

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ГАЛИХАНОВА ЛИЛИЯ ИЛДУСОВНА, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3
МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: emutalova@mail.ru

Реферат. Цель – оценка функционального состояния эндотелия у молодых женщин с ожирением и артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Обследовано 170 молодых женщин в возрасте от 18 до 45 лет [средний возраст – (36,2±3,8) года] с ожирением и развитием метаболического синдрома. Проведено антропометрическое исследование с оценкой таких показателей, как окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ, определение показателей липидограммы, концентрации инсулина крови, иммунореактивного инсулина, мочевой кислоты, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Функциональная активность эндотелия оценивалась косвенно по уровню вазоконстрикторного медиатора эндотелина-1. Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась по методике Celermajeretal. Проанализированы ранние маркеры эндотелиальной дисфункции. Выполнена обработка полученных данных с помощью стандартных статистических методов с использованием программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены изменения показателей функционального состояния эндотелия, свидетельствующие о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией с ожирением. Степень эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией с ожирением нарастала с увеличением артериального давления и концентрации в крови мочевой кислоты. **Выводы.** Больные артериальной гипертензией с ожирением характеризуются наличием нарушений функционального состояния эндотелия, которое проявляется снижением степени эндотелийзависимой вазодилатации по данным пробы с реактивной гиперемией и повышением уровня эндотелина-1 в крови. У больных артериальной гипертензией с ожирением степень эндотелиальной дисфункции нарастает с повышением уровня артериального давления и увеличением концентрации в крови мочевой кислоты, повышенный уровень которой является эндотелийповреждающим фактором, о чем свидетельствуют статистически значимые корреляции уровня мочевой кислоты с показателями функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ожирение, артериальная гипертензия, проба с реактивной гиперемией.

Для ссылки: Галиханова, Л.И. Функциональное состояние эндотелия у молодых женщин с ожирением и артериальной гипертензией / Л.И. Галиханова, Э.Г. Муталова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С.87–94. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).87-94.

FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN YOUNG WOMEN WITH OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION

GALIKHANOVA LILIA I., assistant of professor of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was an evaluation of the functional state of endothelium in young women with obesity and arterial hypertension. **Material and methods.** We examined 170 young women aged 18 to 45 years [mean age (36,2±3,8) years] with obesity and metabolic syndrome development. Anthropometric study was carried out with the evaluation of such indicators as waist circumference (WC, cm), hip circumference (HC, cm), WC/HC ratio, lipidogram, blood insulin concentration, immunosuppressive insulin (II), uric acid, and insulin resistance index Noma-IR. Functional activity of endothelium was estimated indirectly by the level of endothelin-1 vasoconstrictor mediator. Vascular-motor function of the endothelium was estimated by the Celermajeretal method. Early markers of endothelial dysfunction were analyzed. The data obtained were processed using standard statistical methods using Statistica 10 and Microsoft Excel 2010. The differences in indicators were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** Changes in the indicators of endothelial functional state, indicating the presence of marked endothelial dysfunction in arterial hypertension patients with obesity, were revealed. The degree of endothelial dysfunction in arterial hypertension patients with obesity was growing with increasing blood pressure and blood uric acid concentration. **Conclusion.** Patients with arterial hypertension and obesity are characterized by the presence of disorders of the functional state of endothelium, which is manifested by a decrease in the degree of endothelium dependent vasodilation according to the

sample with reactive hyperemia and increases in the blood endothelin-1 level. In patients with arterial hypertension and obesity the degree of endothelial dysfunction grows with an increase in blood pressure and as well as in blood uric acid concentration, the elevated level of which is an endothelium-damaging factor, as evidenced by statistically significant correlations of the uric acid level with the indicators of the endothelium functional state.

Key words: endothelial dysfunction, obesity, arterial hypertension, test with reactive hyperemia.

For reference: Galikhanova LI, Mutalova EG. Functional state of endothelium in young women with obesity and arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (6): 87-94. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).87-94.

В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют соответственно 59,2 и 24,1% [1]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла среди взрослых и детей почти на 30–50%. Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17–23% случаев ишемической болезни сердца, 17% – артериальной гипертензии, 30% – желчнокаменной болезни, 14% – остеоартрита, 11% – злокачественных новообразований [2, 3], нарушения репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний [4, 5]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза, а смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [6, 7].

