

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

ЦАРЕВА ИННА АНАТОЛЬЕВНА

**ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВЕНОСНЫХ
СОСУДОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
НА РАННИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА**

1.5.5 – «Физиология человека и животных»

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Лобов Геннадий Иванович**

Санкт-Петербург – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	16
1.1. Метаболический синдром - этиология, распространение.....	16
1.2. Метаболический синдром, как одна из причин артериальной гипертензии.....	22
1.3. Роль симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии.....	27
1.4. Роль эндотелия и функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла при метаболическом синдроме.....	29
1.5. Особенности функционального состояния гладкомышечных клеток сосудов при метаболическом синдроме.....	35
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, ПРЕДМЕТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Целесообразность использования животных при моделировании метаболического синдрома фруктозной нагрузкой.....	40
2.2. Объекты исследования	43
2.3. Предметы исследования.....	44
2.4. Методы исследования, статистическая обработка данных.....	45
2.4.1. Биохимические методы исследования: определение уровня гликемии, липидного профиля, уровня мочевой кислоты.....	45
2.4.2. Методика измерения артериального давления.....	46
2.4.3. Исследование кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кожи методом лазерной допплеровской флюметрии.....	46
2.4.4. Ионофоретическая проба с ацетихолином.....	50
2.4.5. Ионофоретическая проба с нитропруссидом натрия.....	51
2.4.6. Ионофоретическая проба с нимесулидом.....	51
2.4.7. Исследование реактивности артерий брыжейки <i>in vivo</i>	52
2.4.8. Исследование изолированных артерий у крыс методом миографии.....	53

2.4.9. Статистическая обработка результатов.....	55	
ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ И ПАРАМЕТРЫ КРОВОТОКА В СОСУДАХ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА САМЦОВ КРЫС WISTAR.....		56
3.1. Результаты исследований самцов крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 недель.....	56	
3.1.1. Физиологические и биохимические показатели.....	56	
3.1.2. Констрикторные и дилататорные реакции брыжеечных артерий.....	57	
3.1.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи крыс.....	59	
3.2. Результаты исследования артерий самцов крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 32 недель	63	
3.2.1. Физиологические и биохимические показатели крыс.....	63	
3.2.2. Реакции брыжеечных артерий на применение вазоактивных веществ.....	65	
3.3. Обсуждение результатов.....	70	
3.4. Резюме	80	
ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ПАРАМЕТРЫ КРОВОТОКА В СОСУДАХ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У САМОК КРЫС WISTAR		82
4.1. Результаты исследования функционального состояния артерий у самок крыс, потреблявших фруктозу	82	
4.1.1. Физиологические и биохимические показатели.....	82	
4.1.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий.....	84	
4.1.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи крыс.....	85	
4.2. Результаты исследования функционального состояния сосудов у овариогистероэктомированных самок крыс, потреблявших фруктозу	89	
4.2.1. Физиологические и биохимические показатели.....	89	
4.2.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий.....	91	
4.2.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи овариогистероэктомированных крыс	92	

4.3. Результаты исследования функционального состояния сосудов у овариогистероэктомированных самок крыс, получавших тестостерон.....	93
4.3.1. Физиологические и биохимические показатели.....	93
4.3.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий.....	95
4.3.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи овариогистероэктомированных самок крыс, получавших тестостерон	96
4.4. Обсуждение результатов.....	97
4.5 Резюме.....	107
ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ И СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КРЫС ЛИНИИ SHR И WISTAR KYOTO.....	
5.1. Физиологические и биохимические показатели крыс SHR и Wistar Kyoto.....	110
5.2. Сократительные и дилататорные реакции брыжеечных артерий крыс SHR и Wistar Kyoto	112
5.3. Кровоток в микроциркуляторном русле кожи крыс SHR и Wistar Kyoto.....	114
5.4. Обсуждение.....	116
5.5. Резюме.....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
ВЫВОДЫ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

Ам - значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне

Ан - значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне

АФК - активные формы кислорода

АФА - активные формы азота

АХ - ацетилхолин

Аэ - значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДАД - диастолическое артериальное давление

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ИР - инсулинерезистентность

ЛДФ - лазерная допплеровская флюметрия

МК - мочевая кислота

МС - метаболический синдром

МТ - миогенный компонент сосудистого тонуса

МЦР - микроциркуляторное русло

НП - нитропруссид натрия

ПМ - показатель микроциркуляции

НТ - нейрогенный компонент сосудистого тонуса

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

СД2 - сахарный диабет 2типа

СНС - симпатическая нервная система

ССЗ - сердечно – сосудистые заболевания

ГТТ - глюкозотolerантный тест

ТГ - триглицериды

ХС - ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС - ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЦОГ-2 - циклооксигеназа - 2

ЭК - эндотелиальные клетки

ЭТ - эндотелийзависимый компонент сосудистого тонуса

ФЭ - фенилэфрин

ВКСа - калиевые каналы большой проводимости, активируемые кальцием

EDHF - эндотелиальный гиперполяризующий фактор

ЕТ-1 - эндотелин 1

IL-6 - интерлейкин 6

ИКСа - калиевые каналы промежуточной проводимости, активируемые кальцием

L-NAME - метиловый эфир N_ω-нитро-L-аргинина

K_v - коэффициент вариации

NADPH - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

NO - оксид азота

cGMP - циклический гуанозинмонофосфат

NOS - синтазы оксида азота, (NO-синтазы)

ODQ - ингибитор NO зависимой гуанилатциклазы

PGI₂ - простагландин I₂

PGE₂ - простагландин E₂

SKСа - калиевые каналы малой проводимости, активируемые кальцием

SHR - линия крыс со спонтанной гипертензией

Б - среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции

TRAM-34 - блокатор ионных ИКСа каналов

TNF α - фактор некроза опухоли альфа

Wistar Kyoto - линия крыс Вистар Киото

Wistar - линия крыс Вистар

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Определение МС претерпело несколько изменений за последние годы из-за сложности установления универсальных критериев для него. Но, несмотря на отсутствие консенсуса относительно определения синдрома и критериев диагностики, общепризнанно, что он характеризуется существованием таких факторов риска, как абдоминальное ожирение, повышенное артериальное давление, протромботическое и провоспалительное состояние, инсулинерезистентность и более высокий уровень глюкозы, атерогенная дислипидемия, т.е. факторов, связанных с повышенным риском развития хронических состояний, таких как ССЗ и сахарный диабет 2типа (СД2) [49, 287, 302]. Хотя давно известно, что каждый из компонентов МС является фактором риска ССЗ, концепция МС имеет важное значение. Она определяет группу пациентов с повышенным риском развития ССЗ и СД2. Известно, что люди с МС имеют в три раза более высокий риск ССЗ и в пять раз - СД2, чем те, у кого МС нет [135, 290].

Распространенность МС в последние десятилетия существенно увеличилась и в настоящее время достигает масштабов эпидемии, около 20% взрослого населения Земли имеют подтвержденный диагноз МС [267, 285]. Распространенность МС среди взрослого населения России составляет от 35% до 53% [3, 18]. МС поражает не только взрослых, около 8-10 % детей и подростков имеют подтвержденный диагноз МС [238]. МС в детском и подростковом возрасте является фактором риска ССЗ и смерти во взрослом возрасте. В отношении детей и подростков на сегодняшний день единые диагностические критерии для определения МС отсутствуют, однако существует общее согласие, что основные признаки, определяющие МС, включают (1) нарушенный метаболизм глюкозы, (2) артериальную гипертензию, (3) дислипидемию [328]. Считается, что этиология МС включает сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды [10, 14,

127]. Среди последних, у детей и подростков крайне значимым является потребление большого количества фруктозы в составе безалкогольных напитков и выпечки [307]. Фруктоза быстро всасывается в тонком кишечнике и метаболизируется в печени, где она стимулирует гликогенез, липогенез и выработку глюкозы, что приводит к гипертриглицеридемии, гипергликемии, а в последующем, к инсулинерезистентности [148,176].

При анализе механизмов развития МС длительное время основной акцент делался на резистентности к инсулину, хотя ряд данных в настоящее время указывают на висцеральное ожирение как на основной фактор возникновения всех компонентов МС. В висцеральной жировой ткани адипоциты составляют лишь около 50% [293]. Остальное приходится на иммунные клетки, такие как макрофаги [33], лимфоциты [281], эозинофилы [52] и тучные клетки [33], а также фибробласты, предшественники адипоцитов, мультипотентные мезенхимальные клетки [340]. Висцеральная жировая ткань вырабатывает значительное количество адипоцитокинов и провоспалительных факторов [257], а также различных вазоконстрикторных медиаторов [177, 289].

Избыток висцерального жира оказывает негативное влияние на системную эндотелиальную функцию. Эндотелий способен воспринимать и реагировать на физиологические и патологические факторы [125]. Он вырабатывает вазоактивные вещества, включая оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальные гиперполяризующие факторы и эндотелины. Гипергликемия, продукты гликирования и воспалительные медиаторы изменяют эндотелиальные внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации и к макрососудистой и микрососудистой дисфункции [67, 236, 271].

Продукция эндотелием вазодилататоров противодействует вазоконстрикторным влияниям симпатической нервной системы, и в физиологических условиях обеспечивает эффективную дилатацию артерий и сосудов МЦР, поддерживая таким образом АД на оптимальном уровне [204]. При АГ, сопровождающей МС, наблюдается активация симпатической нервной

системы на фоне эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением производства вазодилататоров. Несмотря на значительное количество работ в этой области [178], функциональное состояние эндотелия артерий и сосудов МЦР при МС, изучено недостаточно, в особенности это справедливо в отношении механизмов развития АГ при МС у детей и подростков [57, 276, 328].

В связи с этим актуальной проблемой физиологии и патофизиологии является изучение конкретных механизмов эндотелиальной дисфункции при моделировании МС у молодых животных, в частности - исследование роли оксида азота и простаноидов в регуляции тонуса артерий и сосудов МЦР, а также состояния гладкомышечных клеток этих сосудов.

Степень разработанности темы

Развитие эндотелиальной дисфункции в артериях и сосудах МЦР молодых животных при развитии МС, индуцированного потреблением фруктозы, слабо изучено. Отсутствуют данные о различиях развития МС у молодых животных, связанных с полом. Нет данных о развитии МС у животных с генетически детерминированной АГ. Слабо изучены особенности функционального состояния ГМК артерий и сосудах МЦР при развитии МС у молодых крыс. Основная цель данной работы заключается в оценке дилататорной функции эндотелия и сократительной функции ГМК при развитии МС, индуцированного потреблением фруктозы у молодых крыс, особенностей эндотелиальной дисфункции, связанных с полом и у животных с генетически детерминированной АГ, что имеет не только фундаментальное значение, но и может быть использовано в клинике с целью разработки мер профилактики осложнений МС у детей и подростков.

Цель исследования

Учитывая увеличение количества детей и подростков с МС, а также противоречивую информацию о распространенности и ранних проявлениях МС у мужчин и женщин, целью данного исследования было выявление ранних изменений функционального состояния артерий и сосудов МЦР при моделировании МС фруктозной нагрузкой у молодых крыс (самцов и самок).

Задачи исследования

1. Оценить изменения физиологических и биохимических показателей у молодых крыс, содержавшихся на диете с высоким содержанием фруктозы.
2. Изучить величины и механизмы NO-опосредованной дилатации брыжеечных артерий крыс, содержавшихся на диете с высоким содержанием фруктозы, *in vivo*.
3. Исследовать роль простагландинов в реактивности брыжеечных артерий крыс, получавших фруктозную нагрузку.
4. Изучить особенности механизмов релаксации гладкомышечных клеток брыжеечных артерий самцов и самок крыс, содержавшихся на диете с высоким содержанием фруктозы.
5. Оценить параметры и выявить изменения механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока в коже у крыс, получавших фруктозную нагрузку.
6. Исследовать особенности регуляции тонуса артерий и сосудов микроциркуляторного русла у крыс SHR, содержавшихся на диете с высоким содержанием фруктозы.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования были крысы линий Wistar (самцы и самки), SHR (самцы) и Wistar Kyoto (самцы), полученные из Центра коллективного пользования “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все манипуляции с животными соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации. Протокол исследований одобрен этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 03/13 от 13 марта 2023 по проекту «Функциональное состояние брыжеечных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс при развитии метаболического синдрома»).

Предметами нашего исследования были:

- 1) физиологические параметры: масса животных, масса висцеральной жировой ткани, содержание глюкозы, липидов и мочевой кислоты в крови и артериальное давление у крыс опытных и контрольных групп;
- 2) особенности механизмов сокращения и расслабления артерий крыс разных групп;
- 3) эндотелийзависимые и эндотелийнезависимые механизмы дилатации брыжеечных артерий крыс, потреблявших фруктозу;
- 4) механизмы регуляции кровотока в сосудах МЦР крыс опытных и контрольных групп.

Научная новизна исследования

Установлено, что избыточное употребление фруктозы молодыми крысами разных линий (самцами и самками), несмотря на отсутствие общего ожирения, приводит к развитию признаков МС: гипергликемии, инсулинерезистентности, дислипидемии, гиперурикемии, увеличению массы висцерального жира и выраженной артериальной гипертензии.

Впервые показано, что развивающийся у молодых крыс МС, индуцированный высоким потреблением фруктозы, приводит к усилинию констрикции артерий преимущественно за счет ослабления эндотелийзависимых дилататорных механизмов. Основным механизмом, приводящим к снижению дилататорной функции эндотелия артерий молодых крыс, содержащихся на фруктозной диете, является ослабление продукции/биодоступности оксида азота.

Впервые показано, что МС, развивающийся у молодых крыс, содержащихся на высокофруктозной диете, приводит к нарушению в ГМК артерий сигнальной цепочки $\text{NO} \rightarrow \text{sGC} \rightarrow \text{cGMP}$, что сопровождается ослаблением механизмов дилатации и усилением констрикции артерий.

Впервые установлено, что индуцированный высокофруктозной диетой у молодых крыс МС, приводит к нарушению регуляторных механизмов в сосудах МЦР, что проявляется в снижении базального микротоков и ослаблении

эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого механизмов регуляции микрокровотока.

Эстрогены оказывают протективный эффект на артерии мышечного типа и сосуды МЦР при развитии МС у молодых самок крыс: АГ у них была выражена в меньшей степени по сравнению с самцами. Отсутствие эстрогенов приводит к развитию более тяжелой АГ, причиной которой является выраженное ослабление эндотелийзависимой дилатации в артериях мышечного типа и сосудах МЦР.

У крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией (SHR) потребление фруктозы приводит к более тяжелой АГ посредством трех механизмов: 1) более выраженным по сравнению с крысами WKY снижением производства эндотелием NO и ингибированием сигнальной цепочки в NO → sGC → cGMP в ГМК артерий мышечного типа, 2) снижением производства эндотелием NO в сосудах МЦР и 3) усилением синтеза в стенке артерий и сосудов МЦР простагландинов, обладающих вазоконстрикторными свойствами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы позволили показать, что потребление фруктозы сопровождается быстрым развитием у молодых животных признаков МС, наиболее тяжелым проявлением которого является АГ. Установлено, что причиной АГ при развитии МС у молодых животных является не только возрастание активности симпатической нервной системы, но, преимущественно быстрое развитие выраженной эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в ослаблении продукции/биодоступности оксида азота в артериях мышечного типа и сосудах МЦР. Показано также, что при развитии МС у молодых животных в ГМК артерий снижается активность растворимой гуанилатциклазы, что приводит к ослаблению дилататорных реакций артерий. Установлено, что эстрогены оказывают протективный эффект на артерии и сосуды микроциркуляторного русла при развитии МС у молодых крыс.

Полученные результаты дополняют существующие представления о механизмах нарушения функций сердечно-сосудистой системы при развитии МС

в раннем возрасте и могут быть использованы при разработке мероприятий, направленных на профилактику метаболических нарушений у детей и подростков.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фруктозная диета индуцирует у молодых крыс развитие метаболических нарушений, характерных для МС: увеличение массы висцерального жира, гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию.
2. МС у молодых крыс, индуцированный потреблением фруктозы, сопровождается развитием артериальной гипертензии.
3. МС у молодых крыс, вызванный потреблением фруктозы, приводит к ослаблению вазодилатирующей функции эндотелия, проявляющемуся, в основном, снижением продукции/биодоступности оксида азота в артериях мышечного типа и сосудах микроциркуляторного русла.
4. МС, развивающийся у молодых крыс, потреблявших фруктозу, сопровождается нарушением механизмов эндотелийнезависимой вазодилатации в артериях мышечного типа и сосудах микроциркуляторного русла.
5. У молодых самок крыс фруктозная диета приводит к развитию МС, при котором артериальная гипертензия выражена значительно слабее по сравнению с самцами. При этом у овариогистероэктомированных самок АД достоверно выше по сравнению с интактными, что свидетельствует о протективной роли эстрогенов при развитии МС.
6. Фруктозная диета вызывает у молодых спонтанно гипертензивных крыс более выраженные метаболические нарушения и способствует развитию более тяжелой артериальной гипертензии по сравнению с крысами контрольной группы SHR и крыс Wistar-Kyoto, потреблявших фруктозу.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автору принадлежит ведущая роль в проведении экспериментов на всех этапах выполнения данного исследования, включая: планирование

экспериментов, формулирование целей и задач, определение объема и методов исследования, подбор, перевод и анализ литературы по теме диссертационной работы, статистическую обработку результатов, анализ и обобщение полученных данных. Автором выполнены основные манипуляции с животными. В публикациях, подготовленных в соавторстве, личный вклад соискателя составляет 75 %. Автором написаны все главы, сформулированы основные положения и выводы диссертационного исследования.

Обоснование достоверности и аprobация полученных данных

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена использованием современных методов исследования, репрезентативностью и достаточным объемом выборки.

Результаты работы доложены и обсуждены на:

1. Всероссийской конференции с международным участием «Интегративная физиология 2022», 7-9 декабря 2022 года, Санкт-Петербург, Россия;
2. IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаняновские чтения», 25-27 мая 2023 года, Москва, Россия;
3. XIV Международной конференции по микроциркуляции и гемореологии «Актуальные проблемы микроциркуляции и гемореологии – 23», 10-11 июля 2023, Ярославль, Россия;
4. XXIV Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова, 11-15 сентября 2023 года, Санкт-Петербург, Россия.
5. Всероссийской конференции с международным участием «Интегративная физиология 2023», 6-8 декабря 2023 года, Санкт-Петербург, Россия.
6. IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине», 7-8 ноября 2024 года, Астрахань, Россия.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 статей, в том числе 4 в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки РФ, из них 2 переводные статьи в журналах, включенных в международную базу данных (WoS). Опубликовано 7 тезисов в сборниках и материалах конференций.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности: 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов исследования с обсуждением, заключения, выводов и списка литературы, включающего 25 отечественных и 315 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками.

Благодарности

Считаю своим долгом выразить благодарность сотрудникам лаборатории сердечно-сосудистой и лимфатической систем института физиологии им. И.П. Павлова: Ивановой Г.Т., Ярцеву В.Н., Паньковой М.Н., чей профессионализм, поддержка и помощь способствовали выполнению данной работы.

ГЛАВА 1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1.1. Метаболический синдром – этиология, распространение

Среди всех неинфекционных заболеваний на сегодняшний день МС представляет серьезную угрозу здоровью населения. Средняя распространённость МС составляет 31% и связана с двукратным увеличением риска ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и 1,5-кратным увеличением риска смертности от всех причин [267].

В 1988 года Reaven GM выдвинул идею о том, что ИР является не только фундаментальным дефектом, повышающим риск развития СД2, но он также предположил, что это возможная причина ССЗ [193, 252]. Это стало изменением парадигмы, согласно которой, в то время медицина уделяла основное внимание холестерину при оценке риска развития ССЗ. Таким образом, Reaven GM был первым, кто предположил, что ИР является центральным компонентом кластера патологий, который включает гиперинсулинемию, гипергликемию, высокий уровень ТГ и ХС-ЛПНП, низкий уровень ХС-ЛПВП и АГ. Согласно его теории, это сочетание патологий не только увеличивает риск развития СД2 типа, но также является комплексным фактором риска ССЗ даже при отсутствии СД2. Reaven GM изначально называл это состояние «синдромом X». Но, так как в кардиологии также существует «синдром X», и поскольку ИР является основным компонентом «синдрома Reaven GM», «синдром инсулинерезистентности» был термином, который затем приобрел популярность в литературе [65, 84, 138]. В тот период, из-за тесной связи между абдоминальным ожирением и ИР, группа экспертов предложила использовать окружность талии в качестве *грубого* показателя абдоминального ожирения, а затем были предложены предельные значения талии для каждого пола.

Что касается простых метаболических маркеров МС: уровень ТГ, уровни ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП, уровень гликемии в крови натощак, то их легко получить

в обычных клинических биохимических лабораториях, тогда как АД измеряется в первичном звене медицинской помощи. На этом основании было высказано предположение, что лица, у которых наблюдается комбинация любых трех из этих пяти простых клинических критериев, вероятно, будут характеризоваться ИР. Проспективные анализы также показали, что любая комбинация этих факторов предсказывала повышенный риск как СД2 типа, так и ССЗ [116, 229,193].

На сегодняшний день принято считать, что МС - это сложный модифицируемый фактор риска, который является результатом взаимодействия генетических параметров и факторов окружающей среды/образа жизни. К настоящему времени общепринято, что МС включает нарушение толерантности к глюкозе с развитием гипергликемии, характеризуется ИР, АГ, абдоминальным ожирением и дислипидемией. [199]. МС в настоящее время страдает более миллиарда человек в мире и их численность продолжает расти [267]. Распространенность МС растет не только среди взрослого населения, но и среди детей и подростков [191,122]. По разным данным МС выявляется у 6-12% подростков, а у подростков с избыточным весом и ожирением частота встречаемости МС составляет до 28% [24,71, 75, 230, 238].

В современном обществе ССЗ являются ведущей причиной смертности во всем мире. МС - предиктор риска развития ССЗ, приводящий к сосудистой дисфункции и в итоге, способствующий развитию АГ, атеросклероза и тромбоза. В последнее десятилетие опубликовано значительное количество статей и обзоров, описывающих эпидемиологию, этиологию, возможный патогенез и клинические проявления МС [11, 13, 25, 78, 250, 297, 305].

Клиническая значимость МС связана, в первую очередь, с его ролью в развитии ССЗ и СД2 [135, 294]. Помимо этих основных рисков МС в последние годы получены данные, доказывающие связь МС с онкологическими заболеваниями. Повышенное содержание воспалительных цитокинов и накопление продуктов нарушенного метаболизма (активные формы кислорода и

азота, мочевая кислота), характерные для МС, способствуют трансформации и пролиферации, клеток, а также активируют процессы метастазирования [41, 42].

Стоит отметить также и отрицательную роль гиперурикемии, развивающуюся при МС. Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуринов. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили несколько механизмов, посредством которых повышенный уровень МК оказывает негативное воздействие на ССС, включая: усиление окислительного стресса, снижение биодоступности NO и эндотелиальную дисфункцию, усиление местного и системного воспаления, констрикцию сосудов, пролиферацию ГМК сосудов, ИР и нарушение регуляции обмена веществ. Отметим, что причинно-следственная связь между МК и ССЗ остается до конца недоказанной и требует дальнейшего изучения. Но отмечено, что высокое потребление детьми и подростками фруктозы является фактором риска развития гиперурикемии [168, 235].

Гиперурикемия подразделяется на три типа: гиперпродукция МК, недостаточная экскреция МК и комбинированный тип. Длительный прием фруктозы подавляет почечную экскрецию мочевой кислоты, что приводит к повышению уровня МК в сыворотке крови. Экспериментальные исследования, проведенные еще в 50-х годах прошлого века, продемонстрировали способность фруктозы вызывать ИР у лабораторных крыс. Также, при избыточном потреблении фруктозы под воздействием МК, развивается дислипидемия - увеличение уровня ТГ в плазме [62, 228].

Данные о различиях клинических проявлений МС, связанных с полом, довольно скучны и противоречивы. Считается, что МС более распространен среди мужчин, по сравнению с женщинами, но в последние годы наблюдается тенденция роста числа молодых женщин с диагностированным МС, где МС в основном обусловлен ожирением [155, 260]. Согласно данным нескольких метаанализов, в Европе и США сердечно-сосудистый риск, связанный с МС, выше у женщин по сравнению с мужчинами [269]. При этом в Азии (в частности,

в Японии) более высокая распространенность МС среди мужчин - 43,6 %, в то время как среди женщин - 28,9% [159].

Отмечается также изменение частоты встречаемости МС у представителей разных полов в зависимости от возраста. В США распространенность МС у подростков в 2001-2010 гг составляла 13,0% у мальчиков и 6,4% у девочек, но с возрастом МС чаще встречался у женщин [222]. Отмечается также, что распространенность МС между мужчинами и женщинами изменяется со временем: в США за период с 1994 по 2006 гг относительное увеличение распространенности МС среди женщин составило 22,8%, а среди мужчин – 11,2% [231].

Есть ряд возможных причин, объясняющих более высокую заболеваемость МС женщин в постменопаузе, наиболее важные различия могут быть связаны с распределением жировой ткани, профилем липидов и гормонами [269]. Женщины и мужчины различаются по распределению жировой ткани; мужчины, как правило, накапливают больше висцерального жира, что приводит к классической форме тела андроида, которая тесно связана с повышенным риском ССЗ; в то время как у женщин до менопаузы, накапливается больше жира в подкожных депо, особенность, которая обеспечивает защиту от негативных последствий, связанных с ожирением и МС. Отметим, что метаболизм глюкозы и липидов напрямую регулируется эстрогенами и тестостероном, при этом недостаток эстрогенов или относительное повышение тестостерона вызывает ИР и проатерогенный липидный профиль. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эстрогены повышают тонус симпатической нервной системы, способствуя накоплению подкожного жира у женщин, в то время как у мужчин преобладает отложение висцерального жира [243].

Стоит отметить, что влияние эстрогенов на ССС и метаболизм организма в целом, весьма обширно. Данный вопрос изучался на людях и различных животных моделях, демонстрируя довольно сложные взаимосвязи. Эстрогены оказывают свое воздействие на ССС через три основных типа рецепторов: ER α , ER β и receptor эстрогена, связанный с G-белком [136]. Рецептор эстрогена,

связанный с G-белком, является трансмембранным рецептором, тогда как ER α обнаруживаются главным образом в цитозоле, ядре и митохондриях кардиомиоцитов, но также было продемонстрировано, что ER α присутствует и на плазматической мембране кардиомиоцитов [205, 334]. Рецепторы эстрогена могут функционировать как активируемые лигандами факторы транскрипции, так называемый «геномный эффект эстрогеновых рецепторов», и могут регулировать клеточные регуляторные белки, такие как receptor эстрогена, связанный с G-белком, или сами «работать» как белки плазматической мембраны, что отмечено в литературе, как «негеномный эффект эстрогеновых рецепторов» [233, 145].

Помимо влияния на кардиомиоциты ER α , ER β и receptor эстрогена, связанный с G-белком, экспрессируются в эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры сосудов, контролируя их функцию посредством геномных и негеномных путей. Ряд исследований продемонстрировали, что их экспрессия может меняться в зависимости от возраста, пола и уровня циркулирующего эстрогена. Отмечено, что экспрессия ER α снижается у крыс с удаленными яичниками, а экспрессия receptor эстрогена, связанного с G-белком, снижается с возрастом [73, 322]. Эстрогены модулируют транскриптомные изменения в клетках сосудов, связываясь с цитозольными эстрогеновыми рецепторами. Помимо оказываемого геномного эффекта, эстрогены связываются с мембранными рецепторами, повышая активность eNOS, что приводит к активации ряда сигнальных путей, таких как: protoонкоген – тирозинкиназы Src, receptor эпидермального фактора роста, фосфоинозитид-3-киназы и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами. Таким образом, эстрогены способствуют дилатации сосудов, повышая уровень вазодилататоров: NO, простациклина, и снижая уровень вазоконстрикторов: ангиотензина II, эндотелина [36]. Эстрогены снижают миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и способствует ремоделированию сосудов, повышая активность матриксных металлопротеиназ [79, 337]. Противоречивые экспериментальные результаты имеются относительно влияния эстрогенов на ригидность артерий. В некоторых исследованиях, проведенных на грызунах,

утверждается, что эстрогены снижают «артериальную жесткость», тогда как другие авторы предполагают, что недостаток эстрогенов, наоборот, защищает от ригидности сосудов [4, 213, 239].

Влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему изучалось менее широко, чем влияние эстрогенов. Известно, что андрогены опосредуют часть своих эффектов, связываясь с рецепторами в кардиомиоцитах. Рецепторы андрогенов функционируют как факторы транскрипции, индуцируемые лигандами, вызывая «геномный эффект», аналогично эстрогенам. Кроме того, мембранные рецепторы андрогенов регулируют «каскады» передачи сигнала путем активации кальциевых каналов L-типа, что называется «негеномным эффектом» [110, 146]. Аналогично эстрогеновым рецепторам, рецепторы андрогенов экспрессируются на эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Андрогены проникают через плазматическую мембрану и связываются с цитозольными рецепторами для осуществления своих геномных эффектов [61, 207]. Кроме того, связывание андрогенов с мембранными рецепторами вызывает негеномные изменения в клетках. Мембранные рецепторы андрогенов до сих пор четко не идентифицированы, но потенциальными кандидатами являются семейство рецепторов, связанных с G-белком, рецептор оксоэйкозаноидов 1, переходный рецептор меластатина 8, и цинкрегулируемый транспортер-белок. Активация этих рецепторов приводит к быстрому повышению уровня внутриклеточного кальция, а также усилинию киназных сигнальных путей. Взаимодействие андрогенов с цитозольными и мембранными андрогенными рецепторами в первую очередь приводит к вазодилатации. Отмечено, что андрогены влияют и на вазоконстрикцию сосудов [209, 310].

Итогом МС могут быть: АГ и СД2, в обоих случаях выявляются признаки эндотелиальной дисфункции, нарушается вазомоторная и гемостатическая функции эндотелия. Статистические данные свидетельствуют, что при развитии МС более раннее снижение функции эндотелия выявляется у мужчин по сравнению с женщинами [283]. Что касается женщин с МС, то в постменопаузе

они имеют более выраженную эндотелиальную дисфункцию и подвержены значительно более высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [336].

В некоторых исследованиях, проведенных на крысах, отмечается более выраженная ИР у самцов с преддиабетом и самок с диабетом. Дилатация сосудов в ответ на применение АХ в большей степени нарушается в брыжеечных артериях у самцов на преддиабетической стадии, чем у их самок [53, 88, 273]. Но артерии самок крыс с диабетом, демонстрировали более выраженное снижение степени дилатации на ацетилхолин (АХ) по сравнению с самцами с СД2. Кроме того отмечается, что чувствительность брыжеечных артерий к вазоконстрикторам у самок, по сравнению с самцами – повышена при выявленном СД2. Эти данные могут свидетельствовать о том, что сниженная чувствительность к инсулину может предрасполагать сосуды к повреждению на преддиабетической стадии у самцов. С другой стороны, сниженная чувствительность к инсулину, а также повышенная чувствительность к сократительным агентам, могут предрасполагать артерии к повреждению на стадии диабета [106, 141, 273].

На сегодняшний день мировое сообщество переживает «эпидемию» различных хронических заболеваний, связанных с образом жизни. Среди этого многообразия МС - как мультиплексный фактор риска, требует согласованных научных и клинических подходов, а также принятия новых решений в области общественного здравоохранения, если мы хотим уменьшить бремя, связанное с этим недугом.

1.2. Метаболический синдром, как одна из причин артериальной гипертензии

В норме, в условиях физиологического покоя, артериальная сосудистая сеть находится в состоянии физиологической констрикции - т.н. «сосудистый тонус». Физиологическая дилатация, в ответ на увеличение кровотока, является нормой для сосудов с неповрежденным эндотелием и необходима для поддержания нормального АД. Экспериментальные данные позволяют судить о

том, что нормальная вазорелаксация опосредуется рядом эндотелиальных «систем», включая NO, PGI₂, PGE₂ и семейство гиперполяризующих факторов эндотелиального происхождения (EDHF). В ответ на гемодинамическое напряжение сдвига эндотелий непрерывно высвобождает данные вещества для обеспечения дилатации сосудов, регулируя тем самым, уровень АД и кровоток [241, 298].

Выработка основного вазодилататора - NO катализируется NOS, которые превращают аминокислоту L-аргинин в L-цитруллин и NO. NOS являются членами семейства цитохром Р450 – подобных редуктаз, связанных с ферментом никотинамидадениндинуклеотидфосфат – оксидазой (NADPH). В свою очередь ферменты ЦОГ катализируют биотрансформацию арахидоновой кислоты в PG, которые выполняют важные функции в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. PGI₂, PGE₂, доминирующие продукты активности ЦОГ в макро- и микрососудистых эндотелиальных клетках, участвующие в модуляции взаимодействия форменных элементов крови (тромбоцитов) с сосудистой сетью, а также способствуют регуляции АД [77, 99].

EDHF, по-видимому, это не отдельная молекула, а скорее группа молекул, которая включает: эпоксиэйкозатриеновые кислоты, перекись водорода,monoоксид углерода, сероводород, С-натрийуретический пептид и ионы K⁺, вызывающие дилатацию путем гиперполяризации ГМК, приводя таким образом к вазорелаксации.

Понимание механизмов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции при АГ, в последнее время продвинулось вперед. Считается, что повышенный оксидативный стресс представляет собой важный механизм, приводящий к снижению биодоступности эндотелиального NO. Сосудистые никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидазы, несвязанная синтаза NO иксантиноксидаза были идентифицированы как основные источники активных форм кислорода (АФК) при АГ. Эндотелиальная дисфункция является причиной макрососудистых осложнений при АГ: инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), коронарная микрососудистая дисфункция и повышенная артериальная

жесткость/риgidность, вероятно, являющиеся результатом потери антиатерогенного и вазодилатирующего эффекта NO [21, 188, 272].

Поскольку количество случаев выявленной АГ совместно с ожирением неуклонно растет во всем мире, то данная проблема не теряет своей актуальности. Отмечено, что только 31% пациентов с АГ получают целевое лечение. Это приводит к увеличению частоты ССЗ и связанной с ними заболеваемости и смертности. На сегодняшний день недостаточно информации о механизмах АГ, связанной с ожирением, и о том, каким должно быть целенаправленное, максимально эффективное лечение. Поэтому важным фактором, на сегодняшний день, необходимым для борьбы с АГ и ее последствиями, является профилактика и лечение ожирения и МС [5, 184, 221].

АГ является одним из основных признаков МС. В свою очередь МС присутствует у трети пациентов с АГ. Исходя из этого, ВОЗ включила АГ в перечень патологических состояний, характерных для МС. Считается, что уровень АД тесно связан с висцеральным ожирением и ИР [282]. Но патогенез АГ, проявляющейся при развитии МС, остается малоизученным. Было высказано предположение, что висцеральное ожирение играет фундаментальную роль в развитии АГ при МС. Недавние исследования продемонстрировали, что жировая ткань является важным эндокринным органом, который выделяет множество биологически активных веществ, называемых адипоцитокинами. Секреция адипоцитокинов изменяется по мере развития ожирения, что может вызывать метаболические нарушения. В последние годы проведены исследования, сосредоточенные в основном на изучении роли различных сигнальных молекул (лептина, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), IL-17a, ангиотензиногена, и др.) в развитии АГ при МС и сопутствующих ССЗ [113, 333].

ИР является также одним из основных патофизиологических признаков МС. Несколько механизмов связывают ИР с АГ при МС. *Антинатрийуретический эффект инсулина* заключается в его стимулирующем влиянии, оказываемом на реабсорбцию натрия почками. Данный антинатрийуретический эффект может усиливаться у лиц с ИР и играть важную

роль в развитии АГ при МС [223, 237, 333]. Исследования взаимосвязи между МС и реабсорбцией натрия в почечных канальцах показали, что проксимальная фракционная реабсорбция натрия была значительно выше у лиц с МС по сравнению с лицами без МС [259, 300].

В свою очередь исследования *in vitro* показали, что инсулин стимулирует как выработку эндотелина-1, так и его действие на сосудистую стенку. Исследование *in vivo* также продемонстрировало, что высокий уровень инсулина в сыворотке крови связан с увеличением циркулирующего эндотелина-1 у здоровых и у лиц с ИР. Исследования с блокированием рецептора эндотелина-1 демонстрировали эффективное снижение АД на животных моделях с ИР и АГ, что свидетельствует о значимости эндотелина -1 в патогенезе АГ при ИР [275].

В свою очередь эндотелиальная дисфункция приводит к дисфункции ГМК сосудов, что в итоге может привести к потере нормальной вазодилататорной реакции и неспособности артерий надлежащим образом расширяться в ответ на увеличение кровотока в системном или регионарном сосудистом русле, что приводит к повышению АД и может представлять собой путь к АГ. Признано, что АГ является ключевым компонентом МС и связана с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ: инсульта, ишемии, а также от заболеваний почек [45, 80, 123, 280].

При этом далеко не полностью изучены изменения функционального состояния эндотелия сосудов и роли продуцируемых им факторов в регуляции кровотока в артериях различного калибра [144, 158, 219]. Гиперполяризация ГМК сосудов обеспечивается функциональным состоянием эндотелия (это называется *реакцией EDHF* - гиперполяризующий фактор эндотелиального происхождения) и обеспечивает значительную вазодилатацию, особенно в резистивных сосудах. Нарушение эндотелийзависимых путей вазодилатации наблюдается при ССЗ, включая АГ. Однако, хотя ослабленная гиперполяризация сосудов и была описана на животных моделях с АГ, лежащие в ее основе механизмы, на сегодняшний день до конца не изучены [26, 118, 329]. Сниженная эндотелий зависимая гиперполяризация (и, как следствие, сниженная дилатация сосудов) отражает

серьезное нарушение путей, связанных с активацией эндотелиальных Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов большой (BKCa), малой (SKCa/SCa2.3) и средней проводимости (IKCa/KCa3.1) в брыжеечных артериях у крыс со спонтанной гипертензией [22, 64, 90, 150, 308].

Каждый из упомянутых ранее компонентов МС, независимо друг от друга, потенциально способен оказывать негативное влияние на эндотелий, нарушая гомеостаз и вызывая дисфункцию в различных сосудах: от аорты до артериол. Но основные физиологические механизмы, задействованные в индукции АГ при МС, сложны и требуют дальнейшего изучения.

Не подвергается сомнению, что МС оказывает выраженное негативное влияние на эндотелий различных сосудистых регионов, и прежде всего - артерий. В этом отношении брыжеечные артерии представляют особый интерес, поскольку кровеносные сосуды брыжейки являются крупнейшим сосудистым руслом и оказывают выраженное влияние на величину системного АД [6, 7, 85, 313, 315]. Брыжеечные артерии, сочетая в себе свойства проводников, по которым кровь поступает в более мелкие артерии, и свойства резистивных сосудов, вносят важный гемодинамический вклад в регуляцию АД и развитие АГ. Они имеют ярко выраженный мышечный слой и хорошо развитую периваскулярную иннервацию [68], их диаметр и гидродинамическое сопротивление варьируют в значительной степени в зависимости от активности периваскулярных симпатических нервов [278]. Известно, что важной причиной АГ, часто выявляемой при ожирении и метаболических нарушениях, является выраженная симпатическая активация, провоцируемая различными компонентами МС [54, 186]. Также в ряде работ отмечается, что значительный вклад в развитие АГ вносит уменьшение производства эндотелиальных вазодилататоров [210]. При этом в разных работах мнения о роли эндотелиальных вазодилататоров в развитии АГ при МС и диабете, существенно отличаются [158, 306].

1.3. Роль симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме

Симпатическая нервная система (СНС) играет важную роль в поддержании физиологического гомеостаза ССС. Контроль СНС над функционированием ССС необходим для нормальной регуляции АД и тканевой перфузии. Для этого СНС модулирует различные механизмы: а) гормональные (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, гонадные гормоны, гормон роста и др.), б) метаболические (свободные жирные кислоты, лептин и др.), в) рефлекторные (баро-, хеморефлексы), г) эндотелиальные и гематологические и др. [140]. Показано, что ряд ССЗ характеризуется заметным усилением влияния СНС на сердце и гемодинамические параметры. Это относится и к эссенциальной гипертонии, сердечной недостаточности, сердечным аритмиям, а также к ожирению, МС, обструктивному апноэ во сне и хроническим заболеваниям почек [286, 333].

Гиперактивное влияние СНС на сердечно-сосудистую систему играет патогенетическую роль и в развитии МС. Во-первых, адренергические влияния представляют собой ключевые механизмы регуляции ССС, а также метаболических функций, участвуя в значительной степени в гомеостатическом контроле АД, уровня глюкозы и инсулина, а также расхода энергии в определенных участках тела [109, 251]. Во-вторых, при наличии некоторых компонентов МС, таких как: висцеральное ожирение, АГ и ИР, наблюдается и повышенный тонус СНС [1,131, 189, 299].

Ряд исследований свидетельствует, что концентрация катехоламинов в сыворотке крови значительно повышена у лиц с ожирением по сравнению с худощавыми людьми. У лиц с центральным ожирением, симпатическая активность значительно выше, чем у лиц с периферическим ожирением [131, 165]. Также у лиц с ожирением наблюдается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая способствует развитию АГ. РААС и СНС связаны положительной обратной связью. РААС играет решающую роль в

регуляции АД, влияя на функцию почек и модулируя сосудистый тонус. Активность РААС регулируется в том числе и приемом пищи, так есть данные, что перекармливание грызунов приводит к повышенному образованию ангиотензина II в адипоцитах. Ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и ген рецептора ангиотензина I, экспрессируются в жировой ткани человека, и выработка ангиотензина II и ангиотензиногена в жировой ткани, может быть повышена у лиц с ожирением [46, 97, 101, 246].

ИР оказывает влияние на повышение уровня лептина в плазме, а лептин, способствует активации СНС. Предполагается, что лептинзависимая активация СНС может способствовать развитию АГ, связанной с ожирением. Лица с обструктивным апноэ во сне имеют высокую распространенность МС и характеризуются также гиперактивностью СНС. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация СНС приводит к «адренергической перегрузке», а при МС данное дисфункциональное состояние усугубляется [98, 212].

Рассматривая роль медиаторов воспаления, в активации СНС и развитии АГ, стоит отметить данные недавних исследований, которые свидетельствуют о том, что увеличение медиаторов воспаления связано с активацией СНС и развитием АГ. На сегодняшний день предполагают значительную связь между воспалением, активацией СНС, АГ и МС [258, 333]. TNF- α участвует в патофизиологии АГ при МС, путем стимуляции выработки эндотелина-1 и ангиотензиногена. Сообщалось, что концентрация TNF- α в сыворотке крови положительно коррелирует с САД и ИР у взрослых. Повышенная секреция TNF- α наблюдалась также и в моноцитах пациентов с АГ [91, 244].

IL-6 является многофункциональным цитокином, который опосредует воспалительные реакции, усиливает липолиз с высвобождением свободных жирных кислот и глицерина, одновременно снижая экспрессию субстрата рецептора инсулина-1 в мышечных тканях и печени. Хотя IL-6 в основном секретируется адипоцитами, он такжерабатывается ГМК, эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами, и может способствовать развитию

атеросклеротических поражений, оказывая паракринный, аутокринный и эндокринный эффекты [227]. IL-6 оказывает активирующее влияние на центральную и СНС, приводя к повышению частоты сердечных сокращений и увеличению уровня норадреналина в крови. Кроме того, IL-6 индуцирует повышение уровня ангиотензиногена и ангиотензина II в плазме крови, что приводит к развитию АГ [108, 311].

Гиперактивация СНС тесно связана с рядом основных компонентов МС. Усиленная активация СНС оказывает неблагоприятное воздействие на ССС, вызывая АГ, гипертрофию миокарда, ремоделирование артерий и эндотелиальную дисфункцию. Увеличение симпатической активности усиливает системный и региональный выброс норадреналина и повышает частоту сердечных сокращений в состоянии покоя [132, 309].

Таким образом, можно резюмировать, что вегетативная дисфункция в виде активации СНС, вносит отрицательный вклад в прогрессирование ряда метаболических нарушений, являющихся признаками МС, и на сегодняшний день является предметом интенсивных исследований, как на экспериментальных моделях животных, так и на людях.

1.4. Роль эндотелия и функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла при метаболическом синдроме

Эндотелий сосудов представляет собой внутреннюю клеточную оболочку артерий, вен и капилляров и, следовательно, находится в непосредственном контакте с компонентами и клетками крови. Эндотелий не является гомогенной структурой, в разных сосудах от отличается. Так, эндотелий артериол в большей степени связан с регуляцией местного кровотока и реагирует на напряжение сдвига; эндотелий капилляров участвует в транскапиллярном обмене и регуляции проницаемости; эндотелий венул преимущественно задействован в воспалительных реакциях и переносе лейкоцитов. Во всех микрососудах эндотелий участвует в поддержании текучести крови. Кроме того, эндотелий - это не только барьер между кровью и тканями, но и эндокринный орган. Он активно

контролирует степень дилатации и констрикции сосудов и экстравазацию растворенных веществ, жидкости, макромолекул и гормонов, а также клеток крови. Посредством контроля сосудистого тонуса эндотелиальные клетки (ЭК) регулируют регионарный кровоток. Они также направляют воспалительные клетки к чужеродным агентам и областям, нуждающимся в восстановлении или защите от инфекций. Кроме того, ЭК важны для контроля текучести крови, адгезии и агрегации тромбоцитов, активации лейкоцитов их адгезии и трансмиграции. Они также строго поддерживают баланс между коагуляцией и фибринолизом и играют важную роль в регуляции иммунных реакций, процесса воспаления и ангиогенеза. Для выполнения данных функций ЭК гетерогенны и функционируют по-разному в различных органах и вдоль сосудистого «дерева». Важные морфологические, физиологические и фенотипические различия между ЭК в разных частях артериального русла, а также между артериями и венами, оптимально поддерживают их определенные функции в этих сосудистых областях [12, 181].

Стоит отметить, что эндотелий является особо активным метаболическим и эндокринным органом. Особенно, учитывая тот факт, что ЭК отвечают за оксигенацию тканей путем синтеза и высвобождения вазодилататоров и вазоконстрикторов, модулирующих в итоге скорость кровотока. Эти факторы включают: 1) NO, 2) гиперполяризующие факторы эндотелиального происхождения (EDHF), 3) метаболиты арахидоновой кислоты, и 4) пептиды, такие как эндотелин (ET-1), уротензин, натрийуретический пептид С-типа (CNP), адреномедуллин, аденоzin, пурины, АФК, ангиотензин II (Ang II) и другие. Дисбаланс в синтезе и/или высвобождении данных веществ приводит к эндотелиальной дисфункции [119, 214], а также, играет важную роль при сердечно-сосудистых патологиях, таких как АГ, СД2 и атеросклероз [2, 20, 32, 181].

Эндогенный вазодилататор, играющий важную роль в поддержании базального сосудистого тонуса – NO, высвобождается при стимуляции: ангиотензином II, АХ, гистамином, брадикинином, арахидоновой кислотой,

адениннуклеотидами и др., а также при увеличении сдвига напряжения на сосудистой стенке [206]. Биохимический путь NO связан с увеличением в цитозоле циклического гуанозинмонофосфата (cGMP). Стоит отметить, что помимо NO выделены: H₂S, CO – все они представляют семейство эндогенных “газотрансмиттеров”. Функционально, эти молекулы, действуя специфически на определенные типы ионных каналов, способствуют, как правило, гиперполяризации клеточных мембран ГМК сосудов, вызывая вазодилатацию [326, 303].

Эндотелий также синтезирует простагландины (основной - PGI₂), вызывающий расслабление ГМК путем активации аденилатциклазы с последующей генерацией циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ). Кроме того, в сосудистой стенке были идентифицированы следующие подтипы ионных K⁺ каналов, активируемых Ca²⁺: характеризующиеся большой (BKCa), промежуточной (IKCa или изоформа KCa3.1) и малой (изоформа SKCa или KCa2.3) проводимостью. IKCa и SKCa, экспрессируются в эндотелиальных клетках [50,123]. Ингибирование эндотелиальных Kca токов приводит к нарушению гиперполяризации ГМК, нарушается индуцируемая ацетилхолином, и EDHF-опосредованная дилатация в артериях и артериолах [50]. Дисфункция IK каналов оказывает серьезное влияние на вызванную ацетилхолином EDHF-опосредованную вазодилатацию, тогда как дисфункция SK3 каналов приводит к нарушению NO-опосредованной дилатации под действием АХ и стимуляцию напряжения сдвига [123].

В представленной сводной таблице 1 перечислены эндотелиальные регуляторы, осуществляющие свои влияния путем паракринной регуляции сосудов.

Таблица 1. Основные физиологически активные вещества эндотелиального происхождения (по J.M. Edwards, 2020)

Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
NO	Эндотелины (в основном это ЭТ 1 и 2)
Простациклин (PgI_2)	Ангиотензин II (АТ-II)
Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF)	Тромбоксан (TXA_2)
Кинины (брадикинин, каллидин и их метаболиты)	Простагландины H_2 и G_2
C – натрийуретический пептид	Супероксид - анион
Адреномедуллин	20-НЕТЕ (20 – гидроксиэйкозотетраеновая кислота)
Пуриновые нуклеотиды	

Морфологические реакции эндотелия на повреждения могут либо не приводить к обнажению субэндотелиального слоя, либо вызывать в более тяжелых случаях разрушение клеточных мембран, слущивание клеток, очаговые некрозы эндотелия. В клинике выделяют ряд факторов риска эндотелиальной дисфункции – малоподвижный образ жизни, мужской пол, курение, ожирение, хиперхолестеринемия, СД2, ИР, постменопауза, турбулентность кровотока и др. [12, 275].

ИР и эндотелиальная дисфункция, а это, как отмечалось ранее одни из компонентов «ядра» МС, играют важную роль в патогенезе ССЗ. Эндотелиальная дисфункция является важным компонентом МС и это проявляется неадекватной вазодилатацией и/или парадоксальной вазоконстрикцией в коронарных, периферических артериях и сосудах МЦР, в ответ на стимулы, которые

высвобождают NO. Термин “эндотелиальная дисфункция” охватывает ряд нарушений, основным из которых является снижение биодоступности NO.

Отметим особую значимость сигнальной молекулы - NO, которая синтезируется многими клетками, включая эндотелий сосудов. NO обладает мощным сосудорасширяющим, противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным и антитромбоцитарным действием [56, 70, 169]. Снижение биодоступности NO наблюдается в атеросклеротических сосудах до того, как произойдут структурные изменения сосудов. Т.к. дисфункция эндотелия предшествует его морфологическим изменениям, то раннее выявление дисфункции эндотелия имеет клиническое значение, позволяя начать профилактику ССС на раннем этапе. В связи с этим можно считать, что нарушение NO-зависимой вазодилатации является предиктором будущих ССЗ [12, 265].

Недостаток эндогенного NO считается основным «дефектом», который связывает ИР и эндотелиальную дисфункцию. Дефицит NO является результатом снижения продукции и его биодоступности, в сочетании с повышенным синтезом АФК и азота (АФА), которые вырабатываются в результате клеточных нарушений метаболизма глюкозы и липидов. Отмечено, что наличие рецепторов к инсулину на эндотелиальных клетках, свидетельствует о том, что эндотелий представляет потенциально важную ткань-мишень для инсулина. Есть данные, которые определили стимулируемую инсулином продукцию эндотелиального NO, как потенциально важный физиологический эффект инсулина. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению эффектов инсулина, изменяя транскапиллярный транспорт инсулина к тканям-мишеням. Снижение вазодилатации сосудов МЦР, с ослаблением микроциркуляторного кровотока в метаболически активных тканях, способствует нарушению стимулируемого инсулином метаболизма глюкозы и липидов. Это создает цикл отрицательной обратной связи, в котором прогрессирующая эндотелиальная дисфункция и нарушения метаболизма глюкозы и липидов, развиваются вторично по отношению к ИР [58, 171, 224].

Повреждение сосудов, возникающее в результате дислипидемии и окислительного стресса в стенке сосуда, вызывает воспалительную реакцию, а высвобождение хемоаттрактантов и цитокинов усугубляет ИР и эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, МС характеризуется и более выраженными нарушениями функционального состояния микроциркуляции в виде снижения резерва капиллярного кровотока, например, во время окклюзионной пробы [48, 63, 171].

Дисфункциональные изменения в сосудистой сети, вызванные МС, можно разделить на: микрососудистые (например, ретинопатия и нефропатия) и макрососудистые (это ССЗ). Эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов и сосудистая ригидность являются признаками ССЗ, которые наблюдаются на ранних стадиях АГ, СД2 и ожирения. В недавних исследованиях показано, что нарушения коронарной микроциркуляции связаны с функциональными и структурными изменениями в коронарных микрососудах (сосуды с внутренним диаметром $\leq 150\text{-}200$ мкм), которые могут вызывать ИМ и способствовать развитию ИБС [43, 95].

В последние годы наблюдается значительный рост числа детей и подростков с ожирением, у которых МС диагностирован в очень раннем возрасте. В популяционном опросе, проведенном в ряде европейских стран, было выявлено значительное количество детей обоих полов в возрасте 6-9 лет с диагностированным МС. Считается, что проявление МС у детей связано с высоким риском развития диабета и атеросклеротических ССЗ во взрослом состоянии [29, 83, 179, 196, 339].

Наряду с нарушениями, определяющими МС у детей препубертатного возраста с ожирением, у них регистрируется субклиническое воспалительное состояние, указывающее на изменения, вызывающие эндотелиальную дисфункцию, а также изменение уровня адипокинов. Ряд авторов связывают эндотелиальное воспаление у данной возрастной группы с ожирением, которое в основном связано с ИР и уровнем липидов, а также с индексом массы тела [215, 338]. Отмечено, что жировая ткань играет роль в патогенезе МС. По данным ряда

исследований у детей с МС, выявляется высокий уровень лептина, независимо от массы тела. Измерение уровня лептина может помочь выявить детей с повышенным риском сердечно-метаболических осложнений еще в раннем возрасте [234, 263].

Данные, свидетельствующие о том, что у некоторых детей МС довольно быстро прогрессирует до клинических проявлений, подчеркивают потенциальную важность применения профилактических вмешательств у пациентов, пока они еще молоды, и указывают на необходимость разработки диагностических инструментов, которые были бы просты в использовании в повседневной клинической практике [154].

Учитывая сказанное, отметим, что на сегодняшний день данные о функциональном состоянии сосудов МЦР и артерий у детей и подростков на ранних этапах формирования МС немногочисленны, поэтому данный вопрос актуален и предполагает дальнейшее изучение.

1.5. Особенности функционального состояния гладкомышечных клеток при метаболическом синдроме

Клетки гладкой мускулатуры сосудов являются основным компонентом медиального слоя сосудов мышечного типа и играют важную роль в функционировании ССС. В отличие от многих других типов зрелых клеток во взрослом организме, ГМК сосудов не дифференцируются окончательно, но сохраняют значительную пластичность. Полностью дифференцированные ГМК медиа сосудов в зрелом возрасте находятся в состоянии покоя и экспрессируют ряд генов и белков, важных для сокращения/расширения, что позволяет им контролировать системное и локальное давление посредством регуляции сосудистого тонуса. Главное функциональное значение ГМК: обладая способностью к сокращению - поддерживать сосудистый тонус, кровоток и АД. Кроме того, они выполняют биосинтетическую и пролиферативную функции. Очевидно, что ГМК сосудов могут изменять свой метаболизм, чтобы поддерживать биоэнергетические и биосинтетические реакции в сосудах на

необходимом уровне. При дисфункции и повреждении сосудов, ГМК «переключаются» с неактивного «сократительного» фенотипа на высокомигрирующий и пролиферативный «синтетический» фенотип. Недавние исследования показали, что «переключение» фенотипа ГМК сосудов происходит из-за метаболического «переключения». Метаболические пути, включая аэробный гликолиз, окисление жирных кислот и метаболизм аминокислот, играют важную роль при нормальном и дисфункциональном состоянии сосудов [111, 291].

Полностью дифференцированные или зрелые ГМК демонстрируют «сократительный» фенотип, характеризующийся крайне низкой скоростью пролиферации и экспрессией специфических сократительных белков, которые необходимы для осуществления сократительной функции. Однако при развитии дисфункционального состояния в ГМК наблюдается дифференцировка от «сократительного» фенотипа к «синтетическому», характеризующемуся повышенной скоростью пролиферации, миграции, продукции компонентов внеклеточного матрикса и снижением специфических для ГМК маркеров [240]. «Синтетический» фенотип способствует развитию атеросклероза, АГ и формированию неоинтимы. Эти данные свидетельствуют о том, что метаболизм ГМК коррелирует с «переключением» фенотипа и прогрессированием ряда сосудистых заболеваний, таких как артериальная и легочная гипертензия, атеросклероз и др. [291].

Атеросклероз, характеризующийся накоплением жирового и/или волокнистого материала в интиме, является одним из наиболее распространённых заболеваний ССЗ. Одним из важных процессов, нарушающихся при атеросклерозе, является пролиферация и миграция ГМК сосудистой стенки из медиального слоя в интиму. В настоящее время отмечено, что смена фенотипа ГМК сосудистой стенки участует в развитии атеросклеротической бляшки. Во время развития атеросклеротической бляшки ГМК сосудистой стенки переходят из «сократительного» фенотипа в «синтетический» фенотип, что сопровождается усилением аэробного гликолиза [76, 160]. В ряде исследований отмечено, что в атеросклеротических бляшках каротидной артерии человека наблюдается

повышенная активность путей гликолиза и пентозофосфатного пути, а также повышенное потребление аминокислот. В моделях на грызунах с индуцированным МС, цитокины, вырабатываемые атеросклеротическими артериями, вызывают повышенную экспрессию «глюкозотранспортного белка 1» в ГМК сосудов, расположенных рядом с атеросклеротическими поражениями, что усиливает гликолиз и полиоловый путь обмена глюкозы, способствуя увеличению притока моноцитов к атеросклеротическим поражениям и накоплению макрофагов [325].

Как отмечалось ранее, нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток связано со снижением биосинтеза/биодоступности NO и повышенным уровнем проатерогенных АФК, которые играют важную роль в формировании бляшек и прогрессировании атеросклероза. Кроме того, снижение уровня/биодоступности NO приводит к снижению антипролиферативного воздействия на ГМК сосудов, а также противовоспалительной и антикоагулянтной способности эндотелия [172]. В исследованиях на грызунах отмечено, что при повреждении сосудов мышечного типа, локальная экспрессия цитокинов (включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли) может вызывать экспрессию индуцибелльной NOS в ГМК. Эндотелиальная NOS, в отличие от индуцибелльной, защищает от атеросклероза, а дефицит эндотелиальной NOS не только способствует развитию атеросклероза, вызывая апоптоз, но и усиливает поглощение липидов ГМК сосудов [66, 175].

Дислипидемия, как один компонентов МС, характеризуется повышенным уровнем ХС-ЛПНП, это приводит к тому, что ХС-ЛПНП транспортируется в клетки и окисляется в субэндотелиальном пространстве до *окисленной формы липопroteинов низкой плотности*. В высоких концентрациях окисленный ХС-ЛПНП усиливает апоптоз ГМК. Кроме того, апоптоз ГМК сосудов приводит к потере матрикса и коллагена, истончению фиброзной оболочки и воспалению интимы. Таким образом, окисленные ХС-ЛПНП поддерживают пролиферацию и миграцию ГМК сосудов, способствуя атерогенезу [197, 291].

АГ, как один из компонентов ядра МС, приводит к изменениям в поглощении и метаболизме глюкозы в ГМК сосудов, что в свою очередь может приводить к нарушению их сократительной функции. Имеются данные, что снижение экспрессии «глюкозотранспортного белка 4» наблюдалось в аорте крыс и мышей с АГ, а прекращение экспрессии данного белка-переносчика в ГМК сосудов, приводило к нарушению вазореактивности, в то время как сохранение экспрессии данного белка предотвращало, вызванные АГ изменения реактивности сосудов [37]. Эндотелиальная дисфункция способствует опосредованной ГМК вазоконстрикции и тесно связана с АГ. Исследования с участием людей показало, что у пациентов с АГ функциональная способность eNOS снижена в большинстве артерий. Уменьшение производства NO приводит к смещению баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами в пользу последних. Это было продемонстрировано в исследованиях на крысах линии SHR. В лабораторных условиях ГМК аорты у крыс линии SHR продемонстрировали более низкую экспрессию eNOS и повышенную выработку АФК по сравнению с крысами Wistar Kyoto [277, 291].

Метаболизм глюкозы имеет решающее значение для гладких миоцитов сосудов. Транспорт глюкозы - хорошо регулируемый процесс, а транспортер глюкозы 1 является доминирующей изоформой семейства глюкозотранспортных белков, которые опосредуют поглощение глюкозы в ГМК. У пациентов с МС и СД2 наблюдается повышенный уровень гликемии в крови, что резко меняет метаболизм ГМК сосудов и вызывает их дисфункцию. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гипергликемия играет важную роль в патогенезе диабетической васкулопатии, кальцификации сосудов и атеросклероза. Высокий уровень глюкозы существенно затрагивает путь гликолиза, приводя к образованию большего количества свободных радикалов, что в конечном итоге приводит к повреждению ГМК сосудов [245]. Длительная гипергликемия также способствует образованию и накоплению конечных продуктов гликирования, которые могут способствовать пролиферации и миграции ГМК. Таким образом дисфункциональное состояние ГМК сосудов

играют важную роль в патогенезе ССЗ. Понимание различий в метаболизме ГМК сосудов в норме и при патологии может быть полезным при разработке новых методов лечения ССЗ [291].

Таким образом, широкое распространение МС у детей и подростков, сопровождающегося АГ, тяжесть последующих осложнений, в виде гипертензионно обусловленных заболеваний различных органов, и недостаточное количество информации о нарушениях функций эндотелиальных и ГМК артерий и сосудов МЦР при этом состоянии, делают актуальным исследование функций эндотелиальных и ГМК артерий и сосудов МЦР при моделировании МС на молодых животных.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТ, ПРЕДМЕТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Целесообразность использования животных при моделировании метаболического синдрома с использованием фруктозной нагрузки

Использование животных в эксперименте имело и имеет большое значение в медицинских исследованиях. Преимуществом использования животных моделей для изучения МС является возможность наблюдения за гистологическими, функциональными, биохимическими и морфологическими изменениями при МС, что для человека затруднительно или невозможно. Основными моделями грызунов, используемыми для изучения ожирения и МС, являются генетически модифицированные модели и модели ожирения, вызванного диетой (diet-induced obesity, (DIO). Животные модели DIO наиболее близки к метаболическому синдрому у людей [44, 112]. Однако результаты исследований часто противоречивы, в основном в отношении состава рационов и типа используемой модели. Поиск моделей, которые представляют ожирение и МС так же, как у людей, может помочь понять не только патофизиологию этих состояний, но и позволить разработать более эффективные методы профилактики и лечения. Полигенная линия крыс Wistar достаточно широко использовалась для изучения ожирения, вызванного диетой, и продемонстрировала существенное увеличение массы тела, но результаты исследования содержания инсулина в плазме крови были противоречивы. У некоторых животных развивалась гиперинсулинемия, а у других - нет [102]. Ряд авторов использовали в исследованиях крыс линии SHR – спонтанно гипертензивные крысы. SHR являются наиболее широко используемой животной моделью эссенциальной гипертензии и связанных с ней метаболических нарушений. В линии SHR «отображены» многочисленные локусы количественных признаков, связанные с гемодинамическими и метаболическими показателями [242]. Поскольку МС является многофакторным заболеванием, трудно найти одну адекватную экспериментальную модель животных для

изучения данного патологического состояния. В экспериментальных исследованиях используются разные модели, некоторые из них получены на основе линии SHR. Данные генетические модели используются для изучения специфических молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе МС. Линия SHR хорошо «демонстрирует» метаболические и гистопатологические изменения, связанные с нарушениями обмена веществ у человека [31, 304]. В качестве контроля обычно используются крысы линии Wistar Kyoto. Таким образом, инбредные штаммы крыс Wistar Kyoto и SHR являются хорошо зарекомендовавшими себя моделями для исследований МС и расширяют возможности данных исследований, повышая их научную ценность [117].

Большинство диет для индуцирования МС были разработаны с комбинацией продуктов с высоким содержанием углеводов и жиров [94, 102]. Особой разновидностью диет с высокой долей углеводов является диета с высоким содержанием фруктозы. В целом, диеты с высоким содержанием фруктозы имитируют диету человека и, когда они связаны с высоким содержанием жира, способствуют увеличению веса, развитию абдоминального ожирения, гипергликемии и гиперинсулинемии у животных [270]. Фруктоза играет важную роль в развитии МС, а также самого ожирения, поскольку этот углевод приводит не только к ИР, но и к резистентности к лептину, что сопровождается увеличением веса [38, 295]. Исследование метabolизма фруктозы выявило преимущество фруктозной диеты в индукции МС на животных моделях по сравнению с глюкозой или крахмалом. Существует высокая корреляция между хроническим высоким потреблением фруктозы с повышенным потреблением энергии, массой тела, ожирением, гипертриглицеридемией, гиперлипидемией, АГ и снижением чувствительности к инсулину у лабораторных животных, приводящих к МС [162]. Что касается количества потребляемой фруктозы, необходимого для развития МС, то исследование, проведенное Sanchez-Lozada et al. [268] показало, что даже 10% фруктозы в питьевой воде достаточно для развития АГ и гиперлипидемии у крыс Sprague-Dawley и Wistar.

Транспорт и метаболизм фруктозы не требуют инсулина; только несколько тканей, таких как печень, кишечник, почки, жировая ткань и мышцы, могут ее усваивать. У глюкозы и фруктозы схожие метаболические пути, потому что большая часть фруктозы из рациона превращается в глюкозу. В процессе фруктолиза используется большинство тех же ферментов и промежуточных продуктов обмена, что и при гликолизе. Однако, в отличие от глюкозы, которая метаболизируется непосредственно по всему организму, фруктоза метаболизируется преимущественно в печени. Она направлена на восполнение запасов гликогена в печени и синтез триглицеридов [86, 148, 301].

Так как большинство клеток не способны усваивать фруктозу напрямую, то все реакции фруктолиза происходят в цитозоле клеток печени, мышцах, жировой ткани, кишечнике. Существует 2 пути метаболизма фруктозы: гексокиназа в мышечной и жировой ткани фосфорилирует фруктозу с образованием фруктозо-6-фосфата, который затем включается в гликолиз, но, так как большинство ферментов печени, являются глюкокиназами (а не гексокиназами), то они не катализируют фосфорилирование фруктозы, и в отличие от гексокиназного пути, фруктоза метаболизируется в печени фруктозо-1-фосфатным путем [190, 142]. Гексокиназа, с другой стороны, фосфорилирует большинство гексоз, включая глюкозу [86, 320].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что избыточное потребление фруктозы способствует эпидемии СД2 и ожирения и связанных с ними кардиометаболических рисков. Уникальные метаболические свойства фруктозы усиливают глубокие метаболические последствия, такие как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гиперурикемия [129, 148, 187, 247].

Концентрация циркулирующей фруктозы в периферической крови в 500 раз ниже по сравнению с глюкозой. Однако, потребление фруктозы людьми в настоящее время, особенно в развитых странах, чрезмерно из-за потребления искусственно подслащенных напитков и разнообразных продуктов питания. Большой приток фруктозы в печень вызывает накопление ТГ и холестерина из-за

ее липогенных свойств, что впоследствии приводит к снижению чувствительности к инсулину, ИР и непереносимости глюкозы [40, 49].

2.2. Объекты исследования

Для реализации цели нашего исследования были использованы крысы линии Wistar (самцы/самки: интактные/стерилизованные), Wistar Kyoto (самцы), SHR (самцы). Крысы были получены из Центра «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

В первой серии опытов использовали 25 самцов линии Wistar, которые в возрасте 4 недель были разделены на группы: 15 особей получали 20% фруктозную нагрузку в питьевой воде на протяжении 16-ти недель; 10 особей – контрольная группа, получали обычную питьевую воду. Все животные имели свободный доступ к пище и воде/раствору фруктозы. Животные содержались в одинаковых условиях: по 5 крыс в стандартной клетке при температуре в помещении 20-22°C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота.

В следующих исследованиях 56 самцов линии Wistar Kyoto и SHR в возрасте 4 недель были разделены на группы: 14 самцов Wistar Kyoto получали обычную питьевую воду на протяжении 16 недель; 14 Wistar Kyoto получали 20% раствор фруктозы вместо питьевой воды на протяжении 16 недель; 14 самцов линии SHR получали обычную питьевую воду на протяжении 16 недель; 14 самцов SHR получали 20% раствор фруктозы вместо питьевой воды на протяжении 16 недель. На протяжении всего эксперимента все животные имели свободный доступ к пище и воде/раствору фруктозы.

В следующей серии 50 самок крыс линии Wistar в возрасте 4 недель были разделены на следующие группы: 15 самок – получали 20% раствор фруктозу в питьевой воде на протяжении 16 недель; 15 самок получали обычную питьевую воду; 20 самкам в возрасте 8 недель, была выполнена овариогистероэктомия под наркозом раствором Zoletil 100 (Vibrac, Франция) из расчета тилетамин/золазепам - 15 мг/кг веса крысы, с предварительной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета ксилазин - 5 мг/кг веса крысы, и на

протяжении 16 недель они получали 20% фруктозную нагрузку в питьевой воде; 10 самкам из этой группы вводили тестостерон (20мг/кг, внутримышечно, 1 раз в 14 дней), (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия). Животные имели свободный доступ к пище и воде/раствору фруктозы. Крыс содержали в одинаковых условиях: в стандартных клетках при температуре в помещении 20 - 22°C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота.

Для исследования изолированных артерий, проведенного методом миографии, использовали самцов линии Wistar, которые в возрасте 4 недель были случайным образом разделены на четыре группы: 9 крыс получали вместо питьевой воды 20% раствор фруктозы на протяжении 16 недель (fructose diet rats, FrDR16), 9 крыс, получали обычную питьевую воду (контрольная группа, CG16), 9 крыс получали вместо питьевой воды 20% раствор фруктозы на протяжении 32 недель (fructose diet rats, FrDR32), и 9 крыс получали обычную питьевую воду на протяжении 32 недель (контрольная группа, CG32). Крысы имели свободный доступ к стандартному корму и воде/раствору фруктозы. По истечении 16 недель 9 крыс FrDR16 и 9 крыс CG16 были взяты в эксперимент, остальных на протяжении еще 16 недель содержали в таких же условиях. Затем крыс наркотизировали по указанной ранее схеме, вскрывали брюшную полость и вырезали ветви верхней брыжеечной артерии второго порядка длиной 7-8 мм. После этого животных выводили из эксперимента посредством обескровливания (разрез нижней полой вены).

2.3. Предметы исследования

Предметами исследования в нашей работе были:

1. Показатели, характеризующие развитие метаболического синдрома при его индуцировании фруктозной нагрузкой: вес, индекс массы висцерального жира, уровень гликемии при тесте на ИР и ГТТ; уровень АД; липидный профиль: уровень ТГ, ХС-общий, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП; уровень мочевой кислоты.
2. Параметры и механизмы регуляции кровотока в сосудах МЦР и артериях в норме и при индуцировании МС: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда

колебаний перфузии в миогенном диапазоне (Ам), амплитуда колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне (Ан), амплитуда колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне (Аэ). С использованием этих данных рассчитывали эндотелийзависимый компонент сосудистого тонуса (ЭТ), нейрогенный компонент сосудистого тонуса (НТ), миогенный компонент сосудистого тонуса (МТ). Измеряли величину АХ-индуцированной дилатации, величину АХ-индуцированной дилатации на фоне L-NAME, величину НП-индуцированной дилатации, величину нимесулид-индуцированной дилатации.

2.4. Методы исследований, статистическая обработка данных

2.4.1. Биохимические методы исследования: определение уровня гликемии, определение липидного профиля, уровня мочевой кислоты

У животных всех групп четырежды (один раз в месяц), измеряли уровень глюкозы в плазме натощак следующим образом: после 12-ти часового голодания под местной анестезией (крем EMLA; 2.5% лидокаин, 2.5% прилокайн, Швеция) у крысы надрезали скальпелем кончик хвоста и каплю крови помещали на тестовую полоску глюкометра Accu Chek Active (Германия) и считывали результат.

На 16-й неделе исследования проводили тесты на толерантность к глюкозе (ГТТ) и инсулинерезистентность (ИР). ГТТ проводили по следующей схеме: После 12-часового голодания измеряли концентрацию глюкозы в крови вышеуказанным способом. Затем животным внутрибрюшинно вводили 40% раствор глюкозы из расчета 2 г глюкозы/кг массы и через 30, 45, 60, 90, 120 и 240 минут забирали кровь для исследований концентрации глюкозы. По окончании теста животные получали доступ к пище.

Тест на ИР проводили по следующей схеме: После 3-часового голодания измеряли базальную концентрацию глюкозы. Затем внутрибрюшинно вводили инсулин (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Germany) в дозе 0.75 Ед/кг массы. Через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут с момента введения инсулина проводили измерение концентрации глюкозы в крови. По окончании теста животные получали доступ к пище.

После 16 недель эксперимента часть животных декапитировали, производили забор крови для определения липидного профиля плазмы: уровень ТГ, холестерина общего, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП; уровня мочевой кислоты. Аккуратно вырезали эпидидимальный, околопочекный и абдоминально-тазовый жир и рассчитывали относительную массу висцерального жира.

Биохимический анализ был выполнен на анализаторе ARCHITECT c8000 (США).

2.4.2. Методика измерения артериального давления

Измерение АД у бодрствующих крыс выполняли манжеточным методом на хвосте, используя систему неинвазивного измерения кровяного давления у грызунов «Систола» («Нейроботикс», Москва). Предварительно животные проходили адаптацию: ежедневно в течение одной недели крыс помещали в камеру для исследования и измеряли АД. Для получения итогового значения проводили 3 контрольных измерения для каждой крысы и рассчитывали среднюю величину САД и ДАД.

2.4.3. Исследование кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кожи методом лазерной допплеровской флюметрии

К МЦР относят приносящие сосуды - артериолы, терминальные артериолы; обменные сосуды - капилляры, посткапиллярные венулы; отводящие сосуды - посткапиллярные венулы, венулы; артериоло - венулярные анастомозы. Внутренний диаметр сосудов МЦР менее 100 мкм.

Метод ЛДФ позволяет неинвазивно оценить кровоток в участке микрососудистой сети, т.е. кровоток в совокупности микрососудов в зоне измерения. Этот метод предусматривает зондирование ткани лазерным излучением в объеме зондируемой ткани около 1 мм³, т.е., в зондируемой области оказываются сосуды МЦР: артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Амплитуда отраженного сигнала при ЛДФ формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, двигающихся с разной линейной скоростью по всем

сосудам МЦР. На выходе прибора формируется итог флюметрии – сигнал, амплитуда которого пропорциональна количеству и скорости движения эритроцитов в зондируемой области. Обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала допплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов.

Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разной скоростью и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венулах и артериоло–венулярных анастомозах. Поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний допплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. В результате такого усреднения оценивается изменение потока эритроцитов. Для этого проводится обработка отраженного сигнала электронным путем.

Результат флюметрии представлен выражением:

$$\text{ПМ} = K \cdot N_{\text{ср}} \cdot V_{\text{ср}}$$

где: ПМ – показатель микроциркуляции (амплитуда сигнала в вольтах), К – коэффициент пропорциональности ($K = 1$), $N_{\text{ср}}$ – количество эритроцитов, $V_{\text{ср}}$ – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме.

Преимущество ЛДФ заключается в том, что это неинвазивный метод позволяет оценить перфузию сосудов МЦР и механизмы регуляции микрогемодинамики. Поскольку эндотелиальная дисфункция проявляется как на ранних, так и на поздних этапах ремоделирования сосудов, то неинвазивные методы, в нашем случае – ЛДФ, позволяющие судить о функциональном состоянии эндотелия, информативны и клинически значимы для выявления пациентов с повышенным риском ССЗ [9, 12, 15, 126]. В таблице 2 представлены частотные диапазоны колебаний кожного кровотока.

Таблица 2. Основные частотные диапазоны колебаний кожного кровотока [12, 133, 185].

Физиологическая природа колебаний	Границы (Гц)
Эндотелиальная NO – зависимая активность	0.0095 – 0.02
Нейрогенная симпатическая адренергическая активность	0.021 – 0.046
Миогенная активность	0.047 – 0.145
Респираторный ритм	0.2 – 0.4
Кардиоритм	0.8 – 1.6

Метод ЛДФ позволяет оценивать также компоненты микрососудистого тонуса на основе величин амплитуд колебаний микрокровотока, которые обусловлены интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда, а значит, и диаметром просвета сосудов. В нашем исследовании оценку кровотока в МЦР кожи проводили в конце 16-й недели с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Датчик анализатора помещали на предварительно выбритую кожу спины наркотизированного животного (крыс наркотизировали раствором Zoletil 100 (Vibrac, Франция) из расчета тильтетамин/золазепам - 15 мг/кг веса крысы, с предварительной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета ксилазин - 5 мг/кг веса крысы).

ЛДФ регистрировали в четыре этапа, каждый продолжительностью по 8 минут: в исходном состоянии, после 2-х минутного ионофореза ацетилхолина (АХ, 1%, (Sigma-Aldrich, США)), после 2-х минутного введения нитропруссида натрия (НП, 1%, (ICN Biomedicals, США)), после 2-х минутного введения раствора нимесулида (Нимесулид, 0,2%, (ООО «ЮжФарм», Россия)). Нимесулид предварительно растворяли в этаноле и добавляли необходимое количество в

физиологический раствор для получения необходимой концентрации. Области введения АХ, НП и нимесулида были разделены и не перекрывались.

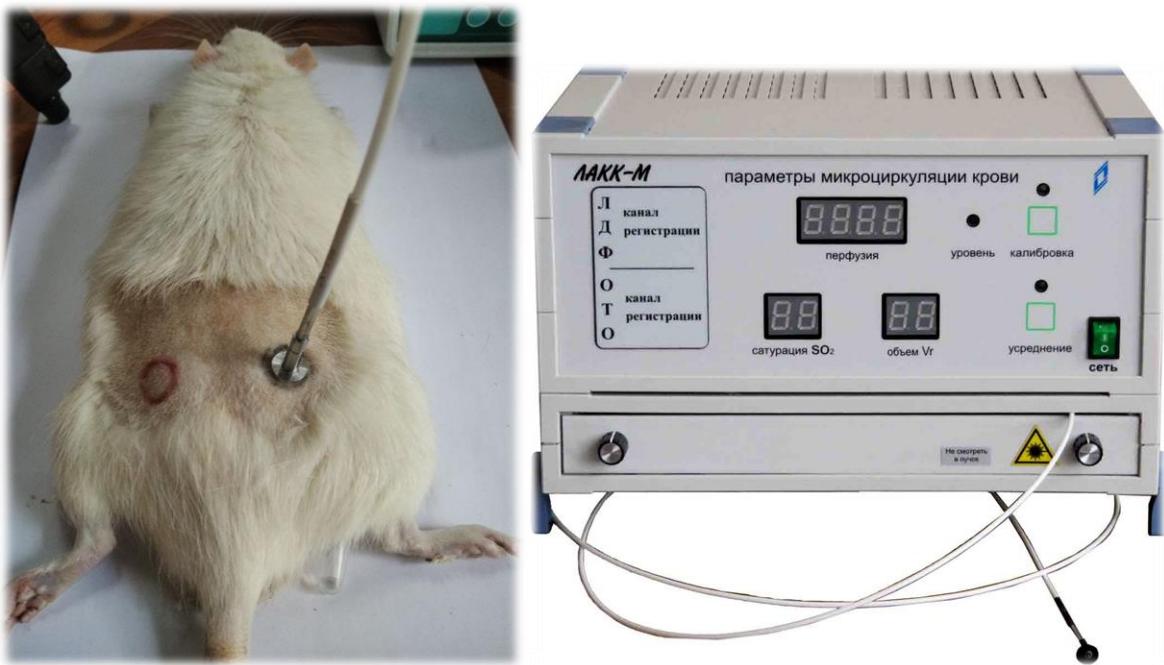


Рисунок 1. Регистрация кровотока в коже спины крысы методом ЛДФ с использованием прибора «ЛАКК-М»

В результате исследования были зарегистрированы: ПМ, Аэ, Ан, Ам и среднее квадратическое отклонение (σ). В последующем рассчитывали эндотелиальный (ЭТ), нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) компоненты сосудистого тонуса, которые характеризуют активные механизмы контроля микрогемодинамики.

Расчёт компонентов микрососудистого тонуса проводили по формуле:

$$\text{Эндотелиальный тонус (ЭТ)} = \frac{\sigma \times P (\text{ср})}{A_{\text{э}} \times M}, \text{ где}$$

σ - среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; Р (ср) - среднее артериальное давление; Аэ - наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; М - среднее значение показателя микроциркуляции.

Нейрогенный тонус (НТ) и миогенный тонус (МТ) рассчитывали по аналогичной формуле, используя вместо Аэ Ан и Ам, соответственно.

2.4.4. Ионофоретическая проба с ацетилхолином

Данная проба является одним из основных методов оценки эндотелиальной дисфункции при различных патологических состояниях: СД2, эссенциальная артериальная гипертензия, гиперхолестеролемия, атеросклероз. Она основана на сравнении сосудистых реакций в ответ на введение специфических агентов, вызывающих эндотелий зависимую вазодилатацию. АХ стимулирует локальное высвобождение эндотелием вазодилататоров. АХ- вызванная вазодилатация обусловлена преимущественно выделением NO [12, 152].

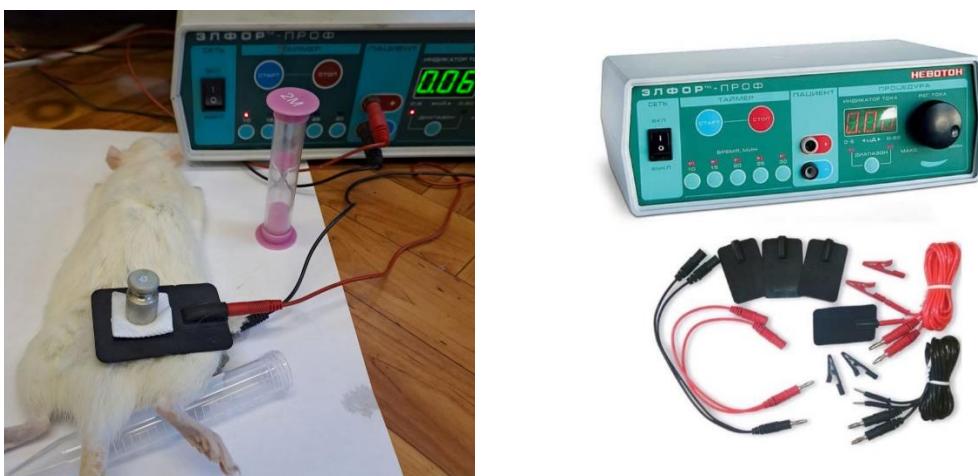


Рисунок 2. Процедура ионофореза на крысе. Прибор для ионофореза и гальванизации «ЭЛФОР ПРОФ»

В нашем исследовании марлевые салфетки размером 1x1 см смачивали 1% раствором АХ и накладывали на выбритую кожу спины животного. Чтобы избежать контакта электрода с кожей крысы, свободные от салфетки области закрывали плотной бумагой. На брюшной стороне у крысы помещали марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором. Поверх салфеток размещали электроды, учитывая заряд используемого вещества. Сила используемого для ионофореза тока составляла 0.06 мА. По истечении 2-х минутного ионофореза, на область где была расположена салфетка с АХ, устанавливали датчик лазерного анализатора микроциркуляции крови и производили регистрацию перфузии ткани в течение 8-ми минут.

2.4.5. Ионофоретическая проба с нитропруссидом натрия

Эндотелийнезависимую вазодилатацию оценивали методом введения нитропруссида натрия, являющегося донором NO, который непосредственно вызывает расслабление ГМК сосудов и вазодилатацию. Марлевые салфетки размером 1x1 см смачивали 1% раствором НП и накладывали на выбритую кожу спины животного. Чтобы избежать контакта электрода с кожей крысы, свободные от салфетки области закрывали плотной бумагой. На брюшной стороне у крысы помещали марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором. Поверх салфеток размещали электроды, учитывая заряд используемого вещества. Сила используемого для ионофореза тока составляла 0.06 мА. По истечении 2-х минутного ионофореза, на область где была расположена салфетка с НП, устанавливали датчик лазерного анализатора микроциркуляции крови и производили регистрацию перфузии ткани в течение 8-ми минут.

2.4.6. Ионофоретическая проба с нимесулидом

Пробу с нимесулидом использовали для анализа активности циклооксигеназы - 2 (ЦОГ-2). Марлевые салфетки размером 1x1 см смачивали 0,2% раствором нимесулида (предварительно нимесулид растворяли в этаноле, затем концентрат разбавляли водой) и накладывали на выбритую кожу спины животного. Чтобы избежать контакта электрода с кожей крысы, свободные от салфетки области закрывали плотной бумагой. На брюшной стороне у крысы помещали марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором. Поверх салфеток размещали электроды, учитывая заряд используемого вещества. Сила используемого для ионофореза тока составляла 0.06 мА. По истечении 2-х минутного ионофореза, на область где была расположена салфетка с нимесулидом, устанавливали датчик лазерного анализатора микроциркуляции крови и производили регистрацию перфузии ткани в течении 8-ми минут. Делали перерыв 10 минут и еще раз на протяжении 8 минут регистрировали ЛДФ-граммму.

2.4.7. Исследование реактивности артерий брыжейки *in vivo*

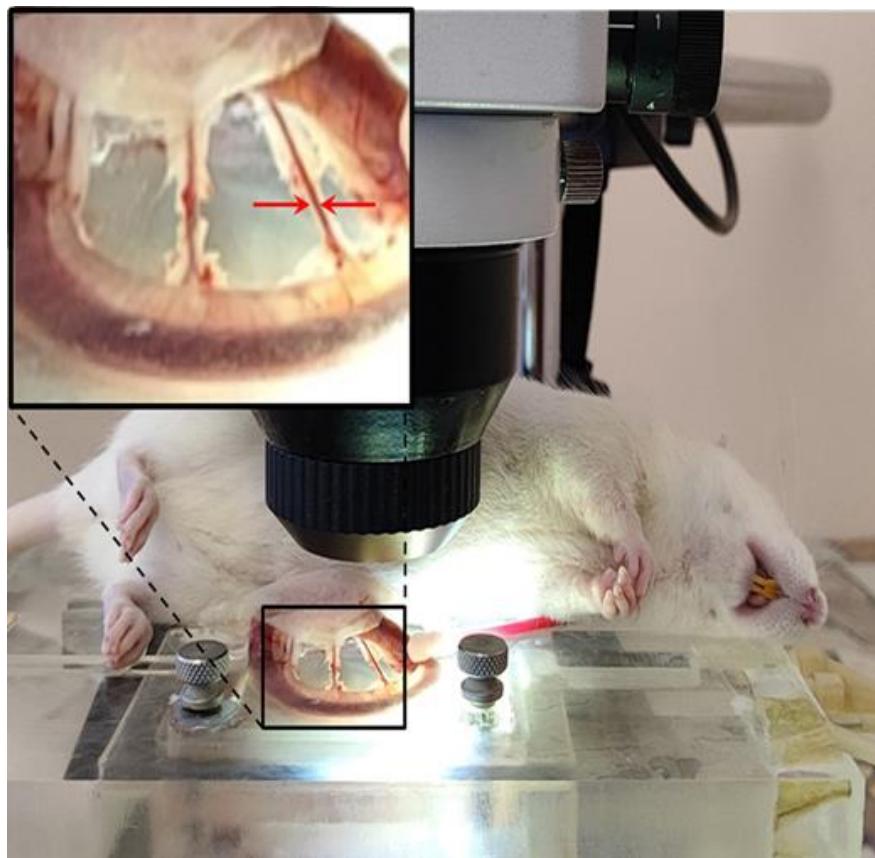


Рисунок 3. Установка для исследования реактивности артерий брыжейки

На следующем этапе исследования оценивали реактивность брыжеечных артерий крыс *in vivo*. Исследование проводили на установке, включающей: подогреваемый столик, специальную подогреваемую камеру, микроскоп (МСП-2, ЛОМО, Россия) и видеокамеру (Basler, Germany). Обработку результатов проводили в программе MultiMedia Catalog (MMC, Россия). Крыс наркотизировали раствором Zoletil 100 (Vibrac, Франция) из расчета тильтетамин/золазепам - 15 мг/кг веса крысы, с предварительной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета ксилазин - 5 мг/кг веса крысы. У наркотизированной крысы через разрез брюшной стенки выводили петлю тонкой кишки, расправляли и помещали ее в канавку термостатируемой камеры с протекающим физиологическим солевым раствором (PSS) следующего состава (ммоль/л): NaCl – 120.4; KCl – 5.9; CaCl₂ – 2.5; MgCl₂ – 1.2; NaH₂PO₄ – 1.2; NaHCO₃ – 15.5; глюкоза – 5.5. PSS сатурировали газовой смесью, состоящей

из 95 % O₂ и 5 % CO₂. Температуру в камере поддерживали на уровне +37±0,1° С. Исходный диаметр артерий, выбранных для исследования, составлял 160-330 мкм (второй/третий порядок ветвления от верхней брыжеечной артерии).

В процессе исследования оценивали исходный диаметр артерий, затем осуществляли предконтрактирование посредством введения в омывающий раствор фенилэфрина (ФЭ, 1×10^{-6} М, (Sigma-Aldrich, США)). К концу второй минуты воздействия ФЭ приводил к максимальной вазоконстрикции, вновь оценивали диаметр артерий и затем в камеру добавляли АХ (1×10^{-6} М) или НП (1×10^{-6} М) и вновь проводили измерение диаметра сосудов. В последующем, в разных опытах, в PSS вводили различные блокаторы и антагонисты: L-NAME - неселективный ингибитор NO-синтаз (1×10^{-4} М, (Sigma-Aldrich, США)) [161] или TRAM-34 - специфический блокатор IK(Ca), (1×10^{-5} М (Merck, США)) или ODQ - селективный ингибитор NO-чувствительной гуанилатциклазы (1×10^{-5} М, (Sigma-Aldrich, США)), или нимесулид - ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (1×10^{-6} М, (ООО «ЮжФарм», Россия)). Через 15 минут добавляли ФЭ и на фоне максимальной вазоконстрикции вводили АХ, с повторным измерением диаметра сосудов. Амплитуду дилатации на АХ и НП выражали в % от амплитуды констрикции сосуда на ФЭ.

2.4.8. Исследование реактивности артерий крыс методом миографии

Животных наркотизировали: раствор Zoletil 100 (Vibrac, Франция) из расчета тильтетамин/золазепам - 15 мг/кг веса крысы, с предварительной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета ксилазин - 5 мг/кг веса крысы. Вскрывали брюшную полость и вырезали ветви второго порядка верхней брыжеечной артерии длиной 7-8 мм. Сосуды промывали в холодном физиологическом солевом растворе (PSS), помещали в ледяной PSS и хранили до исследования на льду в холодильнике. После этого животных выводили из эксперимента посредством обескровливания (разрез нижней полой вены).

Перед исследованием у сосудов удаляли периваскулярный жир и окружающую соединительную ткань и разрезали на кольца длиной 2 мм. Кольца артерий помещали в камеру миографа, аккуратно надевая их на металлические штифты толщиной 70 мкм (один из них представлял собой продолжение штока датчика силы FORT-10 (WPI, USA), второй был прикреплен к микроманипулятору). Через камеру миографа объемом 10 мл постоянно со скоростью 2 мл/мин протекал PSS следующего состава: 120.4 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 1.2 mM NaH₂PO₄, 15.5 mM NaHCO₃, 5.5 mM глюкозы и 10 г/л очищенного бычьего сывороточного альбумина. Все соли химически чистые, производства "Химпром" (Россия), альбумин приобретен у Sigma-Aldrich (Germany). Раствор барботировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂. Температуру раствора поддерживали на уровне 37±0.1°C, pH 7.40±0.02.

После помещения в камеру миографа кольца артерий уравновешивали в течение 30 минут. Затем сегменты сосудов проверяли на жизнеспособность посредством воздействия раствором с высокой концентрацией K⁺ (80 mM NaCl в PSS заменили эквивалентным количеством KCl) в течение 2 минут. После этого гиперкалиевый раствор удаляли и на 30 мин включали непрерывный поток PSS. Сократительные реакции на ФЭ исследовали кумулятивным способом путем увеличения концентрации агониста. Концентрацию ФЭ увеличивали после стабилизации реакции на предыдущую концентрацию. Релаксацию на АХ исследовали на сосудах, предсокращенных ФЭ, кумулятивным способом путем поэтапного увеличения концентрации АХ в полулогарифмическом интервале после стабилизации реакции на предыдущую концентрацию. При исследовании релаксации артерий ФЭ применяли в концентрациях, вызывающих сокращение амплитудой 50% от сокращения, вызванного раствором с 80 mM KCl (определенны в предварительных экспериментах для артерий каждой группы крыс).

Сигнал от датчика подавали на вход усилителя INA333 (Texas Instruments Incorporated), далее — в сигма-дельта АЦП, встроенный в микроконтроллер

STM32F373 (STMicroelectronics). Затем данные с частотой 50 Гц поступали на USB-порт компьютера. Данные обрабатывали программой регистрации, разработанной Институтом экспериментальной медицины, которая обеспечивала непрерывную запись информации с датчика на протяжении всего эксперимента.

В работе использовали следующие реагенты: фенилэфрин (ФЭ, Phenylephrine hydrochloride, 1×10^{-10} - 1×10^{-4} М); ацетилхолин (АХ, Acetylcholine chloride, 1×10^{-10} - 1×10^{-5} М; индометацин (Indomethacin, 1×10^{-5} М); L-NAME ($\text{N}^{\omega}\text{-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride}$, 1×10^{-4} М); TRAM-34, 5×10^{-6} М. Все вышеуказанные вещества производства Sigma-Aldrich, Germany. Применяли также деквалиний (Dequalinium chloride, 3×10^{-5} М, Rottendorf Pharma GmbH, Германия). Реагенты растворяли в дистилированной воде, делая концентрированные растворы. Аликовты хранили при температуре -20°C и добавляли в PSS непосредственно перед каждым экспериментом. Деквалиний растворяли в DMSO (Servicebio), индометацин - в этаноле и перед экспериментом добавляли необходимое количество концентрата в PSS. DMSO в разведении 1:1000 и этанол в разведении 1:2000 не вызывали значимых изменений параметров сократительной активности артерий.

2.4.9. Статистическая обработка результатов

При статистической обработке результатов использовали программу Statistica v.12. Для определения нормальности распределения использовали метод Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух выборок с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ И ПАРАМЕТРЫ КРОВОТОКА В СОСУДАХ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА САМЦОВ КРЫС WISTAR

3.1. Результаты исследований самцов крыс, получавших фруктозу на протяжении 16 недель

3.1.1. Физиологические и биохимические показатели

Как уже было подробно описано в гл. 2, 25 самцов линии Wistar в возрасте 4 недель были разделены на группы: 15 особей получали 20% фруктозную нагрузку в питьевой воде на протяжении 16-ти недель и 10 особей – контрольная группа, получали питьевую воду.

В таблице 3 представлены полученные в ходе исследования основные биохимические и физиологические показатели, характеризующие крыс FrDR и крыс контрольной группы. Практически по всем показателям в группах были выявлены достоверные различия. Уровень гликемии у крыс FrDR был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у контрольных животных. У крыс, получавших фруктозу, было достоверно повышенено САД и ДАД. Наиболее выраженные изменения наблюдались в липидном спектре: уровень ТГ у крыс FrDR был в 2 раза выше по сравнению с контрольными животными, ХС-ЛПНП – выше в 2.5 раза. Несколько неожиданными оказались результаты сравнения массы крыс FrDR и крыс контрольной группы: крысы FrDR имели меньшую массу по сравнению с контрольными.

Таблица 3. Физиологические и биохимические показатели крыс

Показатель	FrDR	Контроль
Масса, г	398±13	413±14
ИМВЖ, мг/г	26.3±2.7*	17±1.1
Глюкоза, тест на ИР, ммоль/л	7.6±0.4*	5.6±0.5
Глюкоза, ГТТ, ммоль/л	7.0±0.4*	5.6±0.1
ТГ, ммоль/л	1.2±0.2*	0.6±0.2
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.6±0.1	0.4±0.1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1.03±0.1**	0.4±0.1
ХС, ммоль/л	1.5±0.1	1.3±0.1
Мочевая кислота, мкмоль/л	92.2±4.6*	68±4.1
САД мм рт.ст.	151±7*	123±4
ДАД мм рт.ст.	94±6*	77±5

Примечание. Глюкоза, тест на ИР - финальный уровень глюкозы в крови при тесте на инсулинерезистентность. Глюкоза, ГТТ- финальный уровень глюкозы в крови при тесте на толерантность к глюкозе. ТГ - триглицериды, ХС - ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС - ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМВЖ - индекс массы висцерального жира, САД - систолическое и ДАД - диастолическое артериальное давление. Контроль - крысы контрольной группы, FrDR - группа крыс, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.001$.

3.1.2. Констрикторные и дилататорные реакции брыжеечных артерий

Учитывая важность артерий резистивного типа в создании и поддержании АД, нами было проведено *in vivo* исследование реактивности брыжеечных артерий, играющих важную роль в формировании общего сосудистого сопротивления [143]. На первом этапе мы оценили сократительные реакции брыжеечных артерий на ФЭ. Было установлено, что амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений брыжеечных артерий крыс FrDR была достоверно

больше и составляла $117.1 \pm 5.6\%$ от амплитуды сокращений артерий крыс контрольной группы, принятой за 100%.

Затем мы исследовали способность артерий к дилатации. АХ является известным активатором эндотелия и широко используется при исследовании механизмов эндотелий зависимой сосудистой релаксации [96]. Величины дилататорных реакций артерий обеих групп крыс на АХ были значительными и составляли от 49 до 67% от величины ФЭ - индуцированного сокращения. Предварительное введение в раствор L-NAME резко ослабляло АХ-индуцированную дилатацию артерий всех групп животных. Данные этой серии опытов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Амплитуда дилатации брыжеечных артерий крыс на вазоактивные вещества

Вещество	FrDR	Контроль
АХ	$47.3 \pm 4.2^*$	64.2 ± 5.5
АХ + L-NAME	$13.2 \pm 1.9^*$	21.3 ± 2.3
НП	$61.4 \pm 4.4^*$	78.6 ± 5.2
НП + ODQ	$14.2 \pm 1.3^*$	21.4 ± 1.4
Нимесулид	5.6 ± 1.2	4.4 ± 1.1

Примечание. Амплитуда дилатации выражена в % от величины ФЭ-индуцированного сокращения. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия, ODQ - ингибитор растворимой гуанилатциклазы. Экспериментальные группы: Контроль - крысы контрольной группы, FrDR - крысы, получавшие 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$.

Поскольку сократительная и дилататорная реакции артерий на вазоактивные вещества определяются степенью активации сократительных белков ГМК, в следующей серии опытов мы использовали НП, который является экзогенным донором NO и его концентрация в растворе не зависит от состояния эндотелия. Амплитуда дилатации артерий, вызванная НП, была достоверно больше по сравнению с АХ-индуцируемой дилатацией в обеих группах крыс.

Сравнение величин дилатации артерий крыс FrDR и крыс контрольной группы показало достоверное уменьшение дилатации, вызванной НП у крыс FrDR.

Для исследования возможных нарушений сигнальной цепочки, активируемой NO в ГМК, нами были проведены эксперименты с ингибирированием NO-зависимой растворимой гуанилаткиназы в ГМК - ODQ. Действие ODQ приводило к уменьшению НП-индуцируемой дилатации в обеих группах крыс, при этом снижение амплитуды дилатации в артериях крыс контрольной группы составило 60%, а в артериях крыс FrDR – 46%.

Нимесулид в обеих группах животных приводил к небольшой дилатации предконтрактированных ФЭ артерий.

3.1.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи крыс

Поскольку важнейшим показателем, характеризующим состояние ткани, является объем протекающей по ней крови, мы провели исследование микрокровотока в сосудистой сети кожи крыс методом ЛДФ. На рисунке 4 представлена оригинальная запись ЛДФ-граммы и амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока, зарегистрированные в конце 16-й недели исследования у самца контрольной группы линии Wistar, а на рисунке 5 - у самца группы FrDR. Принципиальные различия были выявлены в величинах ПМ и амплитуде колебаний микрокровотока в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. У всех крыс FrDR эти показатели были меньше по сравнению с крысами контрольной группы.

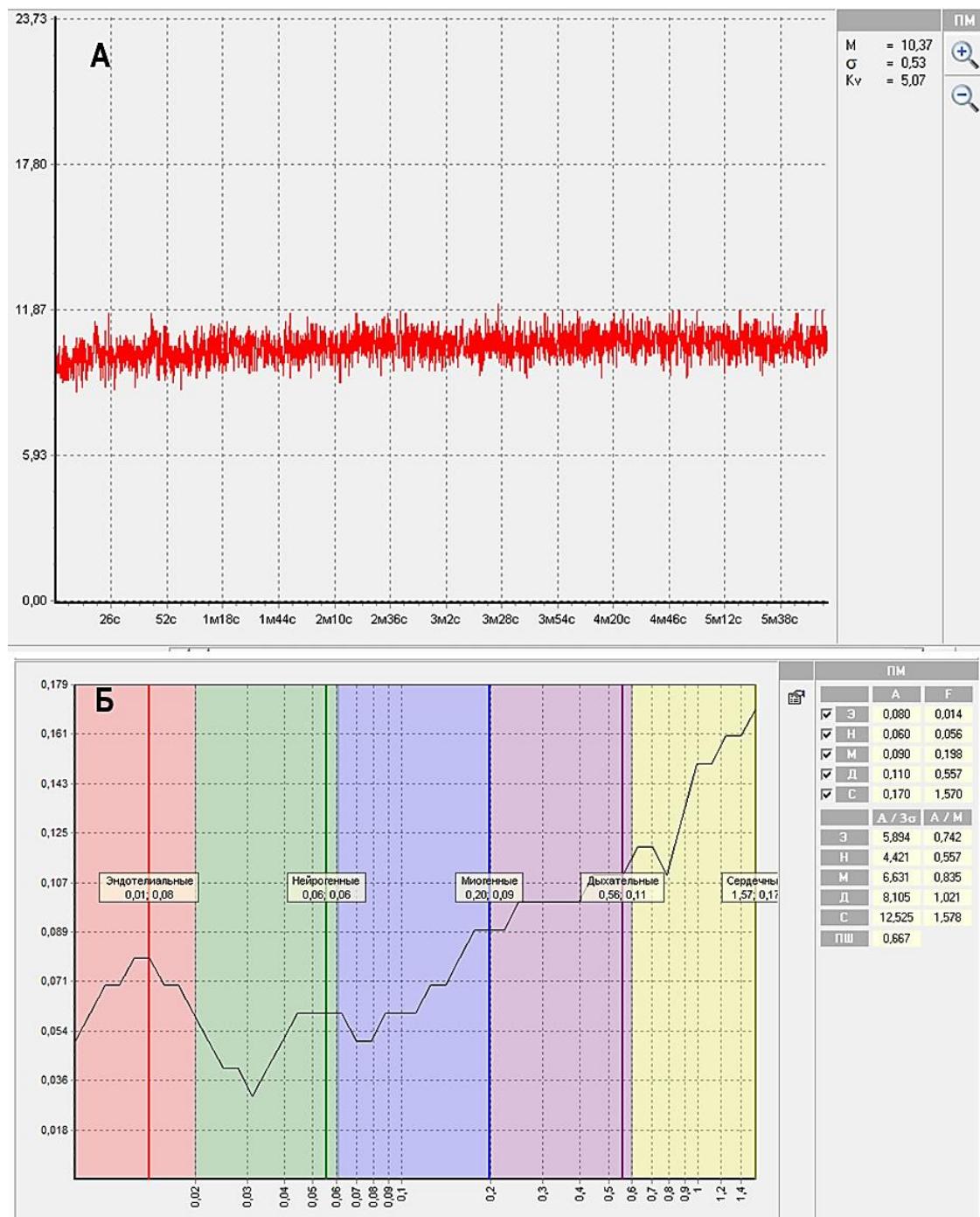


Рисунок 4. ЛДФ-грамма кожи самца контрольной группы: А - запись колебаний показателя микроциркуляции, М - показатель микроциркуляции, б - среднее квадратическое отклонение, Kv - коэффициент вариации. Б - амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в коже.

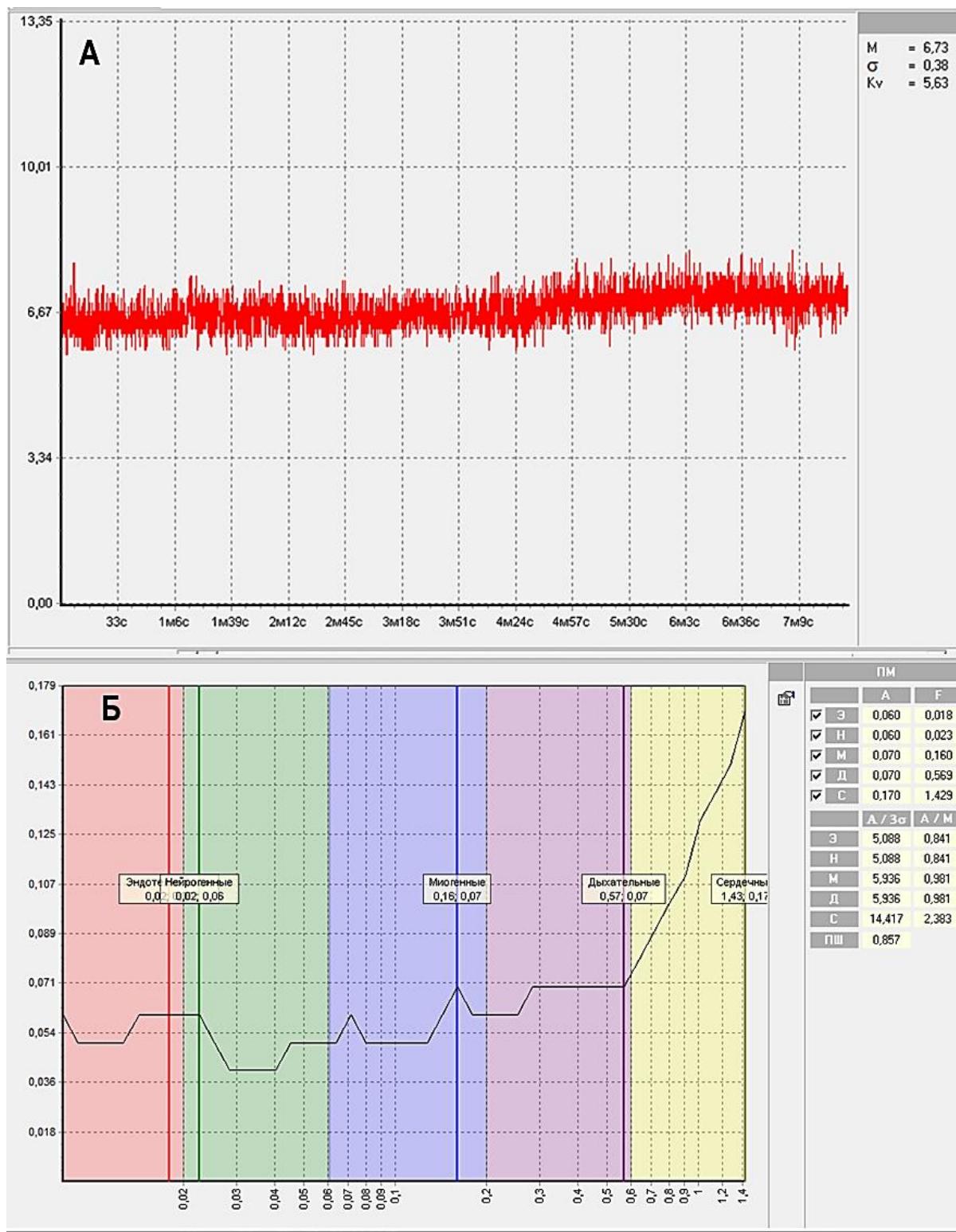


Рисунок 5. ЛДФ-грамма кожи самца группы FrDR: А - запись колебаний показателя микроциркуляции, М - показатель микроциркуляции, б - среднее квадратическое отклонение, Kv – коэффициент вариации. Б - амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в коже.

В таблице 5 представлены обобщенные данные, полученные при изучении изменений кровотока в микроциркуляторном русле кожи спины крыс. Исходный

ПМ у крыс FrDR был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем крыс контрольной группы. Ионофорез АХ и НП сопровождался выраженным увеличением кожного кровотока, при этом максимальный прирост ПМ был зарегистрирован у крыс контрольной группы. Воздействие на кожу крыс нимесулида также сопровождалось изменениями кожного кровотока у крыс FrDR, но эти изменения были намного меньшими по сравнению с эффектами АХ и НП.

Таблица 5. Показатель микроциркуляции в коже крыс после ионофореза вазоактивных веществ

Показатель микроциркуляции, п.е.	FrDR	Контроль
Исходный	7.0±0.3*	7.9±0.3
После ионофореза АХ	9.8±0.4*	12.1±0.5
После ионофореза НП	10.1±0.4*	11.6±0.4
После ионофореза нимесулида	7.6±0.3	7.8±0.4

Примечание. АХ - ацетилхолин. НП - нитропруссид натрия. Контроль - контрольная группа крыс, FrDR - группа крыс, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$.

В процессе обработки данных ЛДФ были рассчитаны значения эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса сосудов МЦР кожи крыс (таблица 6). Анализ показал, что у крыс FrDR ЭТ, НТ и МТ были достоверно большими по сравнению с животными контрольной группы.

Таблица 6. Компоненты сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле кожи крыс

Компоненты сосудистого тонуса	FrDR	Контроль
ЭТ (y.e.)	97.1±4.7*	84.2±5.4
НТ (y.e.)	84.3±5.2*	73.4±4.5
МТ (y.e.)	81.6±3.1*	67.4±3.7

Примечание. ЭТ - эндотелийзависимый тонус, НТ - нейрогенный тонус, МТ - миогенный тонус. Величины сосудистого тонуса представлены в условных единицах - у.е. Контроль - контрольная группа крыс, FrDR - группа крыс, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее \pm стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$.

3.2. Результаты исследования артерий самцов крыс, получавших фруктозу на протяжении 32 недель

Поскольку потребление крысами фруктозы на протяжении 16 недель не приводило к достоверному увеличению массы животных (таблица 3) было принято решение увеличить продолжительность содержания крыс на фруктозной диете до 32 недель. Одновременно, для сравнения, была сформирована группа крыс с содержанием на фруктозной диете на протяжении 16 недель. В этом разделе представлены данные исследования животных обеих групп.

3.2.1. Физиологические и биохимические показатели крыс

Потребление фруктозы на протяжении 16 недель так же, как и в предыдущей серии, не привело к увеличению массы крыс FrDR по сравнению с животными контрольной группы. При этом крысы FrDR16 имели большую относительную массу висцерального жира. Увеличение продолжительности фруктозной диеты до 32 недель сопровождалось достоверным повышением массы у крыс FrDR по отношению к контрольной группе и значительным увеличением относительной массы висцерального жира (таблица 7). Потребление фруктозы на протяжении 16 и 32 недель приводило к значительному повышению САД и ДАД по сравнению с крысами контрольных групп, при этом у крыс FrDR32 САД было достоверно ниже по сравнению с крысами FrDR16.

Таблица 7. Физиологические и биохимические показатели у крыс разных групп

Показатель	FrDR16	Контроль16	FrDR32	Контроль32
Масса, г	398±18	413±21	517±25***&&	463±26
ИМВЖ, мг/г	25.9±2*	18.9±1	47.8±2***&&	28.1±2
Мочевая кислота, мкмоль/л	96.2±6.5*	60.3±4.2	106.3±7.7***&&	65.7±4.4
ТГ, ммоль/л	1.2±0.2*	0.6±0.2	1.4±0.2*&	1.0±0.1
ХС, ммоль/л	1.6±0.1*	1.3±0.2	1.9±0.2*&	1.6±0.1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.6±0.1*	0.4±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0.6±0.1*	0.8±0.1	0.5±0.1*	0.8±0.1
АД сист. мм рт.ст.	156±6**	124±6	144±5***&	117±4
АД диаст. мм рт.ст.	107±6**	77±5	102±6**	82±6

Примечание. Физиологические и биохимические показатели крыс, получавших фруктозу на протяжении 16 (FrDR 16) и 32 (FrDR 32) недель и крыс соответствующих контрольных групп: ИМВЖ - индекс массы висцерального жира, ТГ - триглицериды, ХС - общий холестерин, ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, АД - артериальное давление. Различия достоверны между показателями крыс FrDR и крыс соответствующих контрольных групп: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$. Различия достоверны между показателями крыс FrDR 16 и FrDR 32: & - $p < 0.05$; && - $p < 0.01$.

Анализ крови крыс показал более высокие уровни ТГ и ХС у крыс FrDR16 и 32 по сравнению с крысами контрольных групп. Потребление фруктозы привело к достоверному возрастанию концентрации глюкозы в крови. У крыс FrDR32 наблюдался более высокий исходный уровень гликемии, а также повышенный уровень глюкозы при проведении ГТТ и теста на ИР. Данные представлены на рисунке 6. Также у групп FrDR16 и FrDR32 отмечена гиперурикемия по сравнению с контрольными животными.

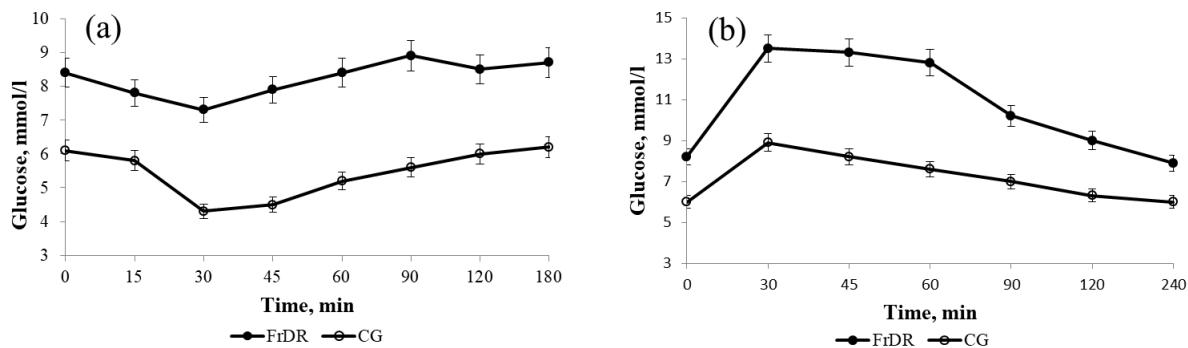


Рисунок 6. Результаты тестов на инсулиноврезистентность (а) и на толерантность к глюкозе (б). FrDR - группа крыс, получавших фруктозу на протяжении 32 недель, CG - соответствующая контрольная группа.

3.2.2. Реакции брыжеечных артерий на применение вазоактивных веществ

При исследовании сократительной функции брыжеечных артерий в предварительных экспериментах применяли индометацин (1×10^{-5} М). Индометацин незначительно смешал кривую зависимости амплитуды релаксации предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий крыс контрольных и обеих групп FrDR от концентрации AX, эти изменения оказались недостоверными. Поэтому во всех последующих экспериментах с целью гарантированного исключения возможного влияния простагландинов на сократительную функцию артерий в PSS был добавлен индометацин.

Чтобы изучить, влияют ли развивающиеся при потреблении фруктозы метаболические изменения на реактивность артерий при стимуляции α -адренорецепторов было проведено исследование сократительных характеристик интактных и деэндотелизованных брыжеечных артерий крыс всех групп при добавлении в PSS ФЭ. Реакции артерий на ФЭ в низких концентрациях во всех группах не имели достоверных различий, а в концентрациях 1×10^{-7} - 1×10^{-5} М ответы на ФЭ существенно различались. Минимальные сократительные ответы на ФЭ были зарегистрированы в интактных артериях крыс CG16 и CG32, в артериях крыс FrDR амплитуда сокращений была достоверно больше (рисунок 7).

В группах крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 и 32 недель, графики, отражающие зависимость амплитуды сокращений артерий крыс от

концентрации ФЭ были сдвинуты влево по сравнению с контрольными группами. Сравнение амплитуд сокращения интактных артерий крыс FrDR16 и FrDR32 показало, что реакции артерий крыс FrDR16 на ФЭ в концентрациях 1×10^{-7} - 1×10^{-6} М были несколько больше по сравнению с артериями крыс FrDR32, но различия между ними оказались недостоверными. Деэндотелизованные артерии крыс FrDR16 и крыс FrDR32 в ответ на ФЭ в концентрациях 1×10^{-7} - 1×10^{-5} М развивали достоверно большую силу сокращений по сравнению с крысами контрольных групп.

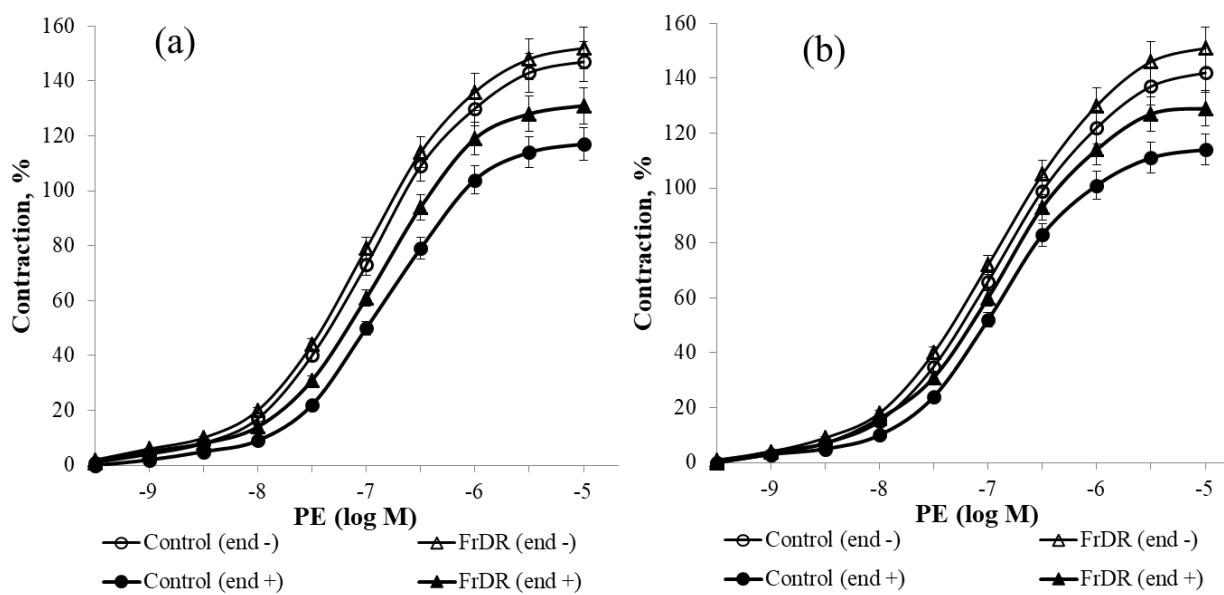


Рисунок 7. Кривые кумулятивная концентрация - реакция на фенилэфрин (PE) интактных (end +) и деэндотелизованных (end -) брыжеечных артерий крыс: а - контрольной группы (Control) и получавших фруктозу в питьевой воде на протяжении 16 недель (FrDR), б - контрольной группы (Control) и получавших фруктозу в питьевой воде на протяжении 32 недель (FrDR). Все эксперименты проводились в присутствии индометацина (1×10^{-5} М). Данные представлены в % от амплитуды сокращения в растворе, содержащем 80 мМ KCl и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных между группами Control (end +) и Control (end -), а также FrDR (end +) FrDR (end -) достоверны в диапазоне концентраций PE 1×10^{-7} - 1×10^{-5} М: $p < 0.05$.

На следующем этапе исследовали релаксацию предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий при добавлении в раствор АХ. Данные, полученные в этой серии опытов, представлены на рисунке 8. Высокие концентрации АХ практически

полностью расслабляли брыжеечные артерии крыс контрольной группы. Максимальная релаксация артерий крыс контрольной группы составляла $96,0 \pm 1,3\%$ от величины ФЭ-индуцированного сокращения, а артерий крыс FrDR16 – $84,0 \pm 4,2\%$. Кривая концентрация - реакция брыжеечных артерий крыс FrDR16 на АХ была существенно сдвинута вправо по сравнению с аналогичной кривой крыс контрольной группы.

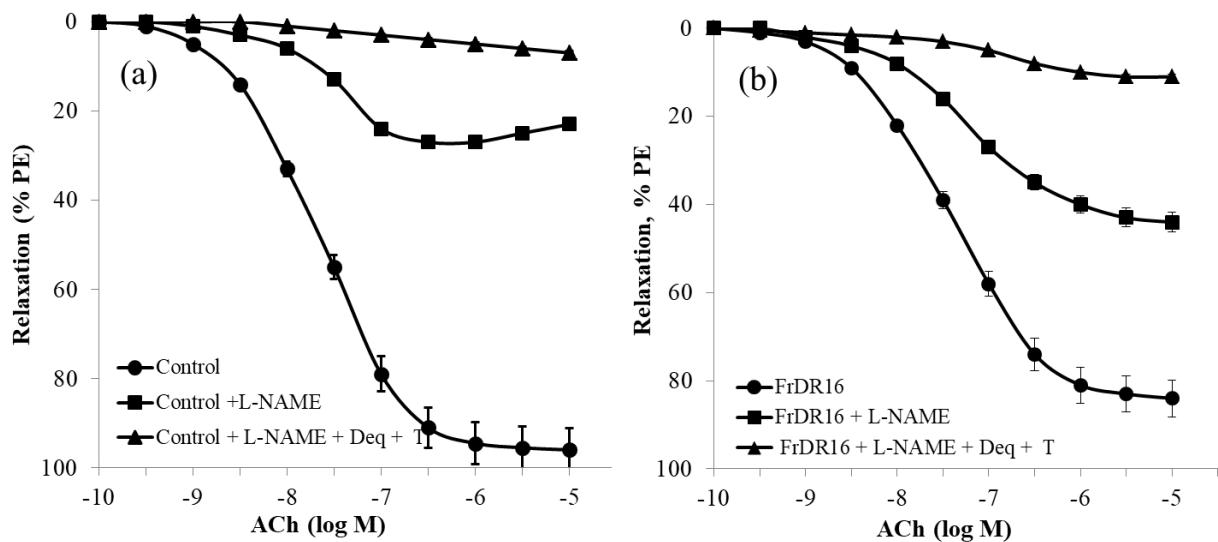


Рисунок 8. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации ацетилхолина (АХ) (Control и FrDR16), при ингибиции синтазы NO (Control + L-NAME, FrDR16+ L-NAME), ингибиции синтазы NO и блокировании Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и промежуточной проводимости (Control + L-NAME + Deq + T, FrDR16 + L-NAME + Deq + T) предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс контрольной группы (а) и крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 недель (б). Данные представлены в % от величины ФЭ-индуцированного сокращения и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных в группах Control и FrDR16, между значениями, полученными в физиологическом растворе, при добавлении L-NAME и добавлении L-NAME + Deq + T достоверны в диапазоне концентраций АХ 1×10^{-8} - 1×10^{-5} М: $p < 0.01$.

Относительный вклад NO и эндотелиальной гиперполяризации (EDH) в вазорелаксацию, индуцированную АХ, оценивали путем последовательного ингибирования NOS и применения комбинации ингибиторов: L-NAME + деквалиний (блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой проводимости

(SKCa + TRAM-34 (блокатор Ca²⁺-чувствительных K⁺-каналов промежуточной проводимости (IKCa). Исследование показало, что добавление в PSS L-NAME сопровождалось значительным уменьшением величины АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий обеих групп во всем диапазоне концентраций АХ. В контрольной группе крыс L-NAME уменьшал релаксацию брыжеечных артерий при применении максимальной концентрации АХ на 73% от амплитуды ФЭ-индуцируемого сокращения, а в группе FrDR16 – на 40%. Различными были реакции артерий крыс разных групп и при применении комбинации L-NAME + деквалиний + TRAM-34. Применение комплекса ингибиторов привело к дополнительному ослаблению АХ-индуцируемой релаксации в контрольной группе крыс на 16%, а в группе FrDR16 – на 33%.

Увеличение продолжительности потребления крысами фруктозы до 32 недель сопровождалось дальнейшими изменениями реактивности брыжеечных артерий. Результаты экспериментов с применением АХ в PSS на фоне L-NAME и комбинации ингибиторов: L-NAME + деквалиний + TRAM-34 представлены на рисунке 9. Применение L-NAME приводило к уменьшению АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс обеих групп. В контрольной группе L-NAME уменьшал релаксацию брыжеечных артерий при применении максимальной концентрации АХ на 41% от амплитуды ФЭ-индуцируемого сокращения, а в группе FrDR32 – на 25%. Применение комплекса ингибиторов: L-NAME + деквалиний + TRAM-34 сопровождалось дополнительным ослаблением АХ-индуцируемой релаксации артерий: в контрольной группе крыс на 33%, а в группе FrDR32 – на 43%.

Эндотелийнезависимую релаксацию брыжеечных артерий крыс исследовали посредством добавления в PSS НП (от 1×10^{-10} до 1×10^{-5} М). Реакции релаксации артерий крыс FrDR16 и FrDR32 на концентрации НП от 1×10^{-7} до 1×10^{-5} М) были достоверно меньшими по сравнению с аналогичными показателями артерий крыс соответствующих контрольных групп (рисунок 10).

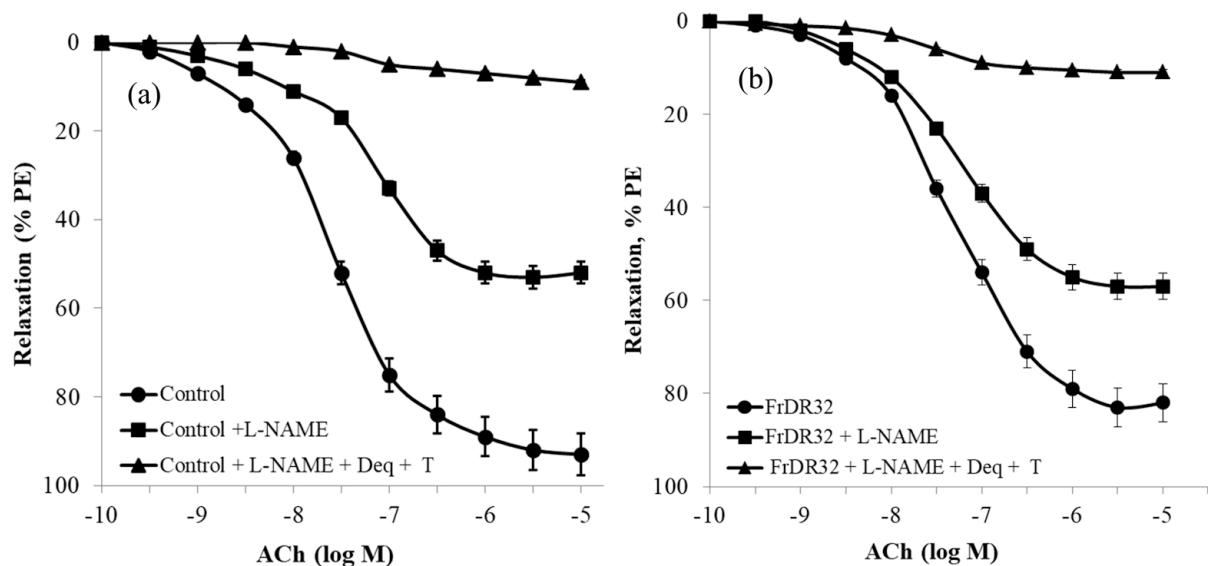


Рисунок 9. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации ацетилхолина (ACh) (Control и FrDR32), при ингибиции синтаз NO (Control + L-NAME, FrDR32+ L-NAME), ингибировании синтаз NO и блокировании Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и промежуточной проводимости (Control + L-NAME + Deq + T, FrDR32 + L-NAME + Deq + T) предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс контрольной группы (а) и крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 32 недель (б). Данные представлены в % от величины ФЭ-индукированного сокращения и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных в группах Control и FrDR32, между значениями, полученными в физиологическом растворе, при добавлении L-NAME и добавлении L-NAME + Deq + T достоверны в диапазоне концентраций ACh 1×10^{-8} - 1×10^{-5} M: $p < 0.01$.

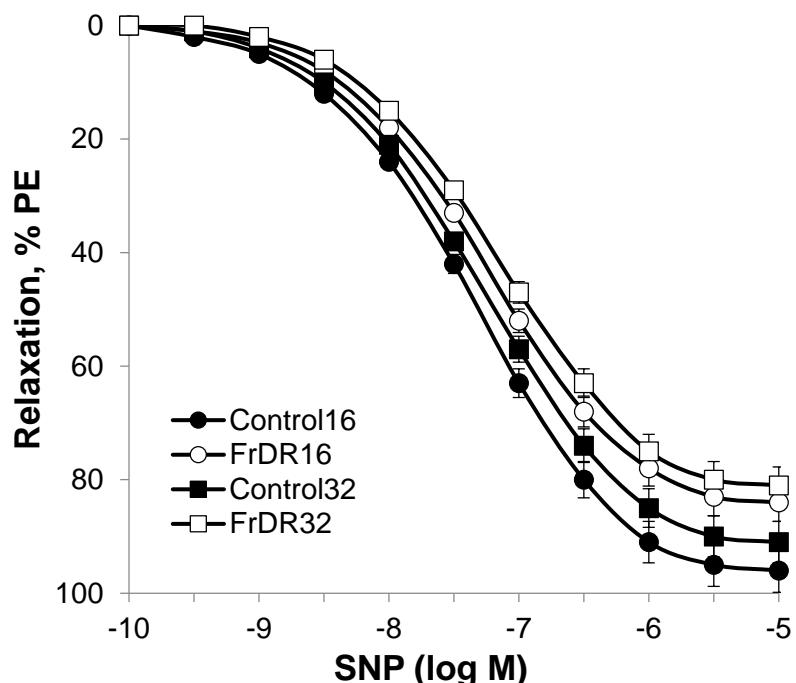


Рисунок 10. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации нитропруссида натрия (SNP) брыжеечных артерий крыс контрольных групп (Control16 и Control32) и групп, получавших фруктозу на протяжении 16 (FrDR16) и 32 недель (FrDR32), предварительно сокращенных фенилэфрином. Данные представлены как средние значения ± ошибка среднего.

3.3. Обсуждение результатов

В основе многих ССЗ лежит эндотелиальная дисфункция, которая значительно увеличивает риск развития АГ, атеросклероза и тромбоза. МС является одним из важнейших факторов риска развития АГ [250]. Основные физиологические механизмы, задействованные в индукции АГ при МС, сложны и до конца не выяснены. Имеются данные, что МС оказывает негативное влияние на эндотелий различных сосудистых регионов, и прежде всего, артерий. В этом отношении брыжечные артерии представляют особый интерес, поскольку кровеносные сосуды брыжейки являются крупнейшим сосудистым руслом и оказывают выраженное влияние на величину системного АД [7, 8, 313].

Результаты первой серии экспериментов с моделированием МС посредством добавления в питьевую воду фруктозы на протяжении 16 недель и последующим исследованием реактивности брыжечных артерий крыс *in vivo*, были достаточно информативны и продемонстрировали развитие эндотелиальной дисфункции и нарушения внутриклеточной сигнализации в ГМК артерий. При этом подобный метод исследования имеет определенные ограничения. В связи с этим, была проведена отдельная серия экспериментов, в которой крысы получали фруктозу на протяжении 32 недель. Целью этой группы экспериментов было получение данных о более глубоких изменениях эндотелиальных и ГМК артерий крыс, что позволило бы раскрыть молекулярные механизмы нарушений взаимодействия эндотелия и ГМК при МС.

Потребление животными фруктозы в течение 32 недель приводило к существенному увеличению массы крыс, выраженному увеличению массы висцерального жира и дальнейшему повышению общего ХС и ТГ. Также у крыс FrDR32 были выявлены повышенный уровень глюкозы в крови и ИР. Таким

образом, примененный нами вариант фруктозной нагрузки привел к развитию у крыс Wistar классических изменений, входящих в ядро МС [49], (таблица 7).

Потребление крысами фруктозы сопровождалось значительным повышением САД и ДАД. Брыжеечные артерии, сочетая в себе свойства проводников, по которым кровь поступает в более мелкие артерии, и свойства резистивных сосудов, вносят важный гемодинамический вклад в регуляцию АД и развитие АГ. Они имеют мощную мышечную оболочку и хорошо развитую периваскулярную иннервацию [68], их диаметр и гидродинамическое сопротивление варьируют в значительной степени в зависимости от активности периваскулярных симпатических нервов [278]. Известно, что важной причиной АГ, часто выявляемой при ожирении и метаболических нарушениях, является выраженная симпатическая активация, провоцируемая различными компонентами МС [186], при этом в ряде работ установлено, что в этих случаях значительный вклад в развитие АГ вносит также уменьшение производства эндотелием вазодилататоров [210]. Анализ литературных данных показывает, что мнения различных авторов о роли эндотелиальных вазодилататоров в развитии АГ при МС и диабете, сильно отличаются [158, 306].

Поскольку в первой и второй серии экспериментов были получены данные о незначительной роли простаноидов в изменении реакций артерий при развитии МС, с целью получения более точной информации и раскрытии роли NO и EDHF в ослаблении стимулирующего влияния α -адренорецепторов на сократительный аппарат ГМК, все исследования изолированных артерий проводили в присутствии индометацина, исключающего производство простаноидов в стенке артерий [250, 330].

Исследование в миографической установке реакций изолированных брыжеечных артерий крыс на ФЭ показало, что амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений интактных артерий крыс FrDR16 и FrDR32 была достоверно выше по сравнению с артериями крыс соответствующих контрольных групп. Зарегистрированное возрастание амплитуды сокращений интактных брыжеечных артерий крыс FrDR на ФЭ могло быть вызвано несколькими причинами: с одной

стороны, усилением реакции ГМК артерий при активации α -адренорецепторов, с другой – дисфункциональным состоянием эндотелия или снижением чувствительности ГМК артерий к эндотелиальным вазодилататорам [316].

Участие эндотелия в модуляции реакций артерий крыс на ФЭ на первом этапе проверяли путем механического удаления эндотелия в артериях. У деэндотелизованных артерий крыс всех групп сократительный ответ на ФЭ был усилен по сравнению с интактными артериями. В наших опытах деэндотелизованные артерии крыс FrDR16 и FrDR32 в ответ на применение ФЭ развивали большую силу сокращений по сравнению с сосудами соответствующих контрольных групп, из чего можно сделать заключение о том, что в ГМК артерий крыс при развитии МС происходят определенные негативные изменения. Подобные различия реакций артерий крыс с МС и контрольных крыс можно объяснить усилением способности ГМК артерий реагировать на стимуляцию α -адренорецепторов, которую, в свою очередь, можно объяснить индуцированной МС экспрессией α -адренорецепторов на мембране ГМК артерий [35, 182].

Результаты экспериментов с деэндотелизацией артерий доказывают, что эндотелий брыжеечных артерий ограничивает сосудосуживающий эффект ФЭ как у здоровых крыс, так и у крыс FrDR, а в естественных условиях ограничивает сосудосуживающий эффект симпатической нервной системы, реализуемый через α -адренорецепторы. Ранее аналогичные данные были получены при исследовании брыжеечных артерий крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [194]. Способность эндотелия модулировать степень сужения артерий, вызванного стимуляцией α -адренорецепторов была продемонстрирована в различных работах [118, 120, 217]. Проводя исследования брыжеечных артериях крыс и изучая механизмы, объясняющие связь активации α -адренорецепторов с повышенным производством NO, авторы пришли к заключению, что сигналы от возбужденных ГМК через щелевые соединения передаются к эндотелиальным клеткам, что приводит к высвобождению ими NO [88, 119]. Эта NO-опосредованная десенсибилизация вазоконстрикции при стимуляции α_1 -адренорецепторов представляет собой физиологическое торможение - защитный механизм для

противодействия эффектам чрезмерной стимуляции катехоламинами ГМК сосудов [35], при этом источником NO является нейрональная NOS, присутствующая в эндотелиальных клетках артерий. Имеются также данные о том, что часть эндотелиоцитов при воздействии α-адренергических агонистов выделяют АТФ и таким образом активируют пуринорецепторы на эндотелии, что приводит к увеличению продукции NO [60, 167].

Несмотря на многочисленные сообщения об эндотелиальной дисфункции, вызванной МС или диабетом, механизмы этого негативного эффекта остаются недостаточно изученными, в частности, данные об относительном вкладе NO и EDHF в релаксацию резистивных артерий, сильно отличаются [194, 219]. Это не удивительно, поскольку в разных работах исследования проводили на разных видах и линиях животных, а также с применением различных способов развития МС или диабета.

В нашей работе с целью изучения роли различных эндотелиальных вазодилататоров в модуляции сократительных реакций артерий на ФЭ, на первом этапе мы исследовали роль NO. Мы протестировали действие блокатора NOS - L-NAME, который приводил к существенному уменьшению амплитуды АХ-индуцируемой релаксации артерий. Эти данные указывают на то, что NO является важным модулятором ФЭ-индуцированного сокращения брыжеечных артерий крыс. Максимальное различие между графиками, отражающими зависимость амплитуды релаксации артерий от концентрации АХ в растворе без L-NAME и в присутствии L-NAME, было зарегистрировано при исследовании брыжеечных артерий крыс контрольных групп. При концентрации АХ 1×10^{-5} М разность амплитуд релаксации артерий этих крыс в отсутствие и присутствии L-NAME составила 69% от амплитуды сокращения артерий на ФЭ, т.е. более 2/3 АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий здоровых крыс было вызвано NO. Развивающийся МС приводил к значительному уменьшению разности амплитуд релаксации и в артериях крыс FrDR16, она составила 40%, т.е. компоненты МС ингибировали продукцию/биодоступность NO. В опытах с потреблением крысами фруктозы на протяжении 32 недель в аналогичных

экспериментах разность амплитуд релаксации брыжеечных артерий контрольных крыс составила 51%, а в артериях крыс FrDR32 – 29%. Из этих данных можно сделать вывод, что увеличение продолжительности потребления фруктозы до 32 недель сопровождалось дальнейшим снижением роли NO в АХ-индуцируемой релаксации артерий. Похожие изменения эндотелийзависимой релаксации ранее были обнаружены также в брыжеечных артериях крыс при индукции диабета [194].

Нами также были проведены эксперименты по оценке релаксации брыжеечных артерий крыс на экзогенный NO (применение НП). В этой серии опытов при концентрации НП 1×10^{-7} М было выявлено достоверное различие в релаксации артерий крыс контрольных групп и FrDR, что свидетельствует о нарушениях внутриклеточных сигнальных механизмов в ГМК артерий крыс FrDR. Таким образом, компоненты МС у крыс приводили к развитию не только эндотелиальной дисфункции, что проявлялось нарушениями эндотелий-зависимой релаксации, но и оказывали негативное влияние на NO-опосредованные механизмы релаксации непосредственно в ГМК брыжеечных артерий крыс.

В отличие от NO, о роли эндотелиальной гиперполяризации в модуляции вазоконстрикции, опосредованной α -адренорецепторами, известно значительно меньше [194]. Механизм эндотелиальной гиперполяризации сложен, в большинстве случаев он реализуется за счет открывания IKCa и SKCa-каналов на мемbrane эндотелиальных клеток и передаче различными способами развивающейся гиперполяризации на ГМК артерий, приводя к их расслаблению. Имеются также данные и об альтернативных механизмах влияния эндотелиальной гиперполяризации на ГМК артерий [106].

Для изучения роли EDHF в релаксации брыжеечных артерий крыс мы оценивали ответы артерий на АХ в присутствии в растворе L-NAME и комбинации ингибиторов: L-NAME + TRAM-34 (блокатор IKCa-каналов) + деквалиний (селективный блокатор SKCa-каналов) [201, 288]. Добавление TRAM-34 и деквалиния к раствору с L-NAME достоверно ослабляло оставшуюся АХ-

индуцированную релаксацию в артериях крыс контрольных групп и групп FrDR (рис. 8 и 9). В артериях крыс CG16 добавление TRAM-34 и деквалиния уменьшало реакцию на АХ на 20%, а в артериях крыс FrDR16 – на 33%, крыс CG32 – на 33%, а крыс FrDR32 – на 42%. Полученные данные показывают, что в брыжеечных артериях здоровых крыс функционирует механизм АХ-индуцируемой релаксации посредством EDHF: открывание на мемbrane эндотелиоцитов IKCa- и SKCa-каналов → гиперполяризация мембраны эндотелиальных клеток → передача гиперполяризации через миоэндотелиальные контакты на мембрану ГМК → ослабление входа Ca^{2+} в ГМК → расслабление ГМК [106]. У молодых крыс его роль в дилатации артерий небольшая, но повышается с возрастом. Наши данные показывают, что компоненты МС оказывают влияние на механизм EDHF в релаксации ГМК артерий, способствуя увеличению его доли в общей величине АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс, получавших фруктозу. При изучении данного механизма мы не исследовали детально взаимоотношения NO и EDHF в брыжеечных артериях крыс. Но в литературе имеются данные о том, что в физиологических условиях в брыжеечных артериях крыс продукция EDHF ограничивается активностью NO [292]. EDHF может функционировать как «резервная» система, которая усиливается, когда нарушается синтез NO [120]. Нарушение производства (биодоступности) NO при диабете ослабляет этот «тормозный» эффект NO, что приводит к повышенной продукции EDHF и возрастанию роли EDHF в релаксации артерий. EDHF-опосредованный компонент релаксации не только компенсирует снижение биодоступности NO в базальных условиях, но и противодействует усилинию сокращений артерий [292]. Мы полагаем, что в нашем исследовании компоненты МС (гипергликемия, ИР) так же, как и при диабете, оказывая ингибирующее влияние на производство NO, способствуют «растормаживанию» системы EDHF и усилиению ее роли в АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс.

Представляется интересным, что присутствие в PSS трех ингибиторов (L-NNAME, TRAM-34 и деквалиниий) не приводило к полному подавлению АХ -

индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс контрольных групп и групп FrDR. Остаточная релаксация составляла от 7 до 11% от величины ФЭ-индуцированного сокращения. Эти данные позволяют предположить, что в брыжеечных артериях крыс, наряду с классическим механизмом EDHF, функционирует неклассический механизм эндотелиальной гиперполяризации, вызывающий гиперполяризацию и релаксацию ГМК артерий способом, не зависящим от IKCa и SKCa-каналов, как это было показано в ряде работ [96].

В нашем исследовании было зарегистрировано значительное повышение АД у бодрствующих крыс FrDR16 (САД было повышенено на 20% по сравнению с САД крыс контрольной группы, а ДАД – на 21%). При этом увеличение амплитуды ФЭ-индуцированного сокращения изолированных интактных брыжеечных артерий крыс FrDR при максимальной концентрации ФЭ составляло лишь 11% от амплитуды сокращения артерий крыс контрольной группы. Мы полагаем, что значительное повышение АД у крыс с МС обусловлено активацией СНС. Ранее гиперактивность симпатических нервов была выявлена у людей с МС и *in vivo* у крыс с МС, вызванным фруктозной диетой [186, 226]. Также на изолированных перфузируемых брыжеечных сосудистых руслах крыс Wistar, содержащихся на фруктозной диете, было зарегистрировано усиление адренергической нервно-опосредованной вазоконстрикции, при этом норадреналин оказывал слабое влияние на вазоконстрикцию. О повышении активности симпатических нервов, иннервирующих сосуды МЦР кожи крыс Wistar с МС, свидетельствуют и наши данные, полученные методом ЛДФ. Нейрогенный тонус микрососудов кожи спины крыс, потреблявших фруктозу, был повышен в 2,8 раза по сравнению с крысами контрольной группы.

Что касается различий в величинах АД у крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 и 32 недель, мы полагаем, что это связано с ослаблением симпатической стимуляции сосудов у крыс FrDR32 вследствие развивающейся со временем симпатической нейропатии. Известно, что при диабете ИР и гипергликемия способствуют развитию в брыжеечных нервах прогрессирующей атрофии нервных волокон и их гибели. Повреждаются также пресинаптические

структуры в окончаниях этих нервов. Так, было показано, что средняя площадь окончаний пресинаптических аксонов у мышей с диабетом была уменьшена на 15% по сравнению с их братьями и сестрами, не страдающими диабетом [284]. Автономная нейропатия, проявляющаяся в патологии симпатических и парасимпатических нервных волокон, снабжающих сердце и кровеносные сосуды, выявлена также при МС [331]. Поскольку в наших опытах у крыс с МС были обнаружены ИР и гипергликемия, есть основания полагать, что у них также развивалась симпатическая нейропатия. А поскольку основным механизмом развития АГ у крыс с МС была активация симпатических нервов, то развивающаяся со временем нейропатия приводила к ослаблению симпатической активации и снижению АД у крыс FrDR32.

В нашем исследовании в крови крыс FrDR также было выявлено значительное повышение уровня МК; у крыс, потреблявших фруктозу 32 недели, данный показатель был максимальным по сравнению с контрольными группами (таблица 7). Исследования последних лет показывают, что хроническая гиперурикемия играет определенную роль в генезе АГ и МС у грызунов и у человека, возможно, из-за ее способности ингибиривать функции эндотелия [268]. Высокая концентрация МК может ускорять заболевание почек и таким образом, способствовать повышению АД [297]. Возможно, в нашей работе гиперурикемия также способствовала повышению АД у крыс FrDR.

Как уже отмечалось, у крыс FrDR достоверно повышалось САД и ДАД. Известно, что ИР, характерная для МС, приводит к активации СНС, это важнейший механизм повышения АД [81]. Гипертриглицеридемия, выявленная в нашем исследовании у крыс FrDR, также является важным фактором сердечно-сосудистого риска и еще одним механизмом развития АГ [28].

Окислительный стресс и хроническое воспаление, развивающиеся при МС, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, при этом повреждаются не только артерии, но и сосуды МЦР. МЦР кожи представляет собой сеть широко анастомозирующих сосудов, у крыс в коже, покрытой шерстью, они выполняют преимущественно нутритивную функцию. Микроциркуляторная сеть кожи

включает артериолы, терминальные артериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, венулы и артериоловенулярные анастомозы [12]. Активными элементами, регулирующими кровоток через капилляры, являются артериолы, в стенке которых имеются слои ГМК. Кожный кровоток в участках кожи, покрытых волосами, регулируется двумя ветвями симпатической нервной системы – норадренергической, осуществляющей констрикторные реакции сосудов, и холинергической, способствующей их дилатации [51]. Однако в этих сосудах преобладают местные механизмы регуляции, в т.ч. и посредством выделения эндотелием вазоактивных веществ [163]. Имеются данные о том, что существует некоторая избыточность в функционировании различных эндотелиальных сосудорасширяющих механизмов. Благодаря этому, один путь релаксации может компенсировать дефицит другого [107].

Данные, полученные с помощью малоинвазивных и неинвазивных методов, применяемые при исследовании кожного кровотока, позволяют рассматривать МЦР кожи как модель для исследования микроциркуляторного кровотока в организме в целом [27, 153]. Целый ряд работ подтверждает, что системная сосудистая дисфункция, вызванная патологией, хорошо выявляется при изучении кожной микроциркуляции, а выявленные в ней изменения адекватно отражают системные сосудистые изменения и динамику регуляторных механизмов [153, 261]. В связи с этим, в нашей работе при моделировании МС у крыс мы исследовали не только изменения функционального состояния артерий, но и состояние сосудов МЦР.

В нашей работе мы исследовали МЦР кожи спины крыс. Микрососуды этих участков кожи выполняют преимущественно нутритивную функцию и не участвуют в терморегуляции. Соответственно, в этом сосудистом русле представлена преимущественно эндотелийзависимая и метаболическая регуляция кровотока; нервная регуляция, хотя и имеет место, но играет значительно меньшую роль. В нашем исследовании сосудов МЦР кожи крыс FrDR, проведенное методом ЛДФ, было выявлено уменьшение перфузии кожи по

сравнению с крысами контрольных групп (рис. 4 и 5). Ранее похожие изменения микрокровотока были зарегистрированы у подростков с ожирением [115].

При исследовании регуляторных механизмов микрокровотока крыс FrDR было зарегистрировано достоверное увеличение НТ, что позволяет нам сделать заключение о повышении в данном сосудистом регионе активности СНС. По-видимому, именно повышенная симпатическая активность приводит к частичному ограничению кровотока в микрососудах кожи этой группы крыс. Это ограничение было небольшим (но достоверным), что, по нашему мнению, может быть связано с нивелированием эндотелием избыточной вазоконстрикции микрососудов кожи, вызванной повышенной активностью симпатической нервной системы у крыс FrDR посредством усиления продукции вазодилататоров, а конкретно, EDHF, что подтверждается зарегистрированным ослаблением ЭТ сосудов МЦР у крыс FrDR [12] и ослаблением АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий при блокировании Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и промежуточной проводимости.

Увеличение ПМ в коже крыс обеих групп после ионофореза АХ свидетельствует о способности эндотелия микрососудов кожи крыс обеих групп продуцировать достаточное количество вазодилататоров (АХ-индуцированный прирост ПМ составил в обеих группах 65-67%). В то же время данные о величинах ПМ кожи после ионофореза НП (в контрольной группе прирост ПМ составил 52%, а у крыс FrDR – лишь 30%) показывают, что механизмы увеличения микрокровотока в коже крыс разных групп отличаются. Если у контрольных крыс увеличение ПМ было опосредовано усилением продукции NO, то у крыс FrDR NO обеспечивал меньшую часть прироста микрокровотока. По-видимому, выраженная дилатация микрососудов в коже крыс FrDR при ионофорезе АХ, и соответственно, увеличение ПМ, было обусловлено возрастанием продукции EDHF (основанием для подобного предположения являются данные о повышении роли эндотелиалийзависимой гиперполяризации в брыжеечных артериях крыс FrDR).

3.4. Резюме

В данном исследовании мы сконцентрировали внимание на вызванных употреблением фруктозы функциональных изменениях артерий и сосудов МЦР у самцов крыс Wistar раннего возраста (моделирование МС, развивающегося у детей при употреблении большого количества сладких напитков с фруктозой). В связи с тем, что механизмы активации СНС, способствующие развитию АГ при МС достаточно хорошо изучены, основной задачей нашей работы было исследовать изменения вазодилатирующих эффектов эндотелия, играющего важную роль в ослаблении стимулирующего влияния СНС на ГМК артерий и сосудов МЦР.

Результаты, полученные в нашем исследовании, показывают, что употребление избытка фруктозы молодыми самцами крыс Wistar приводит к развитию симптомов, характерных для МС. Важнейшим из них является АГ, развивающаяся уже после 16-ти недель эксперимента. Усиленная вазоконстрикция интактных брыжеечных артерий крыс с МС обусловлена повышением активности СНС и снижением производства эндотелием вазодилататоров. Компоненты МС способствовали развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия продуцировать NO. При этом, одновременно с уменьшением NO-опосредованной релаксации в артериях крыс FrDR возрастала роль EDHF. Установлено, что механизм EDHF в брыжеечных артериях крыс реализуется преимущественно посредством открывания IKCa и SKCa-каналов на эндотелиальных клетках артерий, при этом часть EDHF-релаксации обусловлена неклассическим механизмом эндотелиальной гиперполяризации.

Изучение вазодилатирующего влияния НП на брыжеечные артерии крыс показало различия в величине НП-опосредованной дилатации: амплитуда дилатации артерий крыс FrDR была достоверно меньше, что свидетельствует о нарушениях механизмов внутриклеточной сигнализации в ГМК артерий у самцов крыс Wistar, употреблявших фруктозу. Результаты экспериментов с ODQ

позволяют заключить, что в ГМК брыжеечных артерий крыс, содержавшихся на фруктозной диете, происходит ингибиция растворимой гуанилатциклазы, что приводит к ослаблению NO-опосредованной дилатации (таблица 4).

Определенный вклад в развитие АГ у крыс с МС, по-видимому, вносит и гиперурикемия, развивающаяся при потреблении фруктозы.

Компоненты МС, развивающиеся у крыс, употреблявших фруктозу, оказывают негативное влияние не только на состояние резистивных артерий, определяющих величину АД, но и на сосуды МЦР, выполняющих нутритивную функцию. В этих сосудах выявлен повышенный нейрогенный тонус (проявление активации симпатической нервной системы) и сниженный эндотелийзависимый тонус, что обусловлено ослаблением продукции эндотелием сосудов МЦР NO, которое в значительной степени компенсируется повышением синтеза эндотелиальных гиперполяризующих факторов.

ГЛАВА 4

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ПАРАМЕТРЫ КРОВОТОКА В СОСУДАХ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА САМОК КРЫС

В настоящее время растет признание влияния половых различий на функциональное состояние различных систем органов и влияния половых гормонов на патофизиологию многих заболеваний. Нарушения метаболизма глюкозы и липидов, регуляция энергетического баланса и распределение жира в организме и, следовательно, связанные с ними ССЗ в значительной степени зависят от половых гормонов. Половые гормоны как мужчин, так и женщин, регулируют структуру и функцию ССС и нервной системы, модулируя поведение и модели заболеваний на различных молекулярном и клеточном уровнях посредством действия на рецепторы половых гормонов [254]. В частности, половые гормоны оказывают глубокое влияние на контроль АД, дифференцированно регулируя этот важнейший физиологический показатель. Существенная роль половых гормонов в регуляции АД была установлена как в исследованиях на крупных млекопитающих и грызунах, так и в клинических исследованиях [93]. Что касается МС, то сведения о половых различиях относительно скучны и противоречивы [260]. Лишь в ограниченном количестве работ имеются данные о том, что половые гормоны и молекулярные механизмы, специфичные для пола, влияют на метаболизм глюкозы и липидов [121]. Учитывая это, нами было проведено исследование влияния потребления фруктозы на функциональное состояние и параметры микрокровотока у самок крыс Wistar.

4.1. Результаты исследования функционального состояния артерий самок крыс, потреблявших фруктозу

4.1.1. Физиологические и биохимические показатели

В данной серии экспериментов мы провели исследования на самках крыс линии Wistar, употреблявших фруктозу на протяжении 16 недель.

Средняя масса самок, получавших фруктозу, не имела достоверных различий от массы самок контрольной группы. В группе крыс FrDR было зарегистрировано достоверное повышение САД и ДАД по сравнению с контрольными животными. Тесты на ИР и ГТТ показали выраженную гипергликемию у животных, получавших фруктозу с достоверным отличием от контрольных животных. Также была выявлена выраженная дислипидемия у крыс FrDR, а именно: увеличение уровня ТГ, ХС-ЛПНП. Кроме того, выявлена гиперурикемия и повышение ИМВЖ (таблица 8).

Таблица 8. Физиологические и биохимические показатели самок крыс, получавших фруктозу

Показатель	FrDR	Контроль
Масса, г	286±19	282±12
Глюкоза, тест на ИР, ммоль/л	6.9±0.2*	5.2±0.1
Глюкоза, ГТТ, ммоль/л	7.1±0.1**	5.2±0.2
ТГ, ммоль/л	1.8±0.1**	0.8±0.3
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.8±0.04	0.9±0.03
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1.1±0.2	0.7±0.2
ХС, ммоль/л	1.8±0.1*	2.4±0.1
Мочевая кислота, мкмоль/л	71.2±3.4*	60.4±4.2
ИМВЖ, мг/г	35.7±3.2	21.6±1.7
САД мм рт.ст.	137±4*	128±3
ДАД мм рт.ст.	92±4*	79±4

Примечание: Глюкоза, тест на ИР - финальный уровень глюкозы в крови при teste на инсулинорезистентность (ИР). Глюкоза, ГТТ- финальный уровень глюкозы в крови при глюкозотолерантном teste (ГТТ). ТГ - триглицериды, ХС - ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС - ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМВЖ -

индекс массы висцерального жира, САД - систолическое и ДАД - диастолическое артериальное давление. Группы животных: Контроль - контрольная группа крыс, FrDR - группа крыс, получавшая фруктозу в питьевой воде. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.001$ - по сравнению с крысами контрольной группы.

4.1.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий

В этой серии опытов мы изучали реактивность предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий крыс на АХ, НП и нимесулид. Исследования проводились по схеме, описанной в гл. 3. Данные этой серии опытов представлены в таблице 9.

Таблица 9. Амплитуда дилатации брыжеечных артерий крыс при применении вазоактивных веществ

Вещество	FrDR	Контроль
АХ	59.3±4.2*	69.4±3.8
АХ +L-NAME	22.5±3.1	26.6±2.8
НП	77.6±3.1*	86.6±3.3
Нимесулид	6.1±0.6*	4.7±0.4

Примечание: Амплитуда дилатации выражена в % от величины ФЭ-индуцированного сокращения. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия. Экспериментальные группы: Контроль - контрольная группа, FrDR - группа, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками контрольной группы.

Амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений брыжеечных артерий самок группы FrDR, была достоверно выше и составила 114.7±6.1%, от амплитуды сокращений артерий крыс контрольной группы, принятой за 100%. Величина реакции артерий на АХ у крыс FrDR была ниже по сравнению с контрольными животными. Предварительное введение в раствор L-NAME резко ослабляло АХ-индуцированную дилатацию артерий в обеих группах самок (таблица 9). Амплитуда дилатации артерий самок FrDR, вызванная НП, была меньше

аналогичного показателя у самок крыс контрольной группы. Нимесулид в группе FrDR приводил хотя и к небольшим, но достоверным изменениям амплитуды дилатации предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий, в контрольной группе животных изменения диаметра артерий были минимальными.

4.1.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи крыс

При завершении эксперимента (потребление самками крыс фруктозы на протяжении 16 недель) было проведено исследование кожного кровотока методом ЛДФ по схеме, подробно описанной в гл. 2 и 3.

На рисунке 11 представлена оригинальная запись ЛДФ-граммы, зарегистрированной в конце 16-й недели исследования у самки крыс линии Wistar контрольной группы (А) и амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока (Б).

В таблице 10 представлены усредненные данные, полученные при изучении состояния микроциркуляторного кровотока в коже самок крыс. Средний ПМ был снижен у самок FrDR по сравнению с контрольными животными.

Таблица 10. Показатель микроциркуляции в коже самок крыс после ионофореза ацетилхолина, нитропруссида натрия, нимесулида

Показатель микроциркуляции, п.е.	FrDR	Контроль
Исходный	9.4±0.2*	10.2±0.3
После ионофореза АХ	11.3±0.4*	14.8±0.4
После ионофореза НП	12.9±0.4*	13.8±0.4
После ионофореза нимесулида	9.7±0.4	9.9±0.5

Примечание: Контроль - контрольная группа крыс, FrDR - группа, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия. п.е. - перфузионные единицы. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка Различия достоверны: * - $p < 0.05$ - по сравнению с самками контрольной группы.

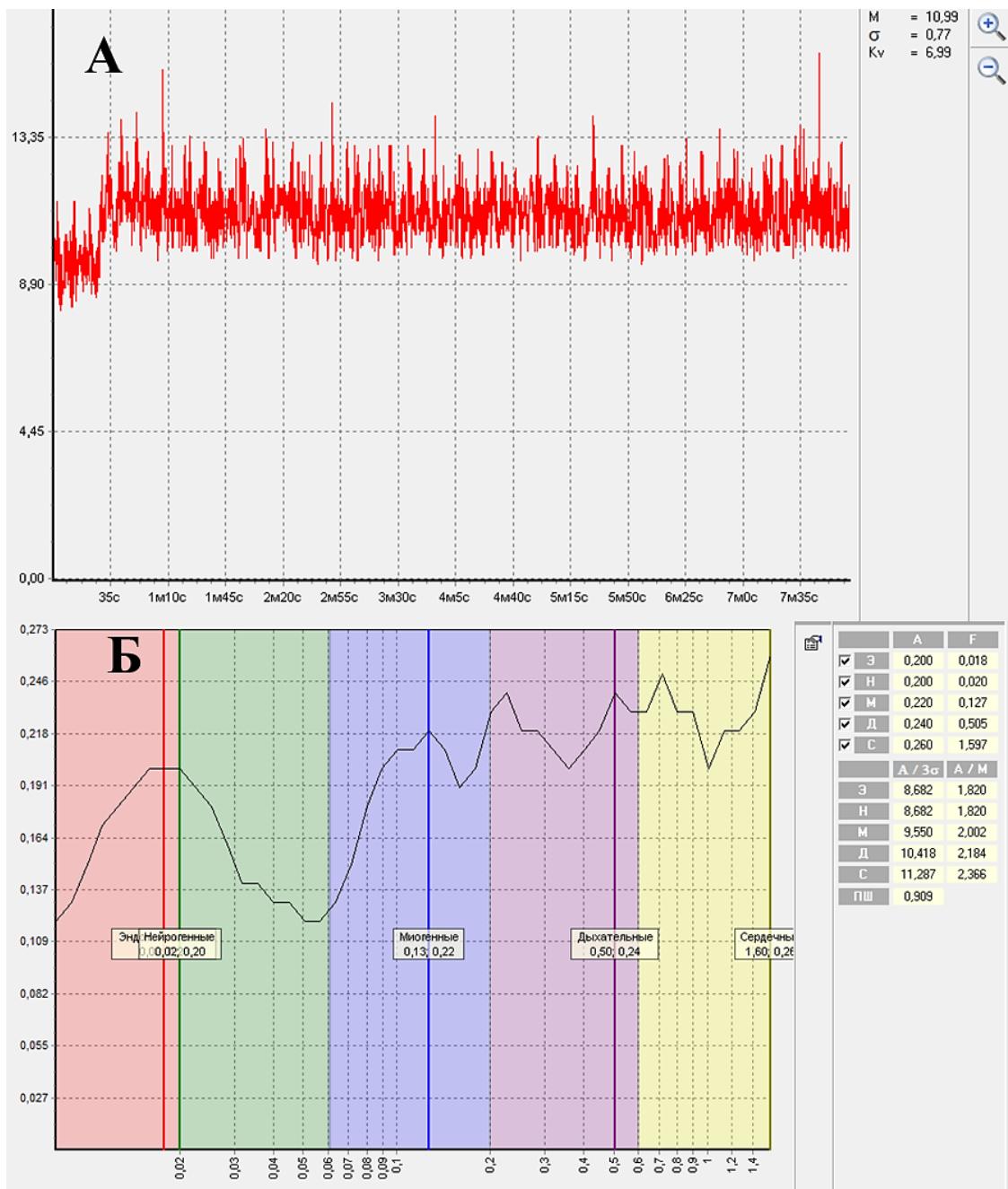


Рисунок 11. ЛДФ-грамма кожи самки контрольной группы: А - запись колебаний показателя микроциркуляции, М - показатель микроциркуляции, Б - среднее квадратическое отклонение, Kv - коэффициент вариации. Б - амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в коже.

Ионофорез АХ сопровождался выраженным увеличением кожного кровотока, у самок обеих групп. У самок контрольной группы АХ-индуцированное увеличение кожного кровотока составило 45.0%. У самок FrDR

группы повышение кожного кровотока при ионофорезе АХ было менее выраженным, прирост составил 23.4%.

Прирост ПМ после ионофореза НП также был максимальным в контрольной группе самок и снижен у крыс группы FrDR. Воздействие на кожу нимесулида сопровождалось изменениями кожного кровотока у крыс всех групп, но эти изменения были намного меньшими по сравнению с эффектами АХ и НП (таблица 10).

На рисунке 12 представлена оригинальная запись ЛДФ-граммы (А) и амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока (Б), зарегистрированный в конце 16-й недели исследования у самки крыс линии Wistar группы FrDR. Обращает внимание более низкий ПМ в коже самки, получавшей фруктозу, в сравнении с самкой контрольной группы. Также наблюдались принципиальные отличия амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном, эндотелиальном и миогенном диапазонах, с выраженным снижением показателей у крыс группы FrDR.

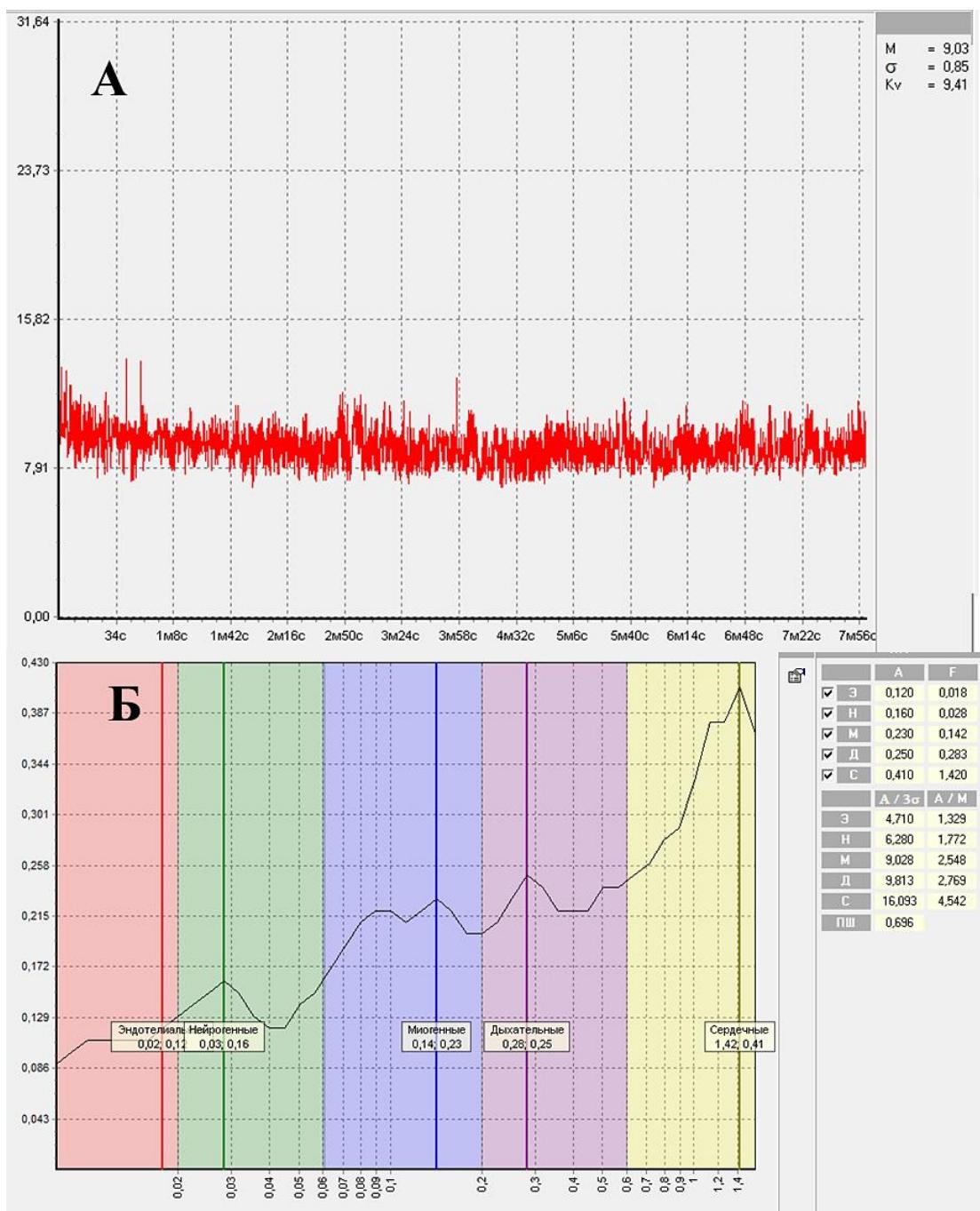


Рисунок 12. ЛДФ-грамма кожи самки группы FrDR: А - запись колебаний показателя микроциркуляции, М - показатель микроциркуляции, σ - среднее квадратическое отклонение, Kv - коэффициент вариации. Б - амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в коже.

В процессе обработки данных ЛДФ были рассчитаны значения эндотелиального (ЭТ), нейрогенного (НТ) и миогенного тонуса (МТ) сосудов МЦР кожи крыс (таблица 11). Анализ показывает, что ЭТ, НТ и МТ были достоверно выше у самок, получавших фруктозу, по сравнению с крысами контрольной группы.

Таблица 11. Компоненты сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле кожи крыс

Показатель	FrDR	Контроль
ЭТ (у.е.)	73.1±2.7*	64.0±4.0
НТ (у.е.)	82.0±3.6*	73.7±4.0
МТ (у.е.)	61.4±4.0	53.9±4.3

Примечание: ЭТ - эндотелийзависимый тонус, НТ - нейрогенный тонус, МТ - миогенный тонус. Величины сосудистого тонуса представлены в условных единицах - у.е. Экспериментальные группы: Контроль - контрольная группа, FrDR - группа, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ - по сравнению с самками контрольной группы.

4.2. Результаты исследования функционального состояния сосудов овариогистероэктомированных самок крыс, потреблявших фруктозу

4.2.1. Физиологические и биохимические показатели

В данном разделе результаты, полученные в процессе исследования сосудов овариогистероэктомированных (OhFrDR) самок крыс представлены в сравнении с результатами, полученными при исследовании интактных самок крыс, получавших фруктозу (FrDR).

Средняя масса самок OhFrDR не имела достоверных различий от массы самок FrDR (таблица 12). В обеих группах крыс, получавших фруктозу, было зарегистрировано достоверное повышение САД и ДАД по сравнению с контрольными животными, при этом необходимо отметить, что у крыс OhFrDR потребление фруктозы сопровождалось более выраженным подъемом АД.

Таблица 12. Физиологические и биохимические показатели у крыс групп OhFrDR и FrDR

Показатель	OhFrDR	FrDR
Масса, г	294±16	286±19
Глюкоза, тест на ИР, ммоль/л	7.3±0.3	6.9±0.2
Глюкоза, ГТТ, ммоль/л	7.6±0.3*	7.1±0.1
ТГ, ммоль/л	1.9±0.1	1.8±0.1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.8±0.06	0.8±0.04
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1.0±0.2	1.1±0.2
ХС, ммоль/л	1.9±0.2	1.8±0.1
Мочевая кислота, мкмоль/л	79.3±3.8*	71.2±3.4
ИМВЖ, мг/г	48.6±2.1	45.7±3.2
САД мм рт.ст.	147±5*	137±4
ДАД мм рт.ст.	102±5*	92±4

Примечание: Группы животных: FrDR - группа крыс, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR - группа крыс, которой выполнили овариогистероэктомию и получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Глюкоза, тест на ИР - финальный уровень глюкозы в крови при teste на инсулинорезистентность (ИР), Глюкоза, ГТТ- финальный уровень глюкозы в крови при глюкозотолерантном teste (ГТТ). ТГ - триглицериды, ХС - ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС - ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМВЖ - индекс массы висцерального жира. САД - систолическое и ДАД - диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками FrDR группы.

Овариогистероэктомия привела к некоторому повышению финальной концентрации глюкозы, у крыс OhFrDR увеличение концентрации составило 7.5%. У всех животных, получавших фруктозу, была выявлена выраженная дислипидемия: значительно повысилась концентрация ТГ в крови, при этом максимальные изменения были выявлены в группе самок OhFrDR. В плазме

крови было выявлено достоверное повышение концентрации МК у животных группы OhFrDR (таблица 12).

4.2.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий

Следующий этап исследования включал изучение реактивности предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий крыс на АХ, НП и нимесулид. Данные, полученные в этой серии опытов представлены в таблице 13.

Таблица 13. Амплитуда дилатации брыжеечных артерий крыс на АХ, АХ+L-NAME, НП и нимесулид

Вещество	OhFrDR	FrDR
АХ	51.4±4.0*	59.3±4.2
АХ +L-NAME	20.4±2.2	22.5±3.1
НП	64.2±3.0*	77.6±3.1
Нимесулид	7.8±0.8*	6.1±0.6

Примечание. Амплитуда дилатации выражена в % от величины ФЭ-индуцированного сокращения. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия. Группы животных: FrDR - группа, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR - группа крыс, подвергнутая овариогистерэктомии и получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками FrDR группы.

Амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений брыжеечных артерий самок крыс групп FrDR и OhFrDR была достоверно выше по сравнению с контрольными животными, и составила у самок группы OhFrDR $118.3 \pm 5.2\%$ от амплитуды сокращений артерий крыс контрольной групп, принятой за 100%.

Величины реакций артерий обеих групп крыс на АХ составляли от 50 до 60% от величины ФЭ-индуцированного сокращения. Предварительное введение в раствор L-NAME приводило к ослаблению АХ-индуцированной дилатации артерий всех групп животных. Овариогистерэктомия приводила к достоверному

ослаблению дилатации артерий на АХ и НП. Нимесулид в артериях крыс OhFrDR приводил к достоверному увеличению дилатации.

4.2.3 Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи овариогистероэктомированных крыс

Данные, полученные при изучении состояния МЦР в коже крыс OhFrDR, представлены в таблице 14. ПМ в коже самок OhFrDR значительно снизился по сравнению с самками FrDR. Ионофорез АХ сопровождался выраженным увеличением кожного кровотока у крыс всех групп. Как отмечалось, у самок FrDR группы повышение кожного кровотока при ионофорезе АХ было менее выраженным, чем у контрольных животных, прирост ПМ составил 23.4%. В группе самок OhFrDR увеличение кровотока составило 20.2%. Прирост ПМ группе самок OhFrDR после ионофореза НП также был несколько меньше по сравнению с крысами группы FrDR. Воздействие на кожу нимесулида сопровождалось изменениями кожного кровотока у крыс всех групп, но эти изменения были незначительными по сравнению с эффектами АХ и НП.

Таблица 14. Показатель микроциркуляции в коже самок крыс после ионофореза вазоактивных веществ

Показатель микроциркуляции, п.е.	OhFrDR	FrDR
Исходный	7.8±0.4*	9.4±0.2
После ионофореза АХ	9.4±0.3*	11.3±0.4
После ионофореза НП	9.3±0.4*	11.7±0.4
После ионофореза нимесулида	8.3±0.4*	9.8±0.4

Примечание. Группы животных: FrDR - группа, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR - группа крыс, подвергнутая овариогистероэктомии и получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия, п.е. - перфузионные единицы. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками FrDR группы.

4.3. Результаты исследования функционального состояния сосудов у овариогистероэктомированных самок крыс, получавших тестостерон

Половые гормоны играют важную роль в развитии ССЗ, при этом в литературе основное внимание уделяется эстрогенам у женщин. Вместе с тем, имеются существенные доказательства того, что андрогены могут играть определенную роль в определении специфичного для пола АД [174]. Имеющиеся данные также указывают на то, что низкий уровень тестостерона в крови может быть пагубным для сердечно-сосудистой функции у женщин. При концентрации в крови, считающейся нормальной для женщин в пременопаузе, тестостерон оказывает благоприятное воздействие на расслабление кровеносных сосудов, большая часть которого определяется эндотелиальными клетками [82]. Однако, воздействие андрогенов на сердечно-сосудистую систему является сложным и не до конца изученным. В связи с этим мы провели серию экспериментов по исследованию функционального состояния сосудов у овариогистероэктомированных крыс после введения экзогенного тестостерона. Ниже представлены данные этой серии опытов в сравнении с показателями овариогистероэктомированных крыс.

4.3.1. Физиологические и биохимические показатели

Средняя масса овариогистероэктомированных самок с введением тестостерона (OhFrDR+T) не имела достоверных различий от массы овариогистероэктомированных самок (OhFrDR) (таблица 15). У самок OhFrDR+T потребление фруктозы также сопровождалось подъемом АД, но прирост САД и ДАД был меньшим по сравнению с показателями самок OhFrDR.

Результаты тестов на ИР и ГТТ имели несущественных отличий. В группе самок OhFrDR+T гипергликемия была практически такой же, как и в группе самок OhFrDR. У всех животных данных групп была выявлена выраженная дислипидемия: значительно повысилась концентрация ТГ в крови, при этом, максимальные изменения были выявлены именно в группах самок OhFrDR и OhFrDR+T (прирост составил 138% и 145%, соответственно), по сравнению с

контрольными животными. Было выявлено некоторое повышение концентрации МК в плазме крови, максимальные изменения были зарегистрированы в группах самок OhFrDR+T (таблица 15).

Таблица 15. Физиологические и биохимические показатели у овариогистероэктомированных крыс, получавших фруктозу

Показатель	OhFrDR+T	OhFrDR
Масса, г	302±14	294±16
Глюкоза, тест на ИР, ммоль/л	7.2±0.3	7.3±0.3
Глюкоза, ГТТ, ммоль/л	7.4±0.2	7.6±0.3
ТГ, ммоль/л	2.0±0.1	1.9±0.08
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.7±0.08	0.8±0.06
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1.2±0.1	1.0±0.2
ХС, ммоль/л	1.7±0.2	1.9±0.2
Мочевая кислота, мкмоль/л	89.6±4.2*	79.3±4.3
ИМВЖ, мг/г	26.3±2.7*	38.6±2.1
САД мм рт.ст.	140±3*	147±3
ДАД мм рт.ст.	94±3*	102±4

Примечание. Глюкоза, тест на ИР - финальный уровень глюкозы в крови при teste на инсулинерезистентность (ИР), Глюкоза, ГТТ- финальный уровень глюкозы в крови при глюкозотолерантном teste (ГТТ). ТГ - триглицериды, ХС - ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС - ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМВЖ - индекс массы висцерального жира. САД - систолическое и ДАД - диастолическое артериальное давление. Группы животных: OhFrDR - группа крыс, которым выполнили овариогистероэктомию и получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR+T - группа крыс, которым выполнили овариогистероэктомию, получавшая инъекции тестостерона и 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка, различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками OhFrDR группы.

4.3.2. Результаты исследования реактивности брыжеечных артерий

На следующем этапе исследования мы изучали реактивность предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий самок крыс на АХ, НП и нимесулид. Данные этой серии опытов представлены в таблице 16.

Таблица 16. Амплитуда дилатации брыжеечных артерий самок крыс на АХ, НП и нимесулид

Вещество	OhFrDR+T	OhFrDR
АХ	53.3±2.4*	48.1±2.2
АХ + L-NAME	17.8±2.0	20.4±2.2
НП	58.4±2.3*	64.2±2.2
Нимесулид	10.1±0.9	9.8±1.0

Примечание: Амплитуда дилатации выражена в % от величины ФЭ-индуцированного сокращения. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия. Группы животных: OhFrDR - группа крыс, подвергнутая овариогистероэктомии, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR+T - группа крыс, подвергнутая овариогистероэктомии, получавшая инъекции тестостерона и 20 % фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками OhFrDR группы.

Амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений брыжеечных артерий самок крыс в группах OhFrDR и OhFrDR+T была достоверно выше по сравнению с контрольными животными и составила у самок группы OhFrDR - 118.3±5.2%, а в группе OhFrDR+T - 114.4±6.8% от амплитуды сокращений артерий крыс контрольных групп, принятых за 100%.

Дилататорная реакция артерий на АХ в группе OhFrDR+T была достоверно больше по сравнению с группой OhFrDR. Предварительное введение в раствор L-NAME ослабляло АХ-индуцированную дилатацию артерий обеих групп животных. Применение нимесулида в группах OhFrDR и OhFrDR+T выявило незначительные различия в дилатации артерий по сравнению с результатами, полученными в группе FrDR.

4.3.3. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле кожи овариогистероэктомированных самок крыс, получавших тестостерон

В конце 16-й недели эксперимента было проведено исследование кровотока кожи спины крыс методом ЛДФ. В таблице 17 представлены данные, полученные при изучении состояния МЦР в коже крыс. Средний ПМ в коже самок OhFrDR+T незначительно отличался от аналогичного показателя в группе крыс OhFrDR. Ионофорез АХ сопровождался выраженным увеличением кожного кровотока у крыс обеих групп, при этом в группе самок OhFrDR увеличение кровотока составило 17%, а в группе OhFrDR+T - 25%. Увеличение кровотока после ионофореза НП было примерно одинаковым в обеих группах крыс. Воздействие на кожу нимесулида также сопровождалось достоверными изменениями кожного кровотока у крыс обеих групп, в группе OhFrDR+T эти изменения были достоверно большими.

Таблица 17. Показатель микроциркуляции в коже самок разных групп крыс после ионофореза АХ, НП и нимесулида

Показатель микроциркуляции, п.е.	OhFrDR+T	OhFrDR
Исходный	8.1±0.3	7.8±0.4
После ионофореза АХ	10.1±0.3*	9.4±0.3
После ионофореза НП	11.3±0.3	10.8±0.4
После нимесулида	9.0±0.3*	8.3±0.4

Примечание: Экспериментальные группы: OhFrDR - группа крыс, подвергнутая овариогистероэктомии, получавшая 20 % фруктозы в питьевой воде, OhFrDR+T - группа крыс, подвергнутая овариогистероэктомии, получавшая инъекции тестостерона и 20 % фруктозы в питьевой воде. АХ - ацетилхолин, НП - нитропруссид натрия, п.е. - перфузионные единицы. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по сравнению с самками OhFrDR группы.

4.4. Обсуждение результатов

Фундаментальное происхождение половых различий у здоровых и больных людей, обусловлено различным набором половых хромосом, они определяют развитие репродуктивных органов и, в конечном итоге, продукцию гонадами эстрогена и тестостерона [274]. Эти различия в генах и гормонах составляют основу всех половых различий в механизмах регуляции ССС в норме и при заболеваниях. При рассмотрении проявления различных ССЗ необходимо отметить, что: 1) эстроген является метаболитом тестостерона, поэтому как тестостерон, так и эстроген присутствуют у мужчин и женщин, но в разных пропорциях; 2) концентрации половых стероидов варьируют на протяжении жизни, о чем свидетельствует повышенная выработка в период полового созревания, увеличение во время беременности и уменьшение у женщин при переходе к менопаузе.

Регуляция сосудистых функций и АД различается у женщин и мужчин, в частности из-за половых различий, связанных с автономной нервной системой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), брадикинином, NO и другими гуморальными механизмами, связанными с половыми хромосомами и половыми гормонами [39]. Гормоны яичников играют важную роль в регуляции АД, причем эндогенный эстроген связан с более низким АД у женщин в пременопаузе. Напротив, тестостерон является прогипертензивным гормоном и, вероятно, способствует увеличению риска ССЗ, наблюдавшемуся при старении у мужчин и после менопаузы у женщин [72].

Тестостерон также имеет важное значение в поддержании гомеостаза глюкозы и липидного обмена. Эпидемиологические исследования показали прямую корреляцию между уровнем тестостерона в плазме и чувствительностью к инсулину. Снижение уровня тестостерона связано с повышенным риском развития СД2. Более низкий уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, предсказывает более высокую частоту

встречаемости МС. В настоящее время обсуждается необходимость включения гипотестостеронемии в список признаков в определении МС [264, 114].

В ряде исследований было показано, что недостаточность эстрогенов приводит к снижению функциональности эндотелия сосудов у женщин в пременопаузе и постменопаузе. В свою очередь эстрогеновая терапия увеличивала выработку эндогенного NO посредством геномных и негеномных механизмов, что восстанавливало функциональное состояние эндотелия и реактивность сосудов у женщин в постменопаузе. С возрастом данный эффект существенно снижался [323,220].

Также в ряде исследований отмечено, что эндогенный тестостерон положительно влияет на функциональное состояние эндотелия сосудов, особенно у женщин в постменопаузе. Экзогенный тестостерон значительно усиливает эндотелий-зависимую и независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. Несмотря на имеющиеся данные, результаты исследований, проведенных на людях, в основном ограничены, поэтому актуальны исследования на животных. В исследованиях на крысах показано, что тестостерон способствует выработке NO эндотелиальными клетками аорты и, в общем, демонстрирует положительное влияние на функцию миокарда [82, 253].

Результаты исследований влияния тестостерона на ССС животных довольно противоречивы. Имеются данные, что тестостерон и другие андрогены оказывают благотворное воздействие на сосуды, вызывая быструю вазорелаксацию гладких мышц как крупных сосудов, так и мелких резистивных артерий [312]. Наряду с этим, существуют публикации, свидетельствующие о негативном влиянии тестостерона на сосудистый тонус и о его способности повышать тонус артерий посредством острых или хронических механизмов [149].

Таким образом, хотя механизмы регуляции различных физиологических показателей (АД, концентрация глюкозы в крови и др.) принципиально схожи у самок и самцов, на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях существуют заметные различия [72].

Половые гормоны участвуют в регуляции обмена веществ и по-разному «делают» женщин и мужчин восприимчивыми к развитию некоторых патологических состояний [149]. МС в этом отношении не является исключением, так, если у молодых женщин с МС обычно обнаруживаются повышенное содержание ТГ, низкий уровень ХС - ЛПВП и ожирение, то у молодых мужчин - повышенное содержание ТГ, низкий уровень ХС - ЛПВП и АГ [248]. Отмечено, что половые различия в распределении признаков МС в значительной степени исчезают у пожилых людей: и у мужчин, и у женщин были выявлены все 5 признаков МС [323].

Анализ данных, полученных нами при обследовании самок, получавших фруктозу, показал развитие у них признаков МС: измененный липидный профиль (значительное увеличение концентрации ТГ в крови, повышение концентрации ХС-ЛПНП), гипергликемия при проведении тестов на ИР и ГТТ, значительное увеличение САД и ДАД. У этих крыс значительно увеличился объем висцерального жира. Как отмечалось ранее, накопление висцерального жира является маркером дисметаболического состояния и одной из причин развития МС [218].

Сравнивая данные, полученные при обследовании самок и самцов крыс, получавших фруктозу, необходимо отметить, что по большинству показателей не было выявлено заметных различий. При этом у самок была более низкая концентрация глюкозы при проведении теста на ИР и более низкое содержание мочевой кислоты. Сильно отличалось содержание триглицеридов, у самок этот показатель был в 1,5 раза выше по сравнению с самцами.

Большинство показателей, зарегистрированных у овариогистероэктомированных самок, имели минимальные отличия от показателей у самок FrDR. В то же время достоверно уменьшился ИМВЖ, также увеличилось содержание в крови мочевой кислоты. Введение овариогистероэктомированным самкам тестостерона не привело к значимым изменениям большинства показателей.

Наиболее значимыми были изменения АД у животных, употреблявших фруктозу. Максимальные различия наблюдались в величине САД: 151 ± 7 мм рт. ст. у самцов FrDR (прирост по сравнению с контролем составил 28 мм рт. ст.) и 137 ± 4 мм рт. ст. у самок FrDR (прирост по сравнению с контролем составил 9 мм рт. ст.). У овариогистероэктомированных самок прирост САД был значительным, уровень САД составил 147 ± 3 мм рт.ст. и не имел достоверных отличий от величины САД самцов FrDR. Введение тестостерона самкам OhFrDR привело к выраженному снижению САД до уровня, близкого к величине САД у самок FrDR. Что касается уровня ДАД, то и у самцов, и у самок FrDR он достоверно возрос (между самцами и самками не было различий). Овариогистероэктомия сопровождалась выраженным повышением ДАД у крыс, получавших фруктозу (на 10 мм рт. ст. по сравнению с самками FrDR). У крыс OhFrDR+T величина ДАД была достоверно ниже по сравнению с OhFrDR.

Как уже было отмечено ранее, повышение АД при моделировании МС у животных обусловлено возрастанием симпатической активности, этому противодействуют местные эндотелийзависимые механизмы дилатации артерий. В нашей работе мы исследовали функциональное состояние артерий мышечного типа (ветви верхней брыжеечной артерии второго/третьего порядка) у самок крыс, получавших фруктозу. Первое, что необходимо отметить, это достоверное увеличение сократительной реакции артерий крыс группы FrDR на ФЭ (агонист α_1 -адренорецепторов) - уменьшение диаметра было на 14,7% больше по сравнению с аналогичным показателем крыс контрольной группы. Подобное уменьшение диаметра, на первый взгляд, представляется незначительным, но, если произвести расчеты площади поперечного сечения артерий, определяющей их гидродинамическое сопротивление, то становится ясно, что здесь имеет место выраженная констрикция артерий (площадь уменьшилась ~ на 30%), что, по-видимому, и является основной причиной повышения САД и ДАД. В группе самок OhFrDR констрикторная реакция на ФЭ составила 118,3%, т.е., степень сокращений артерий в ответ на стимуляцию α -адренорецепторов возросла, чем, по-видимому, в основном, и объясняется повышение САД и ДАД у этих

животных. Значимое увеличение амплитуды сокращений артерий при стимуляции α -адренорецепторов можно объяснить отсутствием эстрогенов в организме крыс данной группы. Как экспериментальные исследования на животных, так и клинические исследования на людях показывают, что эстрогены задействуют несколько механизмов, которые защищают от АГ, в частности, ингибирование вазоконстрикторного пути, опосредованного симпатической нервной системой и ангиотензином [335]. Известно, что эстрогены модулируют АД напрямую через негеномные эффекты на сосудистые, почечные и сердечные клетки, снижая эффективность кальциевой сигнализации и ингибируя экспрессию вазоконстрикторов, таких как ангиотензин II, эндотелин 1 и катехоламины, и контролируя РААС и эндотелиновый путь [72].

Снижение амплитуды АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий крыс обоих полов, получавших фруктозную нагрузку, свидетельствует о снижении продукции вазодилататоров и нарушении вазодилататорной функции эндотелия сосудов. Известно, что неповрежденный эндотелий сосудов продуцирует вазоконстрикторы и вазодилататоры, «соблюдая» баланс. Основным эндотелиальным вазодилататором брыжеечных артерий является NO. Ингибирование сигнальной цепи $\text{NO} \rightarrow \text{cGMP}$ в ГМК артерий, приводит к уменьшению дилатации [219, 318]. Исходя из результатов нашего исследования можно полагать, что компоненты МС способствовали развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия продуцировать NO.

Также при анализе данных о реакциях артерий крыс OhFrDR необходимо иметь в виду, что в физиологических условиях стимуляция эстрогеновых рецепторов способствует усилинию производства эндотелием NO [145]. Отсутствие эстрогенов у крыс OhFrDR усиливало негативный эффект МС на эндотелий брыжеечных артерий.

В группе крыс OhFrDR, получавших тестостерон, амплитуда ФЭ-индуцированного сокращения брыжеечных артерий была меньше и составила $114.4 \pm 6.8\%$ от амплитуды сокращений артерий крыс контрольной группы. С чем

может быть связано ослабление ФЭ-индуцированного сокращения артерий и снижение АД у этой группы крыс? Единственное отличие крыс этой группы (OhFrDR+T) от крыс группы OhFrDR заключалось во введении животным группы OhFrDR+T тестостерона. Действие тестостерона ССС является сложным, мнения специалистов о механизмах его действия довольно противоречивы. Различные данные о связи уровней эндогенного тестостерона и ССЗ представлены как в работах 30-летней давности, так и в публикациях последних лет [82]. В ряде работ сообщается, что тестостерон обладает острым вазодилатирующим действием *in vitro*, так, «расширяющий» эффект тестостерона был усилен у пациентов с дефицитом андрогенов. Однако, длительное лечение тестостероном значительно снижало нормальную сосудистую вазодилатацию на АХ и НП и значительно увеличивало сократительную реакцию на норадреналин [211].

В нашем исследовании было показано, что дилататорные реакции брыжеечных артерий крыс OhFrDR+T на АХ и НП были достоверно меньше по сравнению с дилатацией артерий крыс OhFrDR. Поскольку тестостерон вводили крысам продолжительное время, есть основания полагать, что у этих животных проявлялся негативный эффект хронического введения тестостерона [211]. По-видимому, тестостерон в связи с его ярко выраженным геномным эффектом, направленным на репродуктивные цели, нецелесообразно рекомендовать в качестве вазодилатирующего агента в постменопаузе. В этом плане более перспективным представляется 5-бета-дигидротестостерон, который лишен андрогенных эффектов, но является высокоэффективным вазодилататором.

Вторая группа сосудов, состояние которых мы изучали – это сосуды МЦР. Сосуды этого уровня оказывают меньшее влияние на величину АД, но при этом выполняют несколько важнейших функций: обмен кислородом между кровью и тканями; регулирование микрососудистого потока путем модуляции диаметра просвета артериол для удовлетворения перфузии тканей; транспортировка питательных веществ и гормонов посредством пассивной диффузии или трансцитоза и др. [137]. Как отмечалось ранее, важнейшим механизмом регуляции тонуса кровеносных сосудов МЦР является эндотелийзависимый

механизм. Мы проводили измерение кровотока в коже спины крыс, т.е. оценивали нутритивный кровоток поскольку в этой области практически нет артериоло-венулярных анастомозов [256]. В области зондирования оказывались артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы и венулы [12, 327].

Базальный кровоток у крыс FrDR был несколько ниже по сравнению с крысами контрольной группы, при этом, как в контрольной группе самок, так и группе самок FrDR этот показатель был значительно выше по сравнению с самцами аналогичных групп. Учитывая особенности регуляции микрокровотока в этой области (преобладание местных - не нервных факторов регуляции), мы использовали ионофоретическое введение в кожу спины вазоактивных веществ. Применение АХ приводило к значительному увеличению кровотока в коже спины самок контрольной группы, в группе FrDR прирост кровотока был достоверно меньшим. МС у самок так же, как и у самцов, оказывает выраженное негативное влияние на кожный кровоток посредством нарушения продукции/биодоступности вазодилататоров эндотелиального происхождения (преимущественно за счет угнетения продукции NO). Об ослаблении продукции эндотелием вазодилататоров у самок FrDR свидетельствует и достоверно повышенный эндотелиальный тонус сосудов МЦР. Необходимо также отметить, что величина АХ-индуцированного кожного микрокровотока у самок была выше по сравнению с самцами: в группе самцов FrDR ионофорез АХ увеличил кровоток в коже на 24%, а в группе самок – на 34%.

Второй вопрос, на который было необходимо получить ответ: не изменяется ли при развитии МС чувствительность ГМК сосудов МЦР к NO. С этой целью проводили ионофорез НП, являющегося донором NO. Действие НП во всех группах крыс сопровождалось увеличением кожного кровотока, который в группе FrDR оказался достоверно меньшим по сравнению с контрольной группой. Поскольку применение НП создает в среде избыток NO, то величины реакций сосудов определяются исключительно чувствительностью ГМК к NO. Меньшая величина ПМ в коже крыс FrDR после ионофореза НП явно свидетельствует о

нарушении в ГМК сосудов кожи этих крыс сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP.

Овариогистероэктомия сопровождалась выраженными изменениями микрокровотока в коже крыс. Достоверно снизился исходный ПМ. Увеличение микрокровотока после ионофореза АХ и НП также было меньшим. Т.е., у животных этой группы, производство NO снизилось и также стала слабее реакция ГМК сосудов МЦР на экзогенный NO.

Применение тестостерона у овариогистероэктомированных крыс не привело к значимым изменениям каждого микрокровотока, при этом реакции сосудов МЦР на ионофорез вазоактивных веществ изменились. ПМ достоверно возрос после ионофореза АХ, что может свидетельствовать об улучшении вазодилататорных свойств эндотелия микрососудов. Утверждать, что это произошло за счет увеличения производства NO, на основании наших данных, не представляется возможным. Вполне вероятно, что увеличилось производство EDHF, как это было показано при исследовании брыжеечных артерий самцов с МС (гл. 3). Имеется довольно много данных, что в мелких артериях, при нарушениях производства NO возрастает продукция EDHF, что позволяет несколько улучшить кровоток в сосудах МЦР [107].

Поскольку МС сопровождается слабо выраженным воспалением и активацией иммунной системы [103], можно было предположить у крыс, получавших фруктозу, экспрессию COX-2 и синтез простагландинов, которые могут оказывать влияние на ГМК сосудов МЦР. С целью выявления участия COX-2 в регуляции микрокровотока в коже крыс, мы применяли селективный ингибитор – нимесулид [195]. Ионофорез нимесулида не приводил к значимым изменениям ПМ в коже самцов контрольной группы и FrDR. В аналогичных группах самок изменения ПМ на фоне нимесулида также были минимальными и недостоверными. Овариогистероэктомия также не привела к изменениям реакций сосудов МЦР на нимесулид. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ни в контрольных группах животных, ни в группах, потреблявших фруктозу, COX-2 слабо экспрессируется и, соответственно, принимает ограниченное участие в

регуляции тонуса сосудов МЦР. Однако в группе крыс OhFrDR+T действие нимесулида приводило к достоверному увеличению ПМ, что свидетельствует о том, что хроническое воздействие тестостерона у овариогистероэктомированных крыс, по-видимому приводит к экспрессии COX-2 и других ферментов, участвующих в выработке простагландинов с вазоконстрикторными свойствами. Мы полагаем, что ингибиование нимесулидом COX-2 угнетало производство этих простаноидов, что и приводило к расслаблению ГМК, дилатации сосудов МЦР и достоверному увеличению кровотока в коже крыс этой группы.

На основании данных о колебаниях микрокровотока в коже спины крыс в различных частотных диапазонах были рассчитаны величины НТ, ЭТ и МТ сосудов МЦР. Анализируя величины тонусов следует отметить небольшие изменения НТ сосудов МЦР у всех крыс, получавших фруктозу. Это может быть связано с тем, что в области спины артериолы, регулирующие кровоток через нутритивные капилляры, имеют невысокую плотность симпатической иннервации и контролируются преимущественно местными (не нервыми) факторами [317].

МТ сосудов МЦР в контрольной группе самок был достоверно ниже по сравнению с самцами (глава 3). Вызванный фруктозной диетой прирост МТ составил у самцов 21%, у самок – 14%, у овариогистероэктомированных самок – 24%, у овариогистероэктомированных самок, получавших тестостерон – 29%. Одной из причин повышения МТ у крыс FrDR в наших опытах является, по-видимому, развивающаяся при МС дислипидемия [180]. Имеются данные, что дислипидемия увеличивает приток жирных кислот в ГМК сосудов, что приводит к фосфорилированию белков, регулирующих процесс взаимодействия актина и миозина, и усилиению сокращения [279].

ЭТ сосудов МЦР кожи в процессе развития МС у крыс претерпевал значительные изменения. Известно, что в физиологических условиях эндотелий играет решающую роль в модуляции функции сосудов разного калибра, главным образом - за счет выработки NO, который обеспечивает вазодилатацию и защищает сосуды от развития атеросклероза и тромбоза [74, 51]. В нашем

исследовании ЭТ у самок FrDR повышался в значительно меньшей степени по сравнению с самцами FrDR. Выявленные различия в группах самцов и самок FrDR позволяют сделать заключение, что эстрогены оказывают определенный протективный эффект на эндотелий микрососудов в коже крыс в процессе развития МС [69]. Отсутствие эстрогенов способствует усилению негативного влияния МС на состояние эндотелия и гладких мышц сосудов МЦР. Подтверждением подобного предположения являются данные о величине ЭТ у крыс OhFrDR, у этих животных ЭТ увеличился в значительно большей степени по сравнению с крысами FrDR.

Мы также проанализировали возможное влияние МК на состояние артерий и кровоток в сосудах МЦР кожи крыс. Анализ уровня МК показал повышение данного показателя у всех животных, потреблявших фруктозу, при этом максимальное повышение этого показателя было у самцов. В нашем исследовании у самцов FrDR концентрация МК возросла на 35%. У самок также было выявлено повышение содержания МК на 18%, овариогистероэктомия привела к повышению концентрации МК на 32%.

Когда выработка МК превышает её выведение, возникает гиперурикемия, которая в значительной степени связана с развитием и тяжестью МС [319]. Гиперурикемия вызывает воспаление, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и активацию ренин-ангиотензиновой системы, приводя в конечном итоге к развитию АГ [332]. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали несколько механизмов, посредством которых повышенный уровень МК оказывает вредное воздействие на состояние ССС, включая усиление окислительного стресса, снижение доступности NO и эндотелиальную дисфункцию [47]. В нашем исследовании ослабление NO-опосредованной дилатации артерий и сосудов МЦР, по-видимому, частично было вызвано МК.

4.5. Резюме

В связи с тем, что механизмы, лежащие в основе развития ССЗ на фоне МС у разных полов отличаются [255], в данном разделе нашего исследования основное внимание было удалено изменениям функционального состояния артерий и сосудов МЦР у самок крыс линии Wistar при моделировании МС фруктозной нагрузкой на раннем этапе развития. Установлено, что потребление фруктозы молодыми самками крыс сопровождается развитием комплекса симптомов, типичных для МС: повышением содержания глюкозы в крови, ИР, дислипидемией. При этом необходимо отметить, что большая часть биохимических показателей у самок FrDR незначительно отличались от таковых у самцов FrDR. Различия наблюдались в уровне гликемии у самок при тесте на ИР (он был достоверно меньше, чем у самцов; у самок OhFrDR и OhFrDR+T он несколько возрастал и приближался к величине гликемии у самцов FrDR). Важным отличием является также меньшая концентрация МК в плазме крови самок FrDR по сравнению с самцами. У самок OhFrDR и OhFrDR+T она возрастала, но не достигала величин, характерных для самцов FrDR.

Наиболее важным негативным проявлением МС является нарушение функций артерий и сосудов МЦР у самок крыс, потреблявших фруктозу. У этих животных развивалась АГ. При этом необходимо отметить, что потребление самками фруктозы приводило к меньшему повышению САД по сравнению с самцами. Что касается повышения ДАД, то оно было достоверно больше по отношению к контрольной группе и незначительно отличалось от такового у самцов. У овариогистероэктомированных самок увеличение САД выло значительным и достигало величин, характерных для самцов FrDR. Наряду с этим в этой группе крыс существенно возросло ДАД. Мы полагаем, что указанные различия в величинах САД и ДАД у самцов и самок, потреблявших фруктозу, связаны с половыми гормонами. Эстрогены оказывают протективный эффект на величину АД у самок FrDR, а их отсутствие приводит к развитию более тяжелой АГ, в основе которой лежат нарушения функции резистивных сосудов (большая

амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений и меньшая величина АХ-индуцируемой дилатации брыжеечных артерий). Необходимо отметить также, что введение тестостерона овариогистероэктомированным самкам приводило к достоверному снижению САД и ДАД.

Выраженные различия, связанные с полом, были выявлены также при исследовании МЦР кожи крыс. У самок контрольной группы исходный ПМ в коже спины был на 34% выше такового у самцов. Компоненты МС способствовали развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия продуцировать NO. При этом уменьшение ПМ у самцов и самок, получавших фруктозу, было примерно одинаковым (~ 11%). У самок OhFrDR и OhFrDR+T снижение исходного ПМ было более выраженным (на ~ 24-26%). Потребление фруктозы привело к значительному снижению АХ-индуцированного прироста ПМ, так, если в контрольной группе прирост ПМ в ответ на ионофорез АХ составил 44%, то в группе FrDR – только 20%. Овариогистероэктомия не изменила реакции сосудов МЦР на АХ, а введение тестостерона несколько увеличило прирост ПМ (на 8%). Ориентируясь на данные, полученные при исследовании артерий самцов, мы полагаем, что при развитии МС одновременно с уменьшением NO-опосредованной релаксации в артериях самок крыс FrDR возрастила роль EDHF.

Реакции сосудов МЦР на НП у самок и самцов контрольных групп были одинаковыми, прирост ПМ составил 44-46%. Примерно одинаковыми были и изменения реакций сосудов МЦР самцов и самок групп FrDR на НП (прирост ПМ составил 35 и 37% соответственно). Снижение прироста было достоверным, что дает основания полагать, что МС привел к нарушению в ГМК артерий самок сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP. Минимальный прирост ПМ при ионофорезе НП (24%) был выявлен в группе самок OhFrDR. Введение крысам OhFrDR тестостерона увеличило прирост ПМ до 32%, т.е. в отношении кровотока в сосудах МЦР тестостерон оказывал положительный эффект.

Таким образом, МС, развивающийся у молодых самок крыс вследствие длительного употребления фруктозы, приводил к выраженным нарушениям ССС.

Негативные изменения проявлялись как на уровне артерий мышечного типа, так и в сосудах МЦР и заключались в повышении чувствительности артерий к катехоламинам и ослаблению вазодилататорной функции эндотелия (ослаблению производства NO). Эстрогены оказывают протективный эффект на развитие МС, в особенности – в отношении ССС: САД у интактных самок, потреблявших фруктозу, было достоверно ниже по сравнению с самцами и повышалось у овариогистероэктомированных самок до уровня, характерного для самцов. Эстрогены также оказывают влияние на микроциркуляторный кровоток: исходный ПМ у самок был достоверно выше, чем у самцов и при развитии МС снижался в меньшей степени. Отсутствие эстрогенов у овариогистероэктомированных самок привело к снижению ПМ на 1.6 п.е. или на 17%. Повышение АД и ослабление микрокровотока было вызвано ослаблением вазодилатирующей функции эндотелия (в основном – снижением продукции/биодоступности NO).

ГЛАВА 5

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ И СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КРЫС ЛИНИЙ SHR И WISTAR KYOTO

Анализ литературных данных и результаты нашего исследования, представленные в гл. 3 и 4 показывают, что у крыс при моделировании МС развивается АГ. АГ является широко распространенным заболеванием, во всем мире более четверти населения считаются гипертониками, что составляет в общей сложности более одного миллиарда человек [147]. Исследования с участием близнецов продемонстрировали генетическую основу АГ и показали, что в основе около 40% случаев АГ лежат генетические факторы. АГ генетически сложна: множественные гены влияют на фенотип АД через аллельные эффекты отдельных генов и взаимодействия генов [262]. Лаборатории, исследующие этиологию и патогенез АГ, используют спонтанно гипертензивных крыс (SHR), представляющих собой модель генетически обусловленного высокого АД. SHR демонстрирует прогрессивное повышение АД по мере взросления и старения, аналогично тому, что наблюдается у людей с АГ, установленной в молодом возрасте [100]. Подобно клиническим признакам эссенциальной гипертензии, полное развитие гипертензии у SHR начинается с небольшого повышения АД, за которым следует прогрессирующая фаза гипертензии и, наконец, устойчивая гипертензивная фаза [89]. Имеются данные, что SHR является полигенной моделью заболевания, а полигены участвуют в генетическом риске гипертонии у человека. [92]. Учитывая высокую значимость генетических факторов в развитии АГ, нами было проведено исследование особенностей развития МС у крыс SHR в сравнении с контрольной группой – нормотензивными крысами линии Wistar Kyoto (WKY).

5.1. Физиологические и биохимические показатели крыс SHR и Wistar Kyoto

Самцы крыс SHR в контрольной группе и группе SHRFr к концу исследования имели массу тела достоверно ниже, чем в соответствующих группах WKY, при этом минимальные масса тела и ИМВЖ были у крыс SHR. Потребление фруктозы крысами SHR привело к достоверному увеличению массы тела и значительному повышению ИМВЖ, при этом ИМВЖ у этих крыс был в 2 раза меньше по сравнению с крысами группы WKYFr. Тесты на ИР и ГТТ показали достоверное повышение финального уровня глюкозы в группах SHRFr и WKYFr, при этом концентрация глюкозы в крови крыс SHRFr была достоверно выше по сравнению с животными группы WKYFr. Анализы липидного профиля показали выраженную дислипидемию у крыс в группах SHRFr и WKYFr, при этом уровень ХС и ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП в этих группах не имели достоверных различий, а уровень ТГ в группе SHRFr был выше, чем в других группах. Отмечено значимое повышение уровня МК в группах WKYFr и SHRFr, при этом в группе SHRFr он был достоверно выше по сравнению с крысами WKYFr (таблица 18).

Таблица 18. Основные биохимические и физиологические показатели у крыс SHR и Wistar Kyoto

Показатель	SHRFr	SHR	WKYFr	WKY
Масса, г	367±10*#	348±8	512±9	501±5
Индекс массы висцерального жира (ИМВЖ), мг/г	16.4±1*#	5.5±0.8	20.1±3*	13.2±2
Глюкоза при тесте на ИР, ммоль/л	7.9±0.4*#	5.3±0.4	7.0±0.4*	4.4±0.3
Глюкоза при ГТТ, ммоль/л	7.8±0.2*#	5.4±0.3	7.1±0.3*	4.6±0.2
ТГ, ммоль/л	1.42±0.2#	0.61±0.2	1.2±0.3*	0.62±2
ХС общий, ммоль/л	1.51±0.1*#	1.3±0.1	1.3±0.1	1.1±0.1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.83±0.1*#	0.48±0.1	0.6±0.1*	0.4±0.08
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0.97±0.1*#	0.42±0.1	0.73±0.1*	0.5±0.1
Мочевая кислота, мкмоль/л	98.2±3.2*#	64±2.2	79.2±2.3*	58±1.4
АД sistолическое, мм рт.ст.	195±7*&	161±5	151±5*	123±4
АД диастолическое, мм рт.ст.	115±6*&	98±5	95±4*	80±4

Примечание. АД - артериальное давление, ТГ - триглицериды, ХС - общий холестерин, ХС-ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности. Wistar Kyoto контроль (WKY), Wistar Kyoto Fructose (WKYFr), SHR контроль (SHR), SHR Fructose (SHRFr). Глюкоза при ГТТ - финальный уровень глюкозы при глюкозотolerантном тесте. Глюкоза при тесте на ИР - финальный уровень глюкозы при тесте на инсулинерезистентность. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * - $p < 0.05$ по отношению к контролю, # - $p < 0.05$ по отношению к результату в группе WKYFr. & - $p < 0.01$ отношению к результату в группе WKYFr.

В группе крыс SHR зарегистрировано высокое АД (161/98). САД в группе SHRFr было достоверно выше по сравнению с SHR и WKYFr и приближалось к 200 мм рт. ст. Также существенно было повышенено и ДАД.

5.2. Сократительные и дилататорные реакции брыжеечных артерий крыс SHR и Wistar Kyoto

Поскольку одним из проявлений АГ у крыс при моделировании МС является АГ, частично обусловленная активацией симпатической нервной системы, мы оценили сократительные реакции брыжеечных артерий на ФЭ, являющимся агонистом α -адренорецепторов. Результаты этой серии экспериментов представлены на рисунке 13.

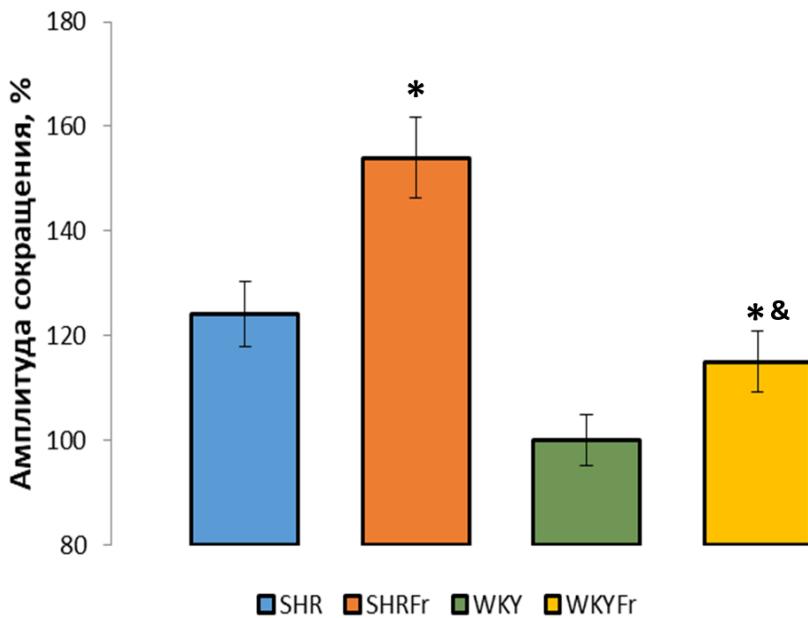


Рисунок 13. Амплитуда сокращений брыжеечных артерий крыс при действии фенилэфрина. Wistar Kyoto контроль (WKY), Wistar Kyoto Fructose (WKYFr), SHR контроль (SHR), SHR Fructose (SHRFr). Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. За 100% принята амплитуда ФЭ - индуцированного сокращения артерий крыс WKY. Различия достоверны между группами SHR - SHRFr и WKY - WKYFr, * - $p < 0.05$. Различия достоверны между группами SHRFr и WKYFr, & - $p < 0.01$.

Исследование *in vivo* реакций предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий на АХ показало достоверное снижение дилатации у крыс, употреблявших фруктозу (рис. 14, А). Наименьшая величина АХ-индуцированной дилатации была выявлена в артериях крыс SHRFr. Дилатация предконтрактированных ФЭ брыжеечных артерий на НП была достоверно большей во всех группах (по сравнению с АХ), при этом у крыс, потреблявших фруктозу, дилатация была достоверно меньше по сравнению с животными контрольных групп. Наименьшая величина НП-индуцированной дилатации также была выявлена в артериях крыс SHRFr.

Применение нимесулида на предконтрактированные ФЭ артерии крыс, также сопровождалось дилатацией. Необычно большая величина дилатации была зарегистрирована при исследовании артерий крыс SHRFr (рис. 14, Б), она была

практически в 2 раза больше по сравнению с аналогичным результатом в группе SHR.

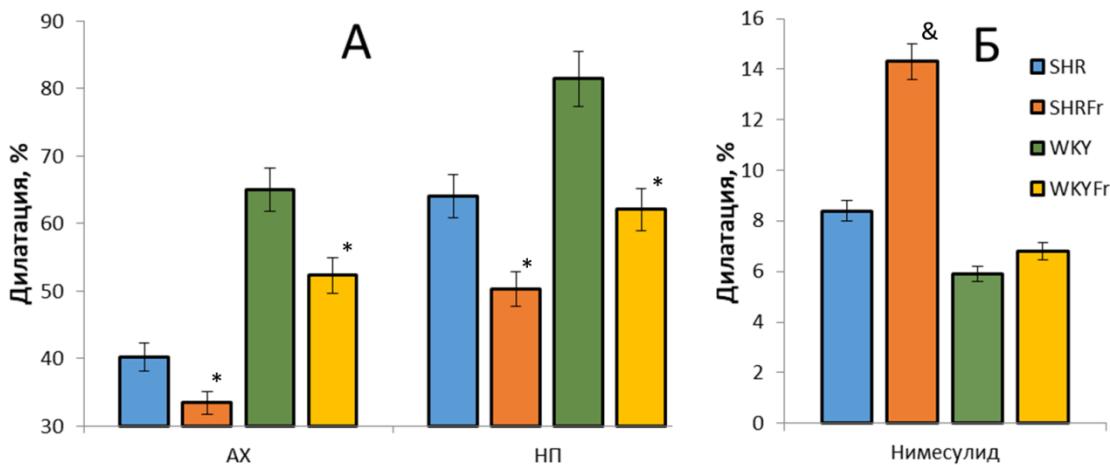


Рисунок 14. Дилатация брыжеечных артерий крыс при действии АХ, НП и нимесулида. Wistar Kyoto контроль (WKY), Wistar Kyoto Fructose (WKYFr), SHR контроль (SHR), SHR Fructose (SHRFr). Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. За 100% принята амплитуда ФЭ - индуцированного сокращения артерий крыс WKY. Различия достоверны между группами SHR - SHRFr и WKY - WKYFr, * - $p < 0.05$; Различия достоверны между группами SHR и SHRFr, & - $p < 0.01$.

5.3. Кровоток в микроциркуляторном русле кожи крыс SHR и Wistar Kyoto

После 16 недель эксперимента было проведено исследование методом ЛДФ кровотока в сосудах МЦР кожи спины у животных всех групп. У крыс групп SHRFr и WKYFr наблюдалось достоверное снижение исходного показателя микроциркуляции по сравнению с соответствующими контрольными группами. Самый низкий ПМ был зарегистрирован в коже крыс SHRFr (на 13% ниже по сравнению с крысами WKYFr) (таблица 19).

Ионофорез АХ сопровождался увеличением ПМ во всех группах животных. У крыс групп, получавших фруктозу, наблюдалось меньшее значение ПМ после ионофореза АХ по сравнению с соответствующими контрольными группами. Наименьший прирост ПМ был зарегистрирован у крыс SHRFr. Аналогичные результаты были получены при ионофорезе НП. Необходимо отметить, что ионофорез НП у всех животных приводил к большему возрастанию кровотока в

коже по сравнению с АХ. Нимесулид вызывал некоторое повышение ПМ у групп, употреблявших фруктозу. Максимальное увеличение кровотока в коже под воздействием нимесулида было зарегистрировано в группе SHRFr (на 2 п.е.) (таблица 19).

Таблица 19. Показатель микроциркуляции в коже крыс после ионофореза ацетилхолина, нитропруссида натрия, нимесулида

	SHRFr	SHR	WKYFr	WKY
Исходный ПМ (п.е.)	6.2±0.1*#	7.3±0.1	7.1±0.3*	8.0±0.3
ПМ после ионофореза АХ (п.е.)	7.5±0.3*#	8.9±0.2	9.7±0.4*	11.7±0.5
ПМ после ионофореза НП (п.е.)	8.4±0.2*#	9.8±0.2	9.7±0.2*	10.8±0.2
ПМ после ионофореза нимесулида (п.е.)	8.2±0.1*	7.8±0.1	8.4±0.3*	8.2±0.3

Примечание. ПМ - показатель микроциркуляции, п.е. - перфузионные единицы. Wistar Kyoto контроль (WKY), Wistar Kyoto Fructose (WKYFr), SHR контроль (SHR), SHR Fructose (SHRFr). Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: *- $p < 0.05$ по отношению к контролю, # - $p < 0.05$ по отношению к результату в группе WKYFr.

На основании данных, полученных методом ЛДФ, были рассчитаны компоненты сосудистого тонуса в МЦР кожи спины крыс (таблица 20). У крыс групп, получавших фруктозу, наблюдалось повышение всех компонентов сосудистого тонуса по сравнению с контрольными животными. У крыс SHRFr был зарегистрирован максимальный ЭТ. Представляется интересным необычно низкий МТ у крыс SHR, который на фоне употребления фруктозы (SHRFr) возрастал в 2,5 раза.

Таблица 20. Компоненты сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле кожи крыс

	SHRFr	SHR	WKYFr	WKY
ЭТ (у.е.)	108.6±2.8*	83.6±3.5	87.2±3.4*	76.1±3.5
НТ (у.е.)	94.2±3.1*	78.3±4.2	86.2±3.3*	72.6±2.7
МТ (у.е.)	78.4±4.0 [#]	31.5±3.1	74.4±4.1*	58.7±3.6

Примечание. ЭТ - эндотелийзависимый тонус, НТ - нейрогенный тонус, МТ - миогенный тонус. Wistar Kyoto (WKY), Wistar Kyoto Fructose (WKYFr), SHR Control (SHR), SHR Fructose (SHRFr). Величины сосудистого тонуса представлены в условных единицах - у.е. Различия данных достоверны: * - $p < 0.05$ по отношению к соответствующему контролю; [#] - $p < 0.01$ по отношению к группе SHR.

5.4. Обсуждение

Поскольку распространенность МС среди детей и подростков растет, изучение генетических особенностей при развитии МС имеет важное значение. Гены ожирения и липидного обмена обуславливают генетическую предрасположенность к развитию МС, а некоторые варианты способствуют более тяжелому фенотипу МС, в т.ч. с высоким АД. Соответственно, разработка полигенных оценок риска для МС и АГ может быть ценной для выявления групп высокого риска у детей и впоследствии у взрослых, что позволит проводить профилактику и ранние целевые вмешательства [104]. АД генетически является полигенным признаком и создается модуляризованными менделевскими моногенными признаками [92]. Исследования по всему геному (GWAS - Genome-Wide Association Studies) локализовали у человека более 900 количественных признаковых локусов, связанных с АД [87].

АГ является наиболее частым компонентом МС, ее доминирующей формой является первичная гипертензия, выявляемая у значительной части подростков с МС. При этом ожирение, считавшееся основополагающим признаком МС, выявляется далеко не у каждого подростка, имеющего метаболические нарушения

[203]. АГ, сопровождающая МС, становится все более распространенной и более тяжелой у подростков, и имеет негативные последствия для долгосрочной заболеваемости и смертности. АГ при метаболическом синдроме отличается от других форм гипертонии, и недавние исследования продемонстрировали это различие [183].

Учитывая сложность генетически детерминированной АГ, животные модели играют и будут играть в дальнейшем важную роль в генетическом анализе этого заболевания [92]. Спонтанно гипертензивные крысы (SHR) являются наиболее часто используемой животной моделью гипертонии. Эти животные представляют собой полезную модель генетически обусловленного высокого АД, описаны некоторые его особенности. В частности, SHR являются полигенной моделью АГ, а полигены формируют генетический риск гипертонии у человека. При этом наиболее подходящей контрольной линией для SHR является крыса Wistar-Kyoto (WKY), с которой крысы SHR генетически связаны [208].

В данной главе представлены результаты исследований изменений АД и функционального состояния артерий мышечного типа и сосудов МЦР у крыс SHR с МС. В контрольную группу были включены крысы WKY [201]. Полученные данные свидетельствуют о том, что потребление животными, начиная с раннего возраста, 20% раствора фруктозы, приводит к развитию признаков МС. При этом масса крыс SHR, получавших фруктозу, была незначительно больше массы животных, содержащихся на стандартной диете. Отсутствие значимого увеличения веса у крыс, потреблявших фруктозу, было показано во многих исследованиях, но при этом были зарегистрированы другие показатели, характерные для МС [94, 105].

В нашей работе вес крыс WKY, получавших фруктозу, также незначительно отличался от веса животных контрольной группы, то же самое было и в группах Wistar (гл. 3).

И хотя масса крыс SHR, получавших фруктозу, увеличилась незначительно по сравнению с контрольной группой, у этих животных значительно увеличилось количество висцерального жира (превышало массу висцерального жира у крыс

SHR на стандартной диете в 3 раза). Для сравнения, у крыс WKY, потреблявших фруктозу, количество висцерального жира было лишь на 50% больше аналогичного показателя в контрольной группе крыс.

Результаты эпидемиологических исследований за последние 30 лет показали, что висцеральная жировая ткань, точно измеренная с помощью КТ или МРТ, является независимым маркером риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [170]. Имеются работы, в которых показано, что висцеральное ожирение у детей увеличивает риск развития СД2, гипертонии, дислипидемии, атеросклероза и связанных с ними ССЗ во взрослом возрасте [177, 296].

Известно, что увеличение висцеральной жировой ткани приводит к повышенной инфильтрации иммунных клеток и секреции вазоконстрикторных медиаторов. Висцеральная жировая ткань и ее макрофаги-резиденты жировой ткани вырабатывают значительное количество провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNFa) и интерлейкин-6 (IL-6), и меньше адипонектина. Эти изменения содержания цитокинов вызывают ИР и играют важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции и последующего развития АГ. Механизмы, связывающие висцеральное ожирение с повышенным риском ССЗ, включают более высокие уровни адипокинов и провоспалительных молекул [23, 324]. Кроме того, поток свободных жирных кислот висцерального жира является биохимически отличным и может быть более вредным для печени, предрасполагая к ИР и эндотелиальной дисфункции. Мы полагаем, что значительное увеличение содержания висцеральной жировой ткани у крыс SHR, потреблявших фруктозу, является одним из важных факторов, способствующих повышению АД.

Результаты исследования содержания глюкозы в крови крыс показали, что в группах крыс, получавших фруктозу (SHRFr и WKYFr), наблюдается повышение концентрации глюкозы крови натощак. Максимальная гликемия была выявлена у крыс группы SHRFr (7.8 - 7.9 ммоль/л), что было на 2,5 ммоль/л больше, чем в группе SHR и достоверно отличалось от соответствующих показателей у крыс в

группе WKYFr (7.0 - 7.1 ммоль/л). Известно, что гипергликемия напрямую активирует окислительный стресс и способствует развитию клеточной и молекулярной дисфункции [216], а также подавляет эндотелийзависимую вазодилатацию. В значительной степени это связано со снижением биодоступности NO (из-за ингибиции тетрагидробиоптерина и инактивации NO супероксидными анионами). По-видимому, это одна из причин столь значительного повышения АД у крыс SHR, потреблявших фруктозу (у крыс в группе SHRFr САД было на 34 мм рт.ст. выше по сравнению с крысами SHR, а ДАД – на 17 мм рт.ст.).

Гипергликемия и гликирование белков также способствуют развитию слабого хронического воспаления, что в еще большей степени приводит к усилению эндотелиальной дисфункции [139].

Резистентность к инсулину и системный окислительный стресс активируют воспалительные каскады, что приводит к повышению содержания провоспалительных цитокинов [156]. Одним из них является IL-6, выделяемый как макрофагами, так и адипоцитами. IL-6 регулирует метаболизм жиров и глюкозы, увеличивает выработку реагентов острой фазы, включая С-реактивный белок, имеющий сильную корреляцию с прогрессированием ССЗ, СД2 и МС [258]. Повышается также содержание TNF α , вырабатываемого макрофагами жировой ткани. Его продукция также коррелирует с резистентностью к инсулину. TNF α оказывает свое патогенное действие, нарушая сигнализацию инсулина в адипоцитах и гепатоцитах и, что важно для нашего исследования, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий. Действие инсулина в эндотелиальных клетках и ГМК в основном сосредоточено на метаболизме и является сосудисто-специфичным. И хотя инсулин не оказывает существенного воздействия на усвоение глюкозы, он влияет на метаболизм глюкозы и жирных кислот через гликолитические и митохондриальные «потоки», которые могут косвенно изменять многие клеточные функции [176, 314]. Таким образом, можно сделать предположение, что гипергликемия, выявленная у крыс SHR,

потреблявших фруктозу, оказывает глубокое воздействие на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов и способствует развитию АГ.

Помимо гипергликемии у крыс, потреблявших фруктозу, была выявлена выраженная дислипидемия. Концентрации ТГ, общего ХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП у этих животных были достоверно выше по сравнению с соответствующими контрольными группами, а в группе SHRFr существенно выше по сравнению с WKYFr. Считается, что дислипидемия при МС является дополнительным важным фактором риска ССЗ. Метаболизм этих липидов при высокой концентрации дает множественные проатерогенные продукты. Жирные кислоты, полученные из ТГ и доставленные в хиломикроны, могут быть повторно преобразованы в новые ТГ и возвращаться в кровь (вместе с ХС и фосфолипидами) в виде ЛПОНП. Даже временное увеличение этих факторов может ухудшить сосудистую функцию и вызвать нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и будущих сердечно-сосудистых событий [34].

Кроме того, высокие концентрации свободных жирных кислот активируют белок-переносчик эфиров холестерина, который способствует увеличению клиренса ЛПВП и снижению их концентрации. Богатые триглицеридами ЛПНП гидролизуются, что приводит к образованию небольших плотных частиц ЛПНП, включаемых в атеросклеротические бляшки в интиме артерий. Атеросклеротические изменения стенки артерий повышают жесткость их стенок и являются фактором, способствующим повышению АД [16, 232].

Развивающийся при метаболических нарушениях окислительный стресс (о его развитии свидетельствуют гипергликемия и дислипидемия [294] способствует повышению АД посредством стимуляции воспаления, гипертрофии миокарда, пролиферации ГМК в стенке артерий, миграции иммунных клеток, т.е. процессов, способствующих усилинию эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистому ремоделированию. Основным источником АФК в сердечно-сосудистой системе при метаболических нарушениях является семейство нефагоцитарных НАДФН-оксидаз [225].

И еще одно важное изменение состава крови у крыс SHRFr, на которое следует обратить внимание: существенное повышение (на 53%) под влиянием фруктозной диеты концентрации мочевой кислоты. При этом у крыс WKYFr содержание МК возросло в значительно меньшей степени. МК, конечный продукт метаболизма пуринов, может играть определенную роль в развитии ССЗ, таких как гипертония, мерцательная аритмия и хроническая болезнь почек [17, 19, 266]. Хотя МК была признана антиоксидантом, также известно, что она вызывает воспаление в сосудистых эндотелиальных и гладкомышечных клетках, а также внутриклеточный окислительный стресс, что приводит к эндотелиальной дисфункции [235]. В экспериментах на крысях было установлено, что гиперурикемия, вызванная введением ингибитора уриказы, повышала систолическое АД. В этой экспериментальной модели также было показано, что снижение содержания в крови МК приводило к достоверному уменьшению АД [268]. Мы полагаем, что в наших экспериментах выраженная гиперурикемия у крыс SHR, потреблявших фруктозу, также вносит свой вклад в развитие АГ посредством ранее описанных механизмов.

Нами также было проведено исследование функционального состояния брыжеечных артерий *in vivo* у крыс всех групп. Известно, что брыжеечные артерии относятся к группе артерий мышечного типа и, учитывая широко развитую сосудистую сеть в брыжейке, оказывают выраженное влияние на АД. Стенка этих артерий имеет высокую плотность иннервации, а receptorный аппарат на мемbrane ГМК представлен преимущественно α -адренорецепторами [157]. В наших экспериментах амплитуда ФЭ-индуцируемых сокращений брыжеечных артерий крыс SHRFr была на 25% больше аналогичного показателя у крыс SHR (у крыс WKY разница составляла не более 15%). Значительное возрастание силы сокращений артерий крыс SHRFr, в данном случае, можно объяснить, по крайней мере частично, увеличением плотности α -адренорецепторов на мемbrane ГМК артерий. Ранее было установлено, что у крыс SHR с возрастом плотность α -адренорецепторов возрастала и увеличение плотности α -адренорецепторов коррелировало с увеличением силы сокращений

артерий [55]. Вторая возможная причина увеличения амплитуды ФЭ-индуцируемых сокращений брыжеечных артерий крыс SHRFr – это сенсибилизация α_1 -адренорецепторов этого типа по мере повышения АД. Ранее было показано, что чувствительность α_1 -адренорецепторов гладких мышц артерий у людей и крыс с гипертонией повышена [59].

В брыжеечных артериях крыс SHRFr была зарегистрирована самая слабая дилатация при действии AX (33% от амплитуды ФЭ-индуцированного сокращения артерий крыс WKY), при этом она была достоверно меньше аналогичного показателя у крыс SHR. Ослабление AX-индуцированной вазодилатации в этих артериях свидетельствует об усилении под влиянием фруктозной диеты эндотелиальной дисфункции уже имеющейся у крыс SHR [58]. Повреждение эндотелия артерий сопровождается ингибированием эндотелиальной NO-синтазы и уменьшением продукции NO – основного вазодилататора в артериях этого типа [249].

Эндотелийнезависимая дилатация брыжеечных артерий (ответ на применение нитропруссида натрия) также была самой слабой у крыс SHR, потреблявших фруктозу. Ослабление дилататорных реакций артерий на экзогенный NO является признаком развивающегося при МС нарушения сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP в ГМК артерий и уменьшения продукции cGMP. Ранее также было показано, что при моделировании МС у крыс SHR/NDmcr-cr (крысы с мутацией гена рецептора лептина) эндотелийнезависимые релаксации, вызванные НП, были значительно нарушены по сравнению с крысами Wistar-Kyoto. Кроме того, у этих животных были значительно снижены уровни белка растворимой гуанилатциклазы и уровни цГМФ [166].

Таким образом, выявленное в нашем исследовании усиление вазоконстрикции брыжеечных артерий крыс SHR с признаками МС обусловлено не только повышением плотности/чувствительности адренорецепторов на мемbrane ГМК артерий, но и значительным ослаблением эндотелийзависимой (уменьшение продукции или ухудшение биодоступности эндогенного NO) и

эндотелийнезависимой (ингибирование сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP в ГМК артерий) дилатации.

Также, в отличие от данных, полученных при изучении влияния фруктозной нагрузки на самцов и самок Wistar (гл. 3 и 4), при исследовании артерий крыс SHRFr было обнаружено значительное увеличение дилатации в ответ на применение нимесулида. При этом реакции на нимесулид артерий крыс SHR, получавших воду и стандартный корм, практически не отличались от реакций артерий самцов и самок Wistar и незначительно отличались от таковых в группе WKY. Полученные данные позволяют предположить, что длительное потребление фруктозы крысами SHR приводит к экспрессии COX-2 в стенке артерий и активации синтеза простагландинов, обладающих вазоконстрикторным эффектом, что способствует усилинию сокращения артерий и повышению АД. Ингибиование нимесулидом COX-2 у этих крыс уменьшает синтез простагландинов-вазоконстрикторов и способствует расслаблению ГМК и дилатации артерий.

В заключительной части этой серии экспериментов мы оценили кровоток и механизмы его регуляции в МЦР кожи крыс SHR. Ранее в гл. 2 была представлена информация о том, что изменения микроциркуляции в коже отражают системные изменения микрокровотока в различных внутренних органах. Состояние сосудов МЦР чрезвычайно важно, поскольку именно эта группа сосудов: 1) обеспечивает регуляцию доставки питательных веществ и удаления продуктов метаболизма из всех клеток организма в соответствии с запросами органов и тканей; 2) сглаживает большие колебания гидростатического давления на уровне капилляров, обеспечивая равномерный обмен веществ между плазмой крови и интерстициальной жидкостью [164].

В нашем исследовании установлено, что у крыс SHR базальный показатель микроциркуляции был достоверно ниже, по сравнению с аналогичным показателем у крыс WKY. Подобное явление характерно для животных с АГ по некоторым причинам, в частности, из-за повышения чувствительности к сосудосуживающим веществам и ослабления эндотелийзависимой дилатации

[321]. Потребление фруктозы крысами SHR приводило к еще большему ослаблению микрокровотока в коже. Мы полагаем, что в основе уменьшения ПМ у крыс SHRFr лежат эти же факторы, интенсивность влияния которых возросла из-за существенного повышения АД. Значительное ослабление эндотелийзависимой дилатации сосудов МЦР у крыс SHRFr подтверждается данными, полученными в опытах с ионофорезом АХ (у крыс SHRFr ПМ увеличился лишь на 1,3 п.е., в то время как у крыс WKYFr – на 2,6 п.е.). У этих животных также была снижена и эндотелийнезависимая вазодилатация сосудов МЦР. Определенный вклад в ограничение микрокровотока у крыс SHRFr вносит и повышенная активