

УДК 611.018.74:616-056.527

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424>

Секрет Т.В. , Власенко М.В. 

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;20(5):383-388. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1424

Резюме. Актуальність. Ожиріння є прогресуючою проблемою суспільства. Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини, а також від функції ендотелію, оскільки саме ендотеліальна дисфункція є однією з перших ланок запуску розвитку серцево-судинних захворювань. **Мета.** Визначити функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння. **Матеріали та методи.** Протягом 2019–2021 рр. було обстежено 88 осіб (чоловіків — 25, жінок — 63). Середній вік обстеженої групи становив $37,42 \pm 11,77$ року. В усіх пацієнтів збирали анамнез з метою визначення факторів ризику серцево-судинної патології. Визначали рівень адипоцитокінів (лептину та адипонектину) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) крові на біохімічному аналізаторі AU-480 (BeckmanCoulter, Inc., США). Статистичну обробку результатів проведено за пакетом Statistica 7 (Stat Soft, США). **Результати.** У результаті дослідження рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів. Відповідно рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до нижніх показників референтних норм. Було визначено, що ІЛ-17 — тригерний інтерлейкін, який запустив запальну реакцію в усіх обстежених пацієнтів. ІЛ-17 простимулював активність прозапальних цитокінів ІЛ-8, ІЛ-6. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 — $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. За рахунок активації запальної реакції NO-синтаза секритується в стані функціонального напруження, тому її рівень є вищим у пацієнтів з III і IV фенотипами, з часом можна очікувати, що її активність різко впаде, чим спровокує ремоделювання ендотелію. **Висновки.** Пацієнти з різними фенотипами мають схильність до ендотеліальної дисфункції. Вісцеральне ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, кардіометаболічних порушень, про що свідчать підвищення рівня NO-синтази, ІЛ-17, ІЛ-8, лептину.

Ключові слова: ожиріння; метаболічний синдром; ендотелій; інсулінорезистентність; кардіометаболічні порушення

Вступ

Ожиріння як полігенне захворювання є прогресуючою проблемою суспільства [1]. Впливу надлишкової ваги на здоров'я людини присвячені численні вітчизняні й закордонні дослідження останніх десятиріч, які свідчать про те, що ожиріння є самостійним, незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) з високою смертністю [2]. Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини, а також від функції ендотелію, оскільки саме ендотеліальна дисфункція (ЕД) є однією з перших ланок запуску розвитку ССЗ [3].

Науково обґрунтовано, що ендотеліальна функція є найважливішим компонентом забезпечення судинного гомеостазу, що дозволяє контролювати стан судин і забезпечити кровопостачання органів як у фізіологічних, так і у патологічних умовах [4]. Розуміння об'єднуючої ролі ЕД та ожиріння дозволяє, по-перше, прогнозувати розвиток серйозних соціально значущих хвороб, як-от ССЗ, які до сьогодні залишаються однією з найголовніших причин смертності.

Ще зовсім недавно вважалося, що єдиною функцією жирової тканини є пасивний запас надлишку енергії у вигляді тригліцеридів. Однак дослідженнями останніх



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Секрет Тетяна Вікторівна, асистент, кафедра ендокринології з курсом післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: sekrettv1994@gmail.com; тел.: +380 (97) 839-35-97

For correspondence: Tetiana Sekret, Assistant, Department of Endocrinology with a Postgraduate Course, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: sekrettv1994@gmail.com; phone: +380 (97) 839-35-97

Full list of authors information is available at the end of the article.

десятиліть виявлено, що адипоцити продукують і секретиють різні біоактивні субстанції, названі адипоцитокинами або адипокінами, зокрема ростові фактори, цитокіни та фактори комплементу. Представниками адипоцитокинів, специфічних для жирової тканини, є адипонектин і лептин [5].

Лептин синтезується жировими клітинами, знижує апетит і відповідно кількість споживаної їжі, впливаючи на рецептори гіпоталамуса. В умовах ожиріння фізіологічні ефекти лептину не проявляються, що пов'язано з розвитком лептинорезистентності, яка, попри підвищений рівень лептину, сприяє подальшому набору маси тіла. Крім регуляції енергетичного балансу, лептин може активувати прозапальні клітини, таким чином сприяє розвитку запальної реакції. Встановлено, що лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням асоціюється зі схильністю до розвитку інфаркту міокарда та інсульту, незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику; при надлишку лептину посилюється гіпертрофія лівого шлуночка, збільшується відсоток виникнення ретинопації нефропатії [6].

