguez-Ayllon M., Maldonado J., et al. Neurotrophic factors and brain health in children with overweight and obesity: The role of cardiorespiratory fitness. *Eur. J. Sport Sci.* 2022; 1–12. <https://doi.org/10.1080/17461391.2022.2044912>
41. Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., Van Craenenbroeck A.H., Vissers D.K., Vrints C.J., Ramet J., et al. Assessment of endothelial dysfunction in childhood obesity and clinical use. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 174782. <https://doi.org/10.1155/2013/174782>

42. Xie Y., Liu L. Role of Chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction. *J. Transl. Med.* 2022; 20(1): 141. https://doi.org/10.1186/s12967-021-03220-7
43. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in obesity. *Ann. Pharm. Fr.* 2013; 71(1): 42–50. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2012.10.003
44. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021; 19(3): 243–9. https://doi.org/10.2174/157016118666200421142542
45. Phan H.T.T., Borca F., Cable D., Batchelor J., Davies J.H., Ennis S. Automated data cleaning of paediatric anthropometric data from longitudinal electronic health records: protocol and application to a large patient cohort. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10164. https://doi.org/10.1038/s41598-020-66925-7
46. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V., et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problemy endokrinologii.* 2021; 67(5): 67–83. https://doi.org/10.14341/probl12802 (in Russian)
47. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(9): e108–14. https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309813
48. Adamczyk A., Matuszyk E., Radwan B., Rocchetti S., Chlopicki S., Baranska M. Toward raman subcellular imaging of endothelial dysfunction. *J. Med. Chem.* 2021; 64(8): 4396–409. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00051
49. Uguisun A., Kumar J., Aminuddin A. Endothelial function and dysfunction: impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 2021; 224: 107832. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107832
50. Clyne A.M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem. Soc. Trans.* 2021; 49(1): 313–25. https://doi.org/10.1042/bst20200611
51. Viridis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2016; 23(2): 83–5. https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8
52. Rana M.N., Neeland I.J. Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: an update. *Curr. Diab. Rep.* 2022; 22(1): 27–37. https://doi.org/10.1007/s11892-021-01446-9
53. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2018; 100: 1–19. https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005
54. Ait-Aissa K., Nguyen Q.M., Gabani M., Kassan A., Kumar S., Choi S.K., et al. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19(1): 136. https://doi.org/10.1186/s12933-020-01107-3
55. Perdoncin M., Konrad A., Wyner J.R., Lohana S., Pillai S.S., Pereira D.G., et al. A review of miRNAs as biomarkers and effect of dietary modulation in obesity associated cognitive decline and neurodegenerative disorders. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 14: 756499. https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.756499
56. Genovesi S., Giussani M., Orlando A., Lieti G., Viazzi F., Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(3): 537–45. https://doi.org/10.1007/s00467-021-05144-2
57. Selvaraju V., Ayine P., Fadamiro M., Babu J.R., Brown M., Geetha T. Urinary biomarkers of inflammation and oxidative stress are elevated in obese children and correlate with a marker of endothelial dysfunction. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019: 9604740. https://doi.org/10.1155/2019/9604740
58. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 345–79. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15
59. Sioen I., Lust E., De Henauw S., Moreno L.A., Jiménez-Pavón D. Associations between body composition and bone health in children and adolescents: a systematic review. *Calcif. Tissue. Int.* 2016; 99(6): 557–77. https://doi.org/10.1007/s00223-016-0183-x
60. Tint M.T., Michael N., Sadanathan S.A., Huang J.Y., Khoo C.M., Godfrey K.M., et al. Brown adipose tissue, adiposity, and metabolic profile in preschool children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106(10): 2901–14. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab447
61. King R.J., Ajjan R.A. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017; 14(1): 2–13. https://doi.org/10.1177/1479164116675488
62. Jimenez M.T., Michieletto M.F., Henao-Mejia J. A new perspective on mesenchymal-immune interactions in adipose tissue. *Trends. Immunol.* 2021; 42(5): 375–88. https://doi.org/10.1016/j.it.2021.03.001
