



ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Курбонов Ш.Ш., Бадритдинова М.Н.

*Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн
Сины.*

Аннотация: *Метаболический синдром является одной из ведущих медико-социальных проблем современности, способствуя раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В основе патогенеза метаболического синдрома важную роль играет эндотелиальная дисфункция, рассматриваемая как начальный этап сосудистого ремоделирования и атерогенеза. Целью исследования является оценка диагностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции у молодых лиц с метаболическим синдромом для выявления ранних субклинических сосудистых нарушений. Проведен анализ современных данных литературы, посвященных роли эндотелиальных биомаркеров в диагностике сердечно-сосудистого риска. Установлено, что повышение уровней эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина (ADMA), фактора Виллебранда, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), а также снижение биодоступности оксида азота являются ранними признаками эндотелиальной дисфункции. Определение данных маркеров позволяет своевременно выявлять сосудистые нарушения у молодых пациентов с метаболическим синдромом и прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Использование комплекса эндотелиальных*



биомаркеров может повысить эффективность ранней диагностики и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: *метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, оксид азота, ADMA, сердечно-сосудистый риск, биомаркеры, молодые лица, сосудистое ремоделирование.*

Актуальность: Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и дислипидемию, которые значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Особую тревогу вызывает рост распространенности метаболического синдрома среди лиц молодого возраста, что способствует раннему формированию сосудистых осложнений и снижению качества жизни трудоспособного населения.

Одним из ключевых механизмов развития сердечно-сосудистой патологии при метаболическом синдроме является эндотелиальная дисфункция. Нарушение регуляторной функции эндотелия приводит к снижению вазодилатирующих, противовоспалительных и антитромботических свойств сосудистой стенки, способствуя развитию атеросклероза и микроциркуляторных расстройств. Клинические проявления сосудистых изменений зачастую возникают значительно позже формирования эндотелиальной дисфункции, что обуславливает необходимость поиска ранних диагностических маркеров.

Изучение диагностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции у молодых пациентов с метаболическим синдромом позволяет выявлять субклинические сосудистые нарушения на доклинической стадии, оценивать степень сердечно-сосудистого риска и разрабатывать персонализированные стратегии профилактики. В связи с этим исследование



роли эндотелиальных биомаркеров является актуальным направлением современной кардиологии, эндокринологии и профилактической медицины.

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе метаболического синдрома.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушения углеводного обмена [1,2]. В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза МС, объединяющее метаболические нарушения с развитием сердечно-сосудистых осложнений [3,4].

Эндотелий является крупнейшим эндокринным органом организма, обеспечивающим регуляцию сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных реакций, ангиогенеза и проницаемости сосудистой стенки [5]. В физиологических условиях эндотелиальные клетки синтезируют широкий спектр вазоактивных веществ, среди которых важнейшую роль играет оксид азота (NO), обладающий вазодилатирующими, антитромботическими и противовоспалительными свойствами [6]. Кроме того, эндотелий продуцирует простациклин, тканевой активатор плазминогена и другие факторы, поддерживающие сосудистый гомеостаз [7].

При метаболическом синдроме под воздействием инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии и хронического воспаления происходит нарушение функционального состояния эндотелия, характеризующееся снижением биодоступности оксида азота и преобладанием вазоконстрикторных механизмов [8]. В результате развивается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушением сосудистой реактивности, активацией воспалительных процессов и усилением тромбообразования [9].



Одним из центральных механизмов формирования эндотелиальной дисфункции является инсулинорезистентность. В норме инсулин стимулирует активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), способствуя синтезу оксида азота и вазодилатации [10]. При снижении чувствительности тканей к инсулину нарушается внутриклеточная передача сигнала через фосфатидилинозитол-3-киназный путь, что приводит к уменьшению продукции NO и ухудшению эндотелий-зависимой вазодилатации [11]. Одновременно активируется митоген-активируемый протеинкиназный путь, способствующий повышенной продукции эндотелина-1 и других вазоконстрикторных факторов [12].

Существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции вносит оксидативный стресс. Для пациентов с метаболическим синдромом характерна избыточная продукция активных форм кислорода, которые взаимодействуют с оксидом азота с образованием пероксинитрита — высокоактивного соединения, повреждающего эндотелиальные клетки [13]. Это приводит к дальнейшему снижению биодоступности NO и усилению сосудистых нарушений [14].

Важным патогенетическим фактором является хроническое системное воспаление низкой интенсивности. Висцеральная жировая ткань активно секретирует провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [15]. Указанные медиаторы стимулируют экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелия, способствуя адгезии и миграции лейкоцитов в сосудистую стенку [16]. Эти процессы рассматриваются как начальный этап атерогенеза.

Особое значение имеет дислипидемия, сопровождающаяся повышением концентрации липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Под воздействием свободных радикалов происходит окисление липопротеинов



низкой плотности, которые оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки [17]. Окисленные липопротеины активируют макрофаги, стимулируют воспаление и способствуют формированию атеросклеротических бляшек [18].

Эндотелиальная дисфункция также сопровождается нарушением гемостатического баланса. Снижается синтез антикоагулянтных факторов и возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактора Виллебранда и тканевого фактора, что создает условия для гиперкоагуляции и повышенного риска тромботических осложнений [19]. У пациентов с метаболическим синдромом нередко выявляется повышение концентрации фибриногена и D-димера, отражающих активацию системы гемостаза [20].

В последние годы большое внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции в развитии поражения органов-мишеней. Нарушение функции эндотелия способствует ремоделированию сосудистой стенки, повышению ее жесткости, утолщению комплекса интима-медиа сонных артерий и развитию микроангиопатий [21]. Установлено, что эндотелиальная дисфункция является ранним механизмом поражения почек при метаболическом синдроме и сопровождается развитием микроальбуминурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и прогрессированием хронической болезни почек [22]. Ранние признаки почечного повреждения при МС тесно связаны с системным воспалением и сосудистыми нарушениями [23].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция развивается задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и может рассматриваться как ранний маркер сосудистого риска [24]. Повышение концентрации эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина (ADMA), фактора Виллебранда, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, а также снижение содержания метаболитов



оксида азота ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом [25].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является центральным патогенетическим механизмом метаболического синдрома, объединяющим инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, дислипидемию и нарушения гемостаза. Нарушение функции эндотелия способствует развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и хронической болезни почек. В связи с этим ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции имеет важное значение для своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза пациентов с метаболическим синдромом.

Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная дисфункция представляет собой комплекс структурно-функциональных нарушений сосудистого эндотелия, характеризующихся снижением вазодилатирующей, антитромботической и противовоспалительной активности сосудистой стенки. В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний этап развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также как важнейшее патогенетическое звено метаболического синдрома [1,2]. В связи с этим особый интерес представляет изучение лабораторных маркеров, отражающих состояние эндотелия и позволяющих выявлять сосудистые нарушения на доклинической стадии [3].

Современные лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции можно разделить на несколько основных групп: маркеры вазомоторной функции эндотелия, маркеры воспаления, молекулы клеточной адгезии, показатели гемостаза, факторы ангиогенеза и маркеры оксидативного стресса [4].



Одним из наиболее изученных показателей является оксид азота (NO), который играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза. NO синтезируется эндотелиальными клетками из L-аргинина под действием эндотелиальной NO-синтазы и обеспечивает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке [5]. Снижение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) рассматривается как один из наиболее ранних признаков эндотелиальной дисфункции [6].

Важным биомаркером нарушения синтеза оксида азота является асимметричный диметиларгинин (ADMA). Данное соединение представляет собой эндогенный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы. Повышение концентрации ADMA приводит к уменьшению образования NO, развитию вазоконстрикции, усилению оксидативного стресса и прогрессированию атеросклеротического процесса [7]. Ряд исследований показал, что уровень ADMA является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и коррелирует с выраженностью метаболических нарушений [8].

Среди вазоконстрикторных факторов особое значение имеет эндотелин-1. Он представляет собой мощный сосудосуживающий пептид, синтезируемый эндотелиальными клетками. При метаболическом синдроме и инсулинорезистентности концентрация эндотелина-1 значительно возрастает, способствуя повышению сосудистого тонуса, развитию артериальной гипертензии и ремоделированию сосудистой стенки [9]. Повышенный уровень эндотелина-1 рассматривается как показатель выраженного эндотелиального повреждения и высокого сердечно-сосудистого риска [10].

В последние годы большое внимание уделяется изучению маркеров системного воспаления, тесно связанных с развитием эндотелиальной дисфункции. Наиболее информативными являются интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и высокочувствительный С-реактивный



белок (hs-CRP) [11]. Хроническое воспаление низкой интенсивности, характерное для метаболического синдрома, сопровождается повышенной продукцией данных цитокинов, которые способствуют угнетению активности эндотелиальной NO-синтазы, усилению экспрессии молекул адгезии и прогрессированию сосудистого повреждения [12].

К числу наиболее чувствительных маркеров активации эндотелия относятся молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Их повышенная экспрессия способствует прикреплению моноцитов и лимфоцитов к эндотелию с последующей миграцией в сосудистую стенку, что является одним из ранних этапов формирования атеросклеротической бляшки [13]. Концентрация ICAM-1 и VCAM-1 значительно возрастает у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией [14].

Важным направлением диагностики эндотелиальной дисфункции является оценка показателей гемостаза. Наиболее широко изучен фактор Виллебранда (vWF), который синтезируется эндотелиальными клетками и участвует в адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке [15]. Повышение уровня фактора Виллебранда свидетельствует о повреждении эндотелия и повышенном риске тромботических осложнений [16]. Кроме того, при метаболическом синдроме часто выявляется увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что отражает снижение фибринолитической активности крови и формирование протромботического состояния [17].

Особое место среди лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции занимают факторы ангиогенеза. Наиболее изученным является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который регулирует процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [18]. Повышение концентрации VEGF рассматривается как компенсаторная реакция на сосудистое повреждение и тканевую гипоксию. Наряду с VEGF важное



значение имеет основной фактор роста фибробластов (bFGF), участвующий в процессах сосудистого ремоделирования и репарации тканей [19].

Одним из ключевых механизмов формирования эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс. Для его оценки используются показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма. Наиболее распространенным маркером является малоновый диальдегид (МДА), отражающий интенсивность свободнорадикального повреждения клеточных мембран [20]. Повышение уровня МДА сочетается со снижением активности антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и каталазы, что способствует дальнейшему прогрессированию сосудистых нарушений [21].

В последние годы активно изучаются новые биомаркеры сосудистого повреждения, включая микроРНК, циркулирующие эндотелиальные клетки, эндотелиальные микровезикулы и различные молекулы апоптоза [22]. Повышенный уровень каспазы-8 рассматривается как маркер эндотелиального повреждения и усиления процессов программируемой клеточной гибели у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени [23]. Исследования показывают, что выраженность эндотелиальной дисфункции тесно связана с активностью апоптоза и степенью сосудистого ремоделирования [24].

Таким образом, лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции отражают различные звенья патогенеза сосудистого повреждения: нарушение синтеза оксида азота, активацию воспаления, усиление клеточной адгезии, изменения гемостаза, ангиогенеза и оксидативного стресса. Наибольшую диагностическую ценность при метаболическом синдроме представляют эндотелин-1, ADMA, метаболиты оксида азота, ICAM-1, VCAM-1, фактор Виллебранда, VEGF, IL-6, TNF- α и hs-CRP. Комплексное исследование указанных показателей позволяет выявлять ранние признаки сосудистого



поражения, оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений и контролировать эффективность проводимой терапии [25,26].

Функциональные и инструментальные методы оценки

Поскольку биохимические маркеры (например, NO) часто нестабильны, в клинической практике для молодых пациентов предпочтительны неинвазивные методы:

-Фотоплетизмография с контурным анализом: Позволяет оценить жесткость сосудов. У пациентов с МС достоверно выше индекс аугментации (AIx) и индекс жесткости (SI).

-Окклюзионная проба (тест на реактивную гиперемия): Позволяет оценить эндотелийзависимую вазодилатацию. У пациентов с МС наблюдается значительное снижение индекса окклюзии и уменьшение сдвига фаз, что свидетельствует о нарушении функции эндотелия как в мелких резистивных, так и в крупных мышечных артериях. У молодых лиц такие изменения являются ранними предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Клиническая значимость ранней диагностики

Диагностика ЭД у молодых людей с МС имеет критическое значение, так как на этом этапе патологические процессы часто обратимы. Своевременное выявление маркеров ЭД позволяет:

1. Прогнозировать риск ССЗ и поражения органов-мишеней (печени, почек, поджелудочной железы) еще до появления клинических симптомов.
2. Оценить эффективность терапии: Например, применение статинов или ингибиторов РААС может снижать степень апоптоза и улучшать функцию эндотелия.
3. Корректировать образ жизни: Диета и физические упражнения эффективно восстанавливают эндотелийзависимую вазодилатацию.

Выводы.



Мониторинг уровней каспазы-8, VEGF и альбуминурии в сочетании с функциональными тестами (фотоплетизмографией) является необходимым инструментом для ранней оценки здоровья сосудов у молодых пациентов с метаболическим синдромом, позволяя предотвратить прогрессирование кардиоренометаболического континуума.

Список литературы.

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
2. Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system // *Hypertension*. – 1990. – Vol. 16. – P. 477–483.
3. Moncada S., Higgs A. The L-arginine–nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med*. – 1993. – Vol. 329. – P. 2002–2012.
4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
5. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
6. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
7. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.
8. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2008. – Vol. 28. – P. 629–636.
9. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines // *FEBS Lett*. – 2006. – Vol. 580. – P. 2917–2921.



10. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
11. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640–642.
12. Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 109. – P. 143–159.
13. Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1599–1607.
14. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.
15. Landmesser U., Harrison D.G. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // Coron. Artery Dis. – 2001. – Vol. 12. – P. 455–461.
16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
17. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
18. Stehouwer C.D.A., Henry R.M.A., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 527–539.
19. Drapkina O.M., Deeva T.A., Ivashkin V.T. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 5. – С. 76–83.



20. Абдухаликова Н.Ф., Ирискулов Б.У. Метаболический синдром и почечная дисфункция: биохимические показатели и изменения мочевого профиля в эксперименте // ISSN 2181-3485. – 2026. – №18(06). – С. 430–436.

21. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В. и др. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 24–32.

22. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4(80). – С. 125–130.

23. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. E19–E29.

24. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 781–790.

25. Tousoulis D., Kampoli A.M., Tentolouris C. et al. The role of nitric oxide on endothelial function // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2012. – Vol. 10. – P. 4–18.

26. Yuyun M.F., Ng L.L., Blann A.D. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease // Clin. Sci. – 2004. – Vol. 107. – P. 343–353.