Адипонектин є модулятором ліпідного метаболізму і системного запалення, має антиатерогенні властивості. Його функція спрямована на зниження глікемії та внутрішньоклітинного рівня тригліцеридів. Ці ефекти обумовлюють підвищену чутливість тканин до інсуліну. При ожирінні секреція адипонектину знижується, що викликає інсулінорезистентність (ІР) та запускає розвиток запальної реакції — стимуляцію продукції ІЛ-17 та запальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α). Таким чином запускається запальний процес в острівцях Лангерганса, що в подальшому призводить до розвитку клінічного дебюту цукрового діабету 2-го типу як одного з провідних компонентів метаболічного синдрому (МС) [7].

При МС саме акумуляція інтраабдомінального вісцерального жиру відіграє ключову роль у розвитку різних метаболічних і циркуляторних розладів через порушення регуляції адипоцитокинів. Унаслідок неправильного харчування виникає надмірне підвищення циркулюючих ліпідів, а це, у свою чергу, запускає механізми ліпідної токсичності, серед яких окиснювальний стрес, запалення, мітохондріальна дисфункція, підвищення протизапальних цитокінів, звуження судин, що є притаманним для ЕД. Враховуючи ці ланки патогенезу, ожиріння є хронічним запальним станом, який провокує дисрегуляцію васкулярного гомеостазу та призводить до порушення вазодилатаційної функції ендотелію [8, 9].

Метаболічні порушення, що виникають у людей з ожирінням, призводять до зниження біодоступності оксиду азоту (NO), важлива роль якого полягає у тому, що він є вагомим вазодилатором, проте разом з цим здійснює антиагрегантну, протизгортальну, антипроліферативну дію. Оксид азоту продукується ендотеліоцитами у двох режимах: базальна секреція підтримує тонус судин у спокої та забезпечує неадгезивність ендотелію до формених елементів крові. У стані функціонального напруження, у випадках динамічного на-

пруження м'язових елементів судин, зниженого вмісту кисню в тканинах відбувається стимульована секреція оксиду азоту, спрямована на підтримку тонусу судин в умовах стресу [10]. Вазопротекторний ефект оксиду азоту пояснюється блокуванням окиснення ліпопротеїнів низької щільності, що стабілізує вже наявні атеросклеротичні бляшки та запобігає появі нових [11]. Саме тому протягом останніх років увагу дослідників було сконцентровано на вивченні функцій ендотелію судин, що є обов'язковим компонентом у патогенезі всіх ССЗ, запальних реакцій, ожиріння, цукрового діабету.

Мета: визначити функціональний стан ендотелію у пацієнтів з різними фенотипами ожиріння.

Матеріали та методи

Протягом 2019–2021 рр. було обстежено 88 осіб (25 чоловіків, 63 жінки). Середній вік обстеженої групи становив $37,42 \pm 11,77$ року. В усіх пацієнтів збирали анамнез з метою визначення факторів ризику серцево-судинної патології за допомогою калькулятора SCORE2 та QRISK3. Калькулятор SCORE2 розроблений для забезпечення точного прогнозування 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій у загальній популяції населення Європи. Розробка SCORE2 базується на результатах 12 європейських когортних досліджень, з урахуванням даних понад 200 тис. пацієнтів. Розрахунок серцево-судинних ризиків (ССР) за цією шкалою-калькулятором проводять для пацієнтів віком 40–65 років, для осіб до 40 років за допомогою SCORE2 розраховують відносний ССР [12]. Проте є дані, що SCORE2 недооцінює ризик розвитку ССЗ серед пацієнтів з ожирінням, оскільки не враховані антропометричні показники. QRISK3 — модифікований калькулятор, який враховує наявність автоімунного системного запалення, прийом глюкокортикоїдів, антропометричні показники. На сьогодні калькулятор QRISK3 не має аналогів серед інших калькуляторів прогнозування 10-річного ризику серцево-судинних подій [13].

Визначали рівень адипоцитокинів (лептину та адипонектину) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17) крові на біохімічному аналізаторі AU-480 (Beckman-Coulter, Inc., США). Оцінку результатів обстежених проводили при порівнянні з референтними значеннями наборів реактивів і контрольними групами практично здорових осіб згідно з даними літературних джерел [14], оскільки обстежені нами особи з фенотипом І розглядалися як контрольна група (табл. 1).