63. Kozhevnikova O.V., Smirnov I.E. Risk factors for cardiovascular pathology in children: the properties of blood vessels and atherosclerosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2015; 18(4): 36–42. (in Russian)
64. Lawler K., Huang-Doran I., Sonoyama T., Collet T.H., Keogh J.M., Henning E., et al. Leptin-mediated changes in the human metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(8): 2541–52. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa251
65. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J., et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 585887. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887
66. Seth M., Biswas R., Ganguly S., Chakrabarti N., Chaudhuri A.G. Leptin and obesity. *Physiol. Int.* 2020; 107(4): 455–68. https://doi.org/10.1556/2060.2020.00038
67. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020; 69(5): 823–9. https://doi.org/10.2337/dbi19-0018
68. Genchi V.A., D'Oria R., Palma G., Caccioppoli C., Cignarelli A., Natalicchio A., et al. Impaired leptin signalling in obesity: is leptin a new thermolipokine? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6445. https://doi.org/10.3390/ijms22126445
69. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017; 98: 51–8. https://doi.org/10.1016/j.cyt.2016.10.011
70. Peng J., Yin L., Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm. Behav.* 2021; 133: 105006. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006
71. Enriori P.J., Sinnayah P., Simonds S.E., Garcia Rudaz C., Cowley M.A. Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. *J. Neurosci.* 2011; 31(34): 12189–97. https://doi.org/10.1523/jneurosci.2336-11.2011
72. Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni S. Autonomic nervous system in obesity and insulin-resistance-the complex interplay between leptin and central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(10): 5187. https://doi.org/10.3390/ijms22105187
73. Hernández Morante J.J., Díaz Soler I., Muñoz J.S.G., Sánchez H.P., Barberá Ortega M.D.C., Martínez C.M., et al. Moderate weight loss modifies leptin and ghrelin synthesis rhythms but not the subjective sensations of appetite in obesity patients. *Nutrients.* 2020; 12(4): 916. https://doi.org/10.3390/nu12040916
74. Mark A.L., Correia M.L.G., Rahmouni K., Haynes W.G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J. Hypertens.* 2002; 20(7): 1245–50. https://doi.org/10.1097/00004872-200207000-00001
75. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, obesity, and hypertension: a review of pathogenetic mechanisms. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020; 18(9): 399–405. https://doi.org/10.1089/met.2020.0065
76. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1421. https://doi.org/10.3390/ijms21041421
77. Wang J., You D., Wang H., Yang Y., Zhang D., Lv J., et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. *J. Evid. Based. Med.* 2021; 14(3): 208–17. https://doi.org/10.1111/jebm.12412
78. Laha A., Majumder A., Singh M., Tyagi S.C. Connecting homocysteine and obesity through pyroptosis, gut microbiome, epigenetics, peroxisome proliferator-activated receptor gamma, and zinc finger protein 407. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 96(10): 971–6. https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0037
79. Smirnova G.I., Mankute G.R. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2015; 18(6): 46–53. (in Russian)
80. Yuan X., Chen R., McCormick K.L., Zhang Y., Lin X., Yang X. The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children. *Microb. Cell. Fact.* 2021; 20(1): 53. https://doi.org/10.1186/s12934-021-01548-9
81. Valls M.D., Soldado M., Arasa J., Perez-Aso M., Williams A.J., Cronstein B.N., et al. Annexin A2-mediated plasminogen activation in endothelial cells contributes to the proangiogenic effect of adenosine A₁ receptors. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 654104. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.654104
82. Zheng Z., Nakamura K., Gershbaum S., Wang X., Thomas S., Bessler M., et al. Interacting hepatic PAI-1/tPA gene regulatory pathways influence impaired fibrinolysis severity in obesity. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(8): 4348–59. https://doi.org/10.1172/JCI135919

Сведения об авторах:

Кучеренко Алла Георгиевна, доктор мед. наук, проф. гл. специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kucherenko@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», director@nczd.ru; **Смирнова Галина Ивановна**, доктор мед. наук, проф., каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), gismirnova@yandex.ru; **Постникова Екатерина Владимировна**, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.