Ожирение и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из основных симптомов, объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС). МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией [8], повышением жесткости артерий [9], гипертрофией миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией, увеличением размеров полости левого желудочка (ЛЖ) [10], утолщением стенки сонной артерии [11]. Проблема исследования сосудистой системы для выявления структурно-функциональных нарушений сосудов, определения степени тяжести, прогноза заболевания и разработки индивидуальной схемы лечения особенно актуальна в молодом возрасте [12].

Ключевым звеном в механизмах развития патологии сердечно-сосудистой системы является нарушения функционального состояния эндотелия. Являясь местом синтеза вазоактивных медиаторов, прежде всего важнейшего системного вазодилатора – оксида азота, эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса [13, 14]. Развитие поражений сосудистой стенки невозможно при нормально функционирующем эндотелии и начинается с его повреждения. При этом эндотелиальная дисфункция приводит не только к нарушениям сосудистого тонуса, но и к ремоделированию самой сосудистой стенки, т.е. к малообратимым структур-

ным изменениям, непосредственно запускающим процессы атерогенеза [15].

Признаки эндотелиальной дисфункции, как правило, находят при абдоминальном ожирении. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью ожирения и выраженностью нарушений эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [16]. Это связывают с приобретением способности адипоцитов при ожирении к неконтролируемому синтезу адипокинов – цитокинов, хемокинов, гормоноподобных белков, эффекты которых способствуют развитию системного воспаления, ингибированию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышению образования реактивных форм кислорода и в итоге приводят к снижению образования оксида азота, уменьшению его биодоступности и нарушению функций эндотелия [16, 17]. Ожирение является фактором, который самостоятельно может приводить к формированию артериальной гипертензии (АГ), что наблюдается даже у лиц, не имеющих других факторов риска развития АГ [16].

При сочетании АГ с абдоминальным ожирением (АО) наблюдаются значительно более неблагоприятные изменения функций эндотелия чем те, что обнаруживаются при наличии только одного из этих заболеваний. Происходит взаимоотягощение патологий, возрастает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (развития инфарктов и инсультов). Наиболее неблагоприятные условия для функционального состояния эндотелия наблюдаются при МС – при сочетании АГ, АО, дислипидемии и инсулинорезистентности. Одним из факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, является повышенная концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови – гиперурикемия (ГУ) [18, 19, 20]. Экспериментальные исследования показали, что последняя приводит к развитию артериальной гипертензии как за счет своего прямого влияния на гладкие мышцы сосудов, так и вследствие блокирования выделения эндотелиальными клетками оксида азота.

Учитывая малочисленность данных о функциональном состоянии эндотелия и широком распространении сочетания АГ с ожирением, было проведено исследование, посвященное изучению показателей эндотелиальной функции у молодых женщин с ожирением и АГ.

Материал и методы. Нами были обследованы 170 молодых женщин в возрасте от 18 до 45 лет [средний возраст – (36,2±3,8) года] с избыточной массой тела и ожирением, в том числе 128 пациенток с избыточной массой тела и ожирением с повышенным артериальным давлением (основная группа) и 42 пациентки с избыточной массой тела, имевших нормальное артериальное давление

(АД) – группа сравнения. Критериями исключения были симптоматические АГ, ишемическая болезнь сердца, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность, психические заболевания, хроническая почечная и печеночная недостаточность, повышение нормального уровня трансаминаз в 2 раза и более, беременность и период лактации, нефропатия беременных в анамнезе, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков, иные тяжелые заболевания (аутоиммунные и эндокринные заболевания, злокачественные опухоли, хронические заболевания печени), острые воспалительные заболевания или обострение хронических (в течение последних 3 мес), любые нарушения менструального цикла, склерозирование яичников и другие заболевания яичников. Контрольную группу составили 26 здоровых женщин с нормальным АД и нормальной массой тела, средний возраст которых составил (34,7±3,8) года, индекс массы тела (ИМТ) – 25,68±0,42.

На этапе скрининга проводился сбор данных анамнеза, объективный осмотр, антропометрия. При проведении антропометрического исследования оценивались в первую очередь такие показатели, как окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ, позволяющее дифференцировать фенотипический вариант ожирения. Ожирение расценивалось как абдоминальное при ОТ/ОБ у женщин более 0,80, у мужчин – более 0,94. Степень ожирения оценивали по ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Массу тела считали нормальной при ИМТ в пределах 20,0–24,9 кг/м², избыточной – при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ИМТ 30,0 кг/м² и более расценивали как ожирение. Методом анкетирования подробно изучали жалобы больных, анамнез заболевания, наследственный анамнез. Уделялось внимание образу жизни пациенток: особенностям питания, физической активности, наличию вредных привычек, в частности курения, употребления алкоголя. Всем пациенткам проводили клинико-лабораторное обследование с помощью стандартных лабораторных методик, которое включало определение показателей липидограммы, концентрацию инсулина крови, иммунореактивного инсулина (ИРИ), мочевой кислоты, определение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Функциональная активность эндотелия оценивалась косвенно по уровню вазоконстрикторного медиатора эндотелина-1. У всех пациенток исследовали сосудодвигательную функцию эндотелия с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультислотным датчиком 5–13 МГц по методике D.S. Celermajer et al. [21] в модификации О.В. Ивановой (1997). При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации всем пациенткам измеряли исходный диаметр плечевой артерии и диаметр артерии через 4,5 мин с последующим измерением через 30, 60 и 90 с после декомпрессии. Кроме того, оценивалась исходная скорость кровотока и скорость кровотока сразу после декомпрессии.

Расчет процента прироста диаметра сосуда производили по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = 100 \times (\text{ДПА}_{\text{после РГ}} - \text{ДПА}_{\text{исх}}) / \text{ДПА}_{\text{исх}}, \%$$
где ДПА_{после РГ} – максимальный диаметр плечевой артерии после 60 с после декомпрессии манжеты;

ДПА_{исх} – исходный диаметр плечевой артерии.

Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10% и более от исходного диаметра при пробе с реактивной гиперемией. Изменение диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica v.6.0. Коэффициенты корреляции рассчитывали по стандартным формулам. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений.

Результаты и их обсуждение. С учетом комплексной оценки АД по данным трехкратного клинического измерения с интервалом в 10–14 дней и по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) были сформированы три клинические группы исследования. Первая группа (n=42) – пациентки с избыточной массой тела и ожирением без повышенного АД [клиническое систолическое АД (САД) <140 мм рт.ст. по данным СМАД]. Вторая группа (n=68) – пациентки с избыточной массой тела и ожирением и с 1-й степенью АГ (клиническое САД ≥140–160 мм рт.ст.). Третья группа (n=60) – пациентки с избыточной массой тела и ожирением и со 2-й степенью АГ (клиническое САД ≥160–180 мм рт.ст.). Группы были сопоставимы по основным характеристикам.

Спектр жалоб больных с избыточной массой тела и ожирением при различных вариантах оценки АД на момент включения в исследование выявил в целом высокую частоту встречаемости (от 84,7 до 100%) жалоб на головные боли различной интенсивности и локализации, чаще связанные с эмоциональной нагрузкой и умственным перенапряжением. Жалобы на периодические кардиалгии, не связанные с физической нагрузкой, встречались у пациенток с избыточной массой тела и ожирением в единичных случаях, вне зависимости от оценки уровня АД. Частота предъявляемых жалоб на избыточную прибавку массы тела во всех трех группах была одинаковой (от 52,9 до 71,4%). В то же время отмечены тенденции к большей частоте встречаемости жалоб на выраженную прибавку массы тела за последний год (> 10 кг) в группе пациенток с АГ 2-й степени – 19 (31,7%) по сравнению с группой больных с нормальным АД – 7 (16,7%) и с АГ 1-й степени – 12 (17,6%).

Анализ частоты встречаемости, по данным анкетирования, основных поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выявил большую частоту встречаемости активного курения у пациенток с избыточной массой тела и ожирением с повышенным уровнем АД по сравнению с пациентками с нормальным АД [14 (23,3%) и 15 (22,1%)

против 4 (9,5%) соответственно группам]. Анализ этих данных позволяет предположить, что среди курящих пациенток ожирение и повышенное АД распространено чаще, чем среди некурящих. Оценивая семейный анамнез в целом, можно отметить, что для пациенток с избыточной массой тела и ожирением и с АГ 2-й степени характерна статистически значимая большая частота регистрации случаев отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) у родителей, а также у бабушек и дедушек и тенденция к большей частоте диагностики метаболических заболеваний у родственников первой линии родства. Всем пациенткам была проведена оценка антропометрических данных. Средние значения ИМТ, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) были статистически значимо выше в группе пациенток с АГ 2-й степени по сравнению с пациентками с нормальным АД и с АГ 1-й степени, составив для ИМТ (29,8±5,7) кг/м², (28,1±3,3) кг/м² и (32,8±6,6) кг/м², для ОТ – (90,6±13,7) см, (89,6±8,6) см и (98,4±14,5) см, а для ОБ – (102,8±14,0) см, (103,6±7,2) см, (112,2±14,2) см соответственно выделенным группам. Показатели массы тела в группе пациенток с АГ 2-й степени также были статистически значимо выше, чем у пациенток с нормальным АД и с АГ 1-й степени. Кроме того, средний рост пациенток с ожирением и АГ 2-й степени статистически значимо превышал аналогичный показатель пациенток с нормальным уровнем АД.

При исследовании показателей липидного спектра были получены следующие результаты: прежде всего, с нарастанием степени АД отмечалось увеличение такого показателя, как триглицериды [1-я группа – (1,62±0,1) ммоль/л, 2-я группа – (2,02±0,2) ммоль/л, 3-я группа – (2,32±0,2) ммоль/л; $p < 0,001$].

При сравнительном анализе уровня инсулинемии у пациенток с избыточной массой тела и ожирением как с нормальным, так и с повышенным уровнем АД и показателей здоровых пациенток из группы контроля, параметры базального иммунореактивного инсулина (ИРИ) во всех трех основных группах исследования были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p = 0,019$, $p = 0,04$, $p = 0,03$ соответственно). Оценка индекса HOMA-IR выявила статистически значимо более высокий его уровень у пациенток с избыточной массой тела и ожирением как с нормальным АД, так и с АГ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы ($p = 0,01$).

При анализе уровня базального ИРИ в группах пациенток с избыточной массой тела и ожирением, в зависимости от степени АГ, выявлены статистически незначимые тенденции к нарастанию инсулинемии у пациенток с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД. Так же не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по уровню индекса HOMA-IR в группах пациенток с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от степени АГ, а лишь тенденции к более высокому его уровню у пациенток с АГ 2-й степени.

Индивидуальная оценка инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR в каждой из трех

основных групп пациенток с избыточной массой тела и ожирением показала, что значения $< 2,77$ (отсутствие инсулинорезистентности) имели только 8 человек в группе с нормальным АД (19,1% от 42 обследованных в группе), 13 человек в группе с АГ 1-й степени (19,1% от 68 обследованных в группе) и 12 пациенток с АГ 2-й степени (20% от 60 обследованных в группе). Таким образом, большинство пациенток с избыточной массой тела и ожирением, т.е. 137 человек (80,6% из 170 обследованных) в нашем исследовании имели лабораторно подтвержденную инсулинорезистентность. При этом у инсулинорезистентных пациенток был статистически значимо выше уровень глюкозы крови натощак: (5,2±0,4) ммоль/л против (4,7±0,5) ммоль/л ($p = 0,009$) у пациенток с индексом HOMA-IR $< 2,77$.

Уровень ИРИ натощак и индекс HOMA-IR положительно коррелировали с массой тела ($r = +0,38$; $p = 0,006$ и $r = +0,22$; $p = 0,049$ соответственно показателям), с индексом массы тела (ИМТ) ($r = +0,35$; $p = 0,018$ и $r = +0,24$, $p = 0,031$, соответственно), с ОТ ($r = +0,44$; $p = 0,002$ и $r = +0,27$; $p = 0,02$ соответственно). Кроме того, выявлена прямая линейная связь слабой силы между показателем индекса HOMA-IR и отношением ОТ/ОБ ($r = +0,26$; $p = 0,024$). Это указывает на нарастание гиперинсулинемии и инсулинорезистентности по мере прогрессирования ожирения и выраженности висцерального жираотложения у пациенток. Показатель ИРИ натощак у пациенток с избыточной массой тела и ожирением отрицательно коррелировал в нашем исследовании с уровнем антиатерогенного ХС ЛПВП ($r = -0,31$; $p = 0,023$). Это косвенно указывает на формирование снижения антиатерогенной защиты у пациенток с избыточной массой в условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Наличие тесных взаимосвязей между обменом углеводов и липидов отражает отягощающее действие данных составляющих МС на течение друг друга.

Показатели урикемии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в сочетании как с нормальным, так и с повышенным уровнем АД были статистически значимо выше по сравнению с уровнем здоровых лиц контрольной группы ($p = 0,01$). При индивидуальной оценке показателей урикемии у пациенток с избыточной массой тела и ожирением уровень мочевой кислоты выше 350 мкмоль/л имели 19 (45,2%) пациенток с избытком массы тела и ожирением с нормальным АД, 43 (63,2%) пациентки – с АГ 1-й степени и 45 (75%) пациенток с АГ 2-й степени. Выраженная гиперурикемия (более 420 мкмоль/л) констатирована у 8 (19,1%) пациенток с нормальным АД, у 14 (20,6%) – с АГ 1-й степени и у 20 (33,3%) пациенток с АГ 2-й степени.

При сравнении показателей урикемии у инсулинорезистентных пациенток с показателями пациенток с нормальным уровнем индекса HOMA-IR у инсулинорезистентных пациенток выявлен статистически значимо более высокий уровень мочевой кислоты [(396,8±34,5) мкмоль/л против (342,8±38,4) мкмоль/л; $p = 0,023$]. При оценке корреляционных взаимосвязей уровня урикемии с антропометрическими показателями у лиц с избыточной массой тела и ожирением выявлены прямые

линейные связи с такими показателями, как масса тела ($r=+0,61$; $p=0,035$), ИМТ ($r=+0,47$; $p<0,001$), ОТ ($r=+0,56$; $p<0,001$), отношение ОТ/ОБ ($r=+0,33$; $p=0,002$). Полученные данные указывают на нарастание гиперурикемии по мере прогрессирования ожирения и висцерализации жировых отложений у пациенток с избыточной массой тела и ожирением.

Было выявлено, что уровень одного из важнейших вазоконстрикторных эндотелиальных факторов – эндотелина-1 в сыворотке крови у пациенток с избыточной массой тела и ожирением как с нормальным, так и с повышенным уровнем АД при сравнении с показателем контрольной группы был значимо выше во всех трех выделенных группах исследования, независимо от уровня АД. Однако нарастания уровня эндотелина-1 по мере прогрессирования артериальной гипертензии в нашем исследовании не отмечено, выявляется только тенденция к повышению показателя, но статистически не значимая.

При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации мы получили следующие результаты. Исходный диаметр плечевой артерии (ПЛА) перед проведением пробы с реактивной гиперемией у пациенток контрольной группы составил ($0,33\pm 0,02$) см, у больных АГ 1-й и 2-й степени – ($0,41\pm 0,03$) и ($0,42\pm 0,03$) см соответственно, у пациенток с ожирением и нормальным АД – ($0,38\pm 0,03$) см. Исходный диаметр плечевой артерии (ПЛА) при АГ при наличии метаболических нарушений значительно увеличивается. Следовательно, диаметр ПЛА зависит и от выраженности АГ, и от наличия метаболических нарушений. Соответственно увеличению диаметра ПА увеличивалась и исходная скорость кровотока (V). Максимальные значения скорости отмечены в группе пациентов с АГ – [$(112,65\pm 7,62)$ см/с и $(116,71\pm 9,86)$ см/с].

При оценке эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) средняя степень вазодилатации, вызванной потоком крови, у пациенток всех групп была меньше, чем у лиц контрольной группы. Наименьшее относительное расширение плечевой артерии [$(5,68\pm 2,43)\%$] отмечалось у пациенток с АГ с избыточной массой и ожирением и с АГ 2-й степени. Следовательно, степень дилатации ПЛА на фоне реактивной гиперемии зависит как от массы тела пациенток, так и выраженности АГ.

Было выявлено, что у курящих пациенток уровень ЭЗВД значительно ниже нормальных значений – процент прироста составил ($6,83\pm 1,1$)%, а у некурящих – ($12,85\pm 1,1$)%. У пациенток с избыточной массой тела и ожирением выявленные нарушения в обмене пуринов в виде гиперурикемии оказывали существенное влияние на показатели функции эндотелия, что проявилось неадекватной реакцией плечевой артерии в ответ на эндотелийзависимый стимул.

В настоящее время нет единого взгляда на причину развития эндотелиопатии при ожирении и метаболическом синдроме [22]. Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патологий многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. В настоящее время нет четкой позиции, являются ли эти состояния

осложнением ожирения, либо они представляют собой сопутствующие заболевания, возникновение и прогрессирование которых усугубляется наличием ожирения [23].

По мнению сторонников первой гипотезы, дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности (ИР), т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии [22]. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-C, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. 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. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы.

Приверженцы другой гипотезы полагают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний [24]. 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, и, следовательно, может развиваться ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия. Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь прогностическое значение.

Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными авторами, в том числе и у больных с ожирением [25, 26]. В одном из таких исследований, проводимых в США, было показано, что женщины с избыточной массой тела и ожирением, с наличием более 1 фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеют эндотелиальную дисфункцию [24], которая была выявлена с помощью теста с реактивной гиперемией на плечевой артерии, также определялся C-реактивный белок как маркер эндотелиальной дисфункции.

Другое ретроспективное исследование выявило связь между индексом массы тела и физической активностью у пациенток с ожирением, изменение которых (повышение ИМТ и снижение физической активности соответственно) повышало риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Во многих исследованиях изучалась взаимосвязь между курением как установленным фактором риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Индуцированный курением оксидативный стресс рассматривается как триггер генерализованного сосудистого воспаления, связанного с высвобождением цитокинов, адгезией воспалительных клеток и

в конечном итоге нарушением целостности эндотелия как защитного барьерного слоя [28]. Связь МС и курения и их синергетические эффекты на воспаление сосудистой стенки привлекают внимание последние два десятилетия. Эпидемиологические исследования подтверждают взаимосвязь между курением и МС [29, 30, 31].

В нескольких исследованиях показано, что любое воздействие сигаретного дыма (активное, пассивные и бывшие курильщики) повышает вероятность развития МС; нынешние курильщики в наибольшей степени рискуют [32, 33, 34]. И курение, и МС изменяют реологические свойства крови за счет снижения фибринолитической активности и усиления протромботического состояния [35, 36]. А случай-контролируемое исследование 421 мужчины с инфарктом миокарда предполагает прямую связь между усилением фибринолитической активности, индексом массы тела и уровнем С-реактивный белка [37]. В нашем исследовании было показано, что курение способствует прогрессированию дисфункции эндотелия, что также подтверждается многочисленными зарубежными исследованиями.

Наличие достоверных отличий по уровню МК у пациенток с ожирением и АГ и статистически значимых корреляций уровня МК с величинами ЭЗВД ($r=-0,48$; $p=0,011$) позволяет заключить, что повышенный уровень МК в крови у больных с ожирением и АГ является эндотелийпоражающим фактором. Было показано, что повышенный уровень МК коррелирует со многими клиническими состояниями. МК может отрицательно влиять на сигнальный путь инсулина, вызывая инсулинорезистентность (ИР). В нескольких исследованиях сообщается о связи между жесткостью артерий, ранним индикатором атеросклероза и содержанием МК [38, 39]. В недавнем исследовании [40] при оценке свойств сосудистой стенки было доказано, что у больных АГ скорость пульсовой волны линейно коррелировала с концентрацией МК ($p<0,0001$), НОМА ($p<0,0001$), высокочувствительного С-реактивного белка ($p<0,0001$), уровнем систолического артериального давления ($p<0,0001$) и холестерином ЛПНП ($p=0,005$). Мочевая кислота была самым сильным предиктором и ассоциировалась с самым высоким риском увеличения сосудистой жесткости. Анализ взаимодействия показал, что совместный эффект увеличения МК и НОМА был значительно выше, чем ожидалось при отсутствии взаимодействия в рамках аддитивной модели, указывая на то, что два биомаркера синергетически взаимодействовали, способствуя повреждению сосудов в большой когорте недавно диагностированных, никогда не леченных пациентов с гипертензией.

Таким образом, выявленные изменения показателей функционального состояния эндотелия однозначно свидетельствовали о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у больных АГ с ожирением. При этом степень эндотелиальной дисфункции у больных АГ с ожирением нарастала с увеличением артериального давления и концентрации в крови МК.

Выводы:

1. Больные АГ с ожирением характеризуются наличием нарушений функционального состояния эндотелия, которое проявляется снижением степени ЭЗВД по данным пробы с реактивной гиперемией и повышением уровня эндотелина-1 в крови.

2. У больных АГ с ожирением степень эндотелиальной дисфункции нарастает с повышением уровня АД и увеличением концентрации в крови МК, повышенный уровень которой является эндотелийповреждающим фактором, о чем свидетельствуют статистически значимые корреляции уровня МК с показателями функционального состояния эндотелия.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ M. Ng [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P.766–781.
2. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Overweight and Obesity. In Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors/ eds. M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers [et al.]. – Geneva, WHO, 2003. – 24 p.
4. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer/ J.A. Ligibel C. M. Alfano, K.S. Courneya [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 31. – P.3568– 3574.
5. Mahmood, T.A. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health/ T.A. Mahmood, S. Arulkumaran. – Newnes, 2012. – 670 p.
6. Obesity and reproductive function / E.S. Jungheim [et al.] // Obstetrics and gynecology clinics of North America. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P.479–493.
7. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts/ L. Jiao [et al.] // Cancer Causes & Control. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P.1305–1314.
8. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage / G. Mule [et al.] // J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 257. – P.503–513.
9. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension/ G. Schilacci [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P.1978–1982.
10. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study / C. Cuspidi [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. –P.P.875–882.
11. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis / R. Kavamoto [et al.] // Intern. Med. – 2005. – Vol. 44. – 1232–1238.

12. Skilton, M.R. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity / M.R. Skilton, D.S. Celermajer // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Vol. 30 (7). – P.1041–1049.
13. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase / T. Münzel [et al.] // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25 (8). – P.1551–1557.
14. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5. – P.4.
15. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U.M. Khosla [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P.1739–1742.
16. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects / W. Sturm [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17 (9). – P.1783–1788.
17. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice / R. Kobayashi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (10). – P.2111–2119.
18. Бильченко, А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А.В. Бильченко // *Здоров'я України*. – 2009. – № 10 (1). – С.46–48.
19. Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки / С.Ж. Уразалина [и др.] // *Кардиологический вестник*. – 2011. – № 2. – С.31–36.
20. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии / И.В. Атюнина [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2012. – № 2. – С.29–33.
21. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P.1111–1115.
22. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей / Е.В. Постникова [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. – 2013. – № 5. – С.36–40.
23. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – № 4 (132). – С.7–13.
24. Relation of Endothelial Function to Cardiovascular Risk in Women With Sedentary Occupations and Without Known Cardiovascular Disease / M.F. Lippincott [et al.] // *The Am. Coll. of Cardiol.* – 2008. – Vol. 102 (3). – P.348–352.
25. Endothelial Dysfunction in Obesity / Atila Engin // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 960. – P.345–379.
26. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies / J. Ahmad [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 23, № 370. – P.m3324.
27. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women / T.Y. Li [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P.499–506.
28. Golbidi, S. Smoking and Endothelial Dysfunction / S. Golbidi, L. Edvinsson, I. Laher // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18(1). – P.1–11.
29. Wilsgaard, T. Lifestyle factors and incident metabolic syndrome. The Troms Study 1979–2001 / T. Wilsgaard, B.K. Jacobsen // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 78 (2). – P.217–224.
30. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population / N. Miyatake [et al.] // *Intern. Med.* – 2006. – Vol. 45 (18). – P.1039–1043.
31. Sun, K. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies / K. Sun, J. Liu, G. Ning // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(10). – P.e47791.
32. Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults / B. Xie [et al.] // *Nicotine Tob. Res.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P.198–206.
33. Wada, T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking / T. Wada, M. Urashima, T. Fukumoto // *Intern. Med.* – 2007. – Vol. 46 (14). – P.1079–1082.
34. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan / C.C. Chen [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57 (4). – P.544–548.
35. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 122 (1). – P.135–141.
36. Smoking and coagulation: the sticky fibrin phenomenon / E. Pretorius [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2010. – Vol. 34 (4). – P.236–239.
37. Reduced plasma fibrinolytic capacity as a potential risk factor for a first myocardial infarction in young men / M.E. Meltzer [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145 (1). – P.121–127.
38. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients / F. Perticone [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P.232–236.
39. Markers of endothelial injury and subclinical inflammation in children and adolescents with primary hypertension / P. Skrzypczyk [et al.] // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2019. – Vol. 44 (3). – P.253–261.
40. Uric Acid and Vascular Damage in Essential Hypertension: Role of Insulin Resistance / V. Cassano [et al.] // *Nutrient*. – 2020. – Vol. 12 (9). – P.2509.

REFERENCES

1. Ng M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–781.
2. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight; Fact sheet no Geneva: World Health Organization. 2013. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*: eds. WHO: Geneva. 2003; 24 p.
4. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (31): 3568–3574.
5. Mahmood TA, Arulkumaran S. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. *Newnes*. 2012; 670 p.
6. Jungheim ES, et al. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39 (4): 479–493.
7. Jiao L, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21 (8): 1305–1314.
8. Mule G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005; 257: 503–513.
9. Schilacci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 45: 1978–1982.
10. Cuspidi C, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular

- geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens*. 2005; 23: 875-882.
11. Kavamoto R, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med*. 2005; 44: 1232-1238.
 12. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International Journal of Obesity*. 2006; 30 (7): 1041-1049.
 13. Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 (8): 1551-1557.
 14. Esper RJ, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 4.
 15. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005; 67 (5): 1739-1742.
 16. Sturm W, Sandhofer A, Engl J, Laimer M, Molnar C, Kaser S, Weiss H, Tilg H, Ebenbichler CF, Patsch JR. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 (9): 1783-1788.
 17. Kobayashi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Carvalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens*. 2010; 28 (10): 2111-2119.
 18. Bilchenko AV. Giperurikemiya kak faktor riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy i smertnosti [Hyperuricemia as a risk factor for the development of cardiovascular diseases and mortality]. *Zdorov'ya Ukraïni*. [Health of Ukraine]. 2009; 10 (1): 46-48.
 19. Urazalina SZH, et al. Vzaimosvyaz' mochevoy kisloty s parametrami subklinicheskogo ateroskleroticheskogo porazheniya arterial'noy stenki [The relationship of uric acid with the parameters of subclinical atherosclerotic lesions of the arterial wall]. *Kardiologicheskij vestnik* 20. [Cardiological Bulletin]. 2011; 2: 31-36.
 21. Atyunina IV, et al. Mochevaya kislota i funktsiya endoteliya mikrotsirkulyatornogo rusla u bol'nykh na rannikh stadiyakh arterial'noy gipertonii [Uric acid and microcirculatory endothelial function in patients with early stages of arterial hypertension]. *Sistemnyye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2012; 2: 29-33.
 22. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (8828): 1111-1115.
 23. Postnikova EV, et al. Kliniko-patogeneticheskoye znachenie endotelial'noy disfunktsii v formirovaniy ozhireniya u detey [Clinical and pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the formation of obesity in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2013; 5: 36-40.
 24. Shlyakhto EV, et al. Kontseptsiya novykh natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsiy po ozhireniyu [The concept of new national clinical guidelines for obesity]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2016; 4 (132): 7-13.
 25. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, Patibandla S, Zalos G, Smith K, Schenke WH, Csako G, Waclawiw MA, Cannon RO 3rd. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (3): 348-352.
 26. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960: 345-379.
 27. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ*. 2020; 370: m3324.
 28. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006; 113 (4): 499-506.
 29. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020; 18 (1): 1-11.
 30. Wilsgaard T, Jacobsen BK. Lifestyle factors and incident metabolic syndrome. The Tromsø Study 1979-2001. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78 (2): 217-224.
 31. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. *Intern Med*. 2006; 45 (18): 1039-1043.
 32. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47791.
 33. Xie B, Palmer PH, Pang Z, Sun P, Duan H, Johnson CA. Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults. *Nicotine Tob Res*. 2010; 12 (3): 198-206.
 34. Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Intern Med*. 2007; 46 (14): 1079-1082.
 35. Chen CC, Li TC, Chang PC, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Li CI, Lai MM, Lin CC. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism*. 2008; 57 (4): 544-548.
 36. Woodward M, Rumley A, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol*. 2003; 122(1):135-41.
 37. Pretorius E, Oberholzer HM, van der Spuy WJ, Meiring JH. Smoking and coagulation: the sticky fibrin phenomenon. *Ultrastruct Pathol*. 2010; 34(4):236-9.
 38. Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG, Rosendaal FR, Lisman T. Reduced plasma fibrinolytic capacity as a potential risk factor for a first myocardial infarction in young men. *Br J Haematol*. 2009; 145(1):121-7.
 39. Perticone F, Maio R, Tassone JE, Perticone M, Pascale A, Sciacqua A, Sesti G. Interaction between uric acid and endothelial dysfunction predicts new onset of diabetes in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2013; 167(1):232-6.
 40. Skrzypczyk P, Ozimek A, Ofiara A, Szyszka M, Sołtycki J, Stelmaszczyk-Emmel A, Górka E, Pańczyk-Tomaszewska M. Markers of endothelial injury and subclinical inflammation in children and adolescents with primary hypertension. *Cent Eur J Immunol*. 2019; 44(3):253-261.
 41. Cassano V, Crescibene D, Hribal ML, Pelaia C, Armentaro G, Magurno M, Toscani A, Miceli S, Andreozzi F, Maio R, Perticone M, Sesti G, Perticone F, Sciacqua A. Uric Acid and Vascular Damage in Essential Hypertension: Role of Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020; 12(9):2509.