Статистичну обробку результатів проведено за пакетом Statistica 7 (Stat Soft, США). Для надання результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та стандартні відхилення ($M \pm SD$). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $P < 0,05$.

Залежно від антропометричних та метаболічних показників усі пацієнти були розподілені на 4 групи за фенотипами ожиріння: фенотип І (Ф-I) — метаболічно здорове ожиріння при нормальній масі тіла, фенотип ІІ (Ф-II) — метаболічно нездорове ожиріння при нор-

Таблиця 1. Референтні норми показників та результати групи контролю

Показник	Референтні норми за набором реактивів	Група контролю (n = 31)
Лептин, нг/мл	3,7–11,1	6,93 ± 0,95
Адипонектин, мкг/мл	3,4–19,5	16,94 ± 3,11
NO, нг/л	–	512,0 ± 92,8
IL-6, пг/мл	0–7,8	2,24 ± 0,56
IL-8, пг/мл	0–62,5	3,51 ± 1,19
IL-17, пг/мл	0–1,4	0,47 ± 0,31

мальній масі тіла, фенотип III (Ф-III) — метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (Ф-IV) — метаболічно нездорове ожиріння.

При проведенні статичної обробки результатів не було зафіксовано вірогідної різниці показників у клінічній групі та групі контролю за статтю ($P \geq 0,05$), тому у розрахунках використовували середній показник.

Пацієнти групи Ф-I мали ІМТ до 30 кг/м² та не мали змін вуглеводного обміну (ВО) і ліпідного обміну (ЛО). В осіб групи Ф-II при ІМТ до 30 кг/м² відзначалися початкові зміни ВО і ЛО. У пацієнтів групи Ф-III навіть при наявному ожирінні (ІМТ > 30 кг/м²) не було метаболічних порушень, тоді як усі обстежені в групі Ф-IV мали ожиріння і порушення ВО і ЛО. Детальна характеристика пацієнтів кожного фенотипу ожиріння наведена нижче [15].

Результати

В обстежених пацієнтів з різними фенотипами ожиріння було досліджено активність адипоцитів жирової тканини.

Рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів та показників контрольної групи. Як показали наші дослідження, рівень лептину зростав між групами з ожирінням і надлишковою масою тіла незалежно від метаболічних змін, хоча вірогідних відхилень між ними не встановлено. Порівнюючи кожен фенотип ожиріння з групою контролю за рівнем лептину, було зафіксовано вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$.

Рівень адипонектину з прогресуванням вісцерального ожиріння був максимально наближений до середнього референтного значення: 9,88 ± 3,06 мкг/мл у пацієнтів Ф-I та 8,47 ± 3,76 мкг/мл у пацієнтів Ф-IV, вірогідної різниці показників між фенотипами не було виявлено, $P \leq 0,05$. При порівнянні з групою контролю статистично вірогідна різниця рівнів адипонектину була у пацієнтів Ф-II, Ф-III, Ф-IV (табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками лептину та адипонектину в групах обстежених відсутні кореляційні зв'язки ($r = -0,05$).

ІР в усіх пацієнтів з вісцеральним ожирінням запускає розвиток запальної реакції. Тригерним інтерлейкіном вважається ІЛ-17, який підвищений у пацієнтів з усіма фенотипами ожиріння. Показник ІЛ-17 був вірогідно вищим у пацієнтів Ф-III порівняно з Ф-I, $P \leq 0,05$. Показники ІЛ-17 кожної фенотипової групи мали встановлену вірогідну різницю з групою контролю, $P \leq 0,05$.

Рівень ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлини, який індукує експресію запальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8, активуючи розвиток запалення. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — 3,28 ± 1,52 пг/мл, ІЛ-8 — 96,55 ± 20,30 пг/мл. Показники ІЛ-6 крові в усіх обстежених групах перебували в межах референтних значень 0–7,8 пг/мл, вірогідної різниці з групою контролю не було встановлено, $P \geq 0,05$.

Відзначається найвищий референтно-нормальний рівень ІЛ-6 у групі Ф-III, який вірогідно відрізнявся від показників Ф-I, $P \leq 0,05$. Рівень ІЛ-8 крові вийшов за

Таблиця 2. Показники функції жирової тканини в осіб з різними фенотипами ожиріння

Показник	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
Лептин, нг/мл	13,20 ± 4,23	13,29 ± 4,33	14,79 ± 4,43	16,69 ± 4,02
Адипонектин, мкг/мл	9,88 ± 3,06	10,95 ± 5,54	8,75 ± 3,64	8,47 ± 3,76

Примітка: не було виявлено вірогідної різниці порівняно з відповідними групами пацієнтів Ф-I, Ф-II, Ф-III, Ф-IV ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Показники стану ендотеліальної функції в осіб з різними фенотипами ожиріння

Показник	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
NO, нг/л	323,73 ± 99,24	405,23 ± 145,68	428,01 ± 246,89	555,68 ± 210,62 ^{##}
IL-6, пг/мл	0,94 ± 0,39	1,30 ± 0,72	3,28 ± 1,52 [*]	1,99 ± 0,22
IL-8, пг/мл	31,1 ± 7,67	29,57 ± 10,80	96,55 ± 20,30 ^{##}	21,35 ± 12,21 ^{**}
IL-17, пг/мл	2,09 ± 1,15	2,92 ± 1,01	3,09 ± 0,47 [*]	3,55 ± 2,51

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами Ф-I (*), Ф-II (**) і Ф-III (##).

Таблиця 4. Ризики серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK3, %

Калькулятор	Ф-I (n = 23)	Ф-II (n = 21)	Ф-III (n = 22)	Ф-IV (n = 22)
SCORE2	3,21 ± 0,08	6,47 ± 1,36 ⁺	4,13 ± 0,71	8,20 ± 0,65 ^{**}
QRISK3	4,12 ± 0,33	10,87 ± 0,21 ⁺	8,94 ± 0,54 ⁺	18,10 ± 0,76 ^{***}

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами Ф-I (*), Ф-II (#) і Ф-III (*).

межі референтних показників у групі Ф-III і вірогідно відрізнявся між Ф-III і Ф-I, Ф-II, Ф-IV. При порівнянні з контрольною групою за рівнем ІЛ-8 у пацієнтів кожного фенотипу ожиріння було виявлено вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$. Рівень NO-синтази фіксували незначно підвищеним у групах Ф-I та Ф-II і значно вищим у групах Ф-III і Ф-IV, порівнюючи з показником групи контролю ($512,0 \pm 92,8$ нг/л). При порівнянні отриманих показників між собою встановлена вірогідна різниця між Ф-I і Ф-IV та Ф-II і Ф-IV, $P \leq 0,05$ (табл. 3).

У пацієнтів клінічної групи вже при Ф-I зафіксована тенденція до зниження NO-синтази ($323,73 \pm 99,24$ нг/л). Коливання від верхніх до нижніх референтних норм у групах Ф-III ($428,01 \pm 246,89$ нг/л) і Ф-IV ($555,68 \pm 210,62$ нг/л) можна зв'язати із запальною реакцією, яка найбільш виражена при ІР. При цих фенотипах NO-синтаза крові продукується у фазі функціонального напруження, а згодом її секреція знижується, і тому в частини пацієнтів групи Ф-IV високий рівень NO, а в іншій частині — низький. Це ще раз вказує на наявність ЕД при всіх фенотипах ожиріння.

При прогнозуванні розвитку серцево-судинної патології на подальші 10 років використовували два калькулятори — SCORE2 та QRISK3. На калькуляторі SCORE2 не було враховано антропометричні показники у пацієнтів, відповідно до опрацьованих даних отримали наступне співвідношення ризиків ССЗ на подальші 10 років: ризик при Ф-I — $3,21 \pm 0,08$ %; Ф-II — $6,47 \pm 1,36$ %; Ф-III — $4,13 \pm 0,71$ %; Ф-IV — $8,20 \pm 0,65$ % (табл. 4).

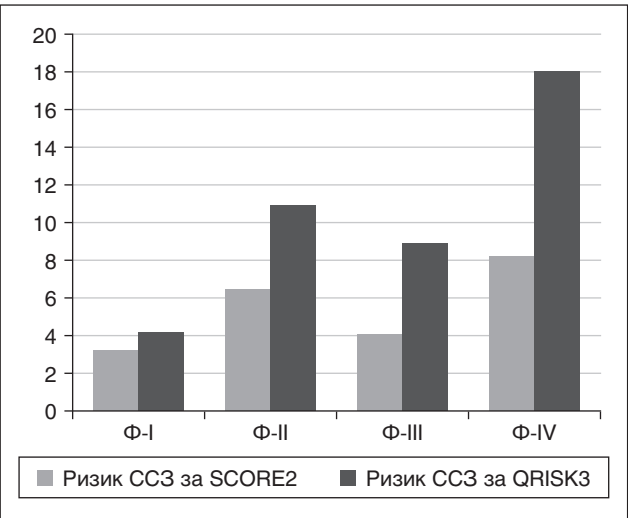


Рисунок 1. Порівняльна характеристика ризиків серцево-судинних захворювань за калькуляторами SCORE2 та QRISK3

При використанні онлайн-калькулятора QRISK3 були враховані антропометричні дані, супутні аутоімунні захворювання, прийом медикаментозної терапії, адже ризики за таких умов зростали вдвічі (рис. 1).

Порівняння результатів за двома калькуляторами підтверджує важливість визначення маси тіла, окружності талії у прогнозуванні серцево-судинних подій. Цікавим є факт встановлення за двома калькуляторами підвищення співвідношення ризиків ССЗ у групах Ф-II і Ф-IV, у яких наявні метаболічні відхилення.

Обговорення

Рівень лептину при усіх фенотипах ожиріння був вищий від референтних значень наборів реактивів та показників контрольної групи. Як показали наші дослідження, рівень лептину зростає між групами з ожирінням і надлишковою масою тіла незалежно від метаболічних змін, хоча вірогідних відхилень між ними не встановлено. Порівнюючи кожен фенотип ожиріння з групою контролю за рівнем лептину, ми зафіксували вірогідну різницю показників, $P \leq 0,05$.

Отримані результати прогнозовані і підтверджують дані літератури, що зі зростанням ІМТ (особливо за рахунок вісцерального жиру) спостерігається тенденція до підвищення лептину (ознаки лептинорезистентності) і зниження адипонектину, притаманного для ІР [16–18].

Рівень ІЛ-17 активує ядерний фактор некрозу пухлини, який індукує експресію запальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8, активуючи розвиток запалення [19]. Найвища активність цитокінів була зафіксована при наявному вісцеральному ожирінні без метаболічних порушень (Ф-III): ІЛ-6 — $3,28 \pm 1,52$ пг/мл, ІЛ-8 — $96,55 \pm 20,30$ пг/мл. Показники ІЛ-6 крові в усіх обстежених групах знаходилися в межах референтних значень $0\text{--}7,8$ пг/мл, вірогідної різниці з групою контролю не було встановлено, $P \geq 0,05$.

Можна висловити гіпотезу, що стимуляція продукції ІЛ-17 шляхом активації запальної реакції підвищує NO-синтазу до секреції в стані функціонального напруження, тому її рівень є вищим у пацієнтів з III і IV фенотипами, хоча з часом можна очікувати, що після надмірної секреції NO у цій фазі напруження її активність різко впаде, чим спровокує ремоделювання ендотелію судин та розвитку атерогенезу [20].

Висновки

Пацієнти з різними фенотипами ожиріння мають схильність до ендотеліальної дисфункції.

Вісцеральне ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, кардіометаболічних порушень, про що свідчить підвищення рівня NO-синтази, ІЛ-17, ІЛ-8, лептину крові.

Підвищений рівень ІЛ-17 крові є тригерним цитокином у розвитку запальної реакції, яка призводить до ендотеліальної дисфункції у пацієнтів Ф-I, Ф-II, Ф-III, Ф-IV.

При прогнозуванні серцево-судинних ризиків у пацієнтів з надлишковою масою тіла є доречнішим використання калькулятора QRISK3, оскільки в розрахункову формулу входять антропометричні показники (маса тіла, окружність талії), що забезпечить більш коректний результат прогнозу.

Впровадження у клінічну практику раннього скринінгу осіб з різними фенотипами ожиріння дасть можливість профілакувати розвиток серцево-судинної патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Секрет Т.В. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Власенко М.В. — концепція і дизайн дослідження.

References

1. Alharbi TA, Ryan J, Freak-Poli R, Gasevic D, Scali J, Ritchie K, et al. The association of weight loss, weight status, and abdominal obesity with all-cause mortality in older adults. *Gerontology*. 2022;68(12):1366-1374. doi: 10.1159/000522040.
2. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
3. Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016(18):449-461. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.449.
4. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug;72(7):604-615. doi: 10.1177/0003319720987752. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33504167.
5. Kyryliuk M. Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(3):209-213. https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649.
6. Lu SC, Akanji AO. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Nov;18(9):399-405. doi: 10.1089/met.2020.0065. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32876506.
7. Urbanovych A, Laniush F. The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):145-151. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300.
8. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2018;3(65):59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
9. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul*. 2021;55(4): 224-233. https://doi.org/10.1010.2478/enr-2021-0024.
10. Shlyakhov NV. Vascular endothelial growth factor as a marker of vascular dysfunctions in obese children. *Problems of endocrine pathology*. 2022;(1):26-32. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.50.
11. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Apr;16(3):222-33. doi: 10.1016/j.numecd.2005.11.012. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16580590.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
13. Chandrawanshi V, Gaikwad NR, Kechu Y, Wasnik P, Dhaneeria S. Ten-Year Cardiovascular Risk as Predicted by the QRISK³ Calculator in Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Teaching Hospital in Central India and Its Application to Stratify Statin Over-Users and Under-Users. *Cureus*. 2023 Oct 17;15(10):e47213. doi: 10.7759/cureus.47213. PMID: 38021672; PMCID: PMC10653549.
14. Orlova I, Stanislavchuk M. Clinical significance of adipokine profile (leptin and adiponectin) in patients with gout. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(2):108-115. https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.373.
15. Sekret TV, Vlasenko MV. Characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the phenotype of obesity. *Endokrynologia*. 2024;29(1):17-24. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.
16. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, Resende ES, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244-52. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.006. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377179.
17. Stoica AL. Interleukin-6 and interleukin-10 genepolymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease. *Vasc. Surg*. 2017;(1):103-109. doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.088.
18. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.
19. Majumder S, McGeachy MJ. IL-17 in the Pathogenesis of Disease: Good Intentions Gone Awry. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:537-556. doi: 10.1146/annurev-immunol-101819-092536. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577346; PMCID: PMC8603601.
20. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jan;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790881; PMCID: PMC9255545.

Отримано/Received 04.06.2024

Рецензовано/Revised 23.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2024 ■

Information about authors

Tetiana Sekret, Assistant, Department of Endocrinology with a Postgraduate Course, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: sekrettv1994@gmail.com; phone: +380 (97) 839-35-97; <https://orcid.org/0009-0006-1964-7068>

Maryna Vlasenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology with a Postgraduate Course, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: vlasenkoendocrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. T.V. Sekret — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; M.V. Vlasenko — research concept and design.

T.V. Sekret, M.V. Vlasenko

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Endothelial dysfunction in patients with different obesity phenotypes

Abstract. Background. Obesity is a progressive problem in society. The degree of cardiovascular risk in obesity depends on the distribution of adipose tissue, as well as on the endothelial function, since it is endothelial dysfunction that is one of the first links in triggering the development of cardiovascular diseases. The purpose of the study was to determine the functional state of the endothelium in patients with different obesity phenotypes.

Materials and methods. During 2019–2021, 88 people were examined: 25 men, 63 women. Their average age was 37.42 ± 11.77 years. A history was collected from all patients in order to determine risk factors for cardiovascular pathology. The blood levels of adipocytokines (leptin and adiponectin) and proinflammatory cytokines (interleukin (IL) 6, IL-8, IL-17) were evaluated using the AU480 biochemical analyzer (Beckman Coulter, Inc., USA). Statistical processing of the results was carried out with the help of the Statistica 7 package (StatSoft, USA). **Results.** The study had demonstrated that leptin levels in all obesity phenotypes were higher than the reference values of the reagent sets. Consequently,

adiponectin level with the progression of visceral obesity was as close as possible to the lower indicators of reference norms. It was found that IL-17 is an interleukin that triggered an inflammatory reaction in all examined patients. IL-17 stimulated the activity of pro-inflammatory cytokines IL-8, IL-6. The highest cytokine activity was recorded in the presence of visceral obesity without metabolic disorders (phenotype III): IL-6 was 3.28 ± 1.52 pg/ml, IL-8 was 96.55 ± 20.30 pg/ml. Due to the activation of the inflammatory reaction, NO synthase is secreted in a state of functional tension, therefore, its level is higher in phenotypes III and IV. Over time, its activity is expected to drop sharply, which will provoke endothelial remodeling. **Conclusions.** Patients with different phenotypes have a predisposition to endothelial dysfunction. Visceral obesity is the main predictor of the further development of insulin resistance, cardiometabolic disorders, as evidenced by an increase in the level of NO synthase, IL-17, IL-8, leptin.

Keywords: obesity; metabolic syndrome; endothelium; insulin resistance; cardiometabolic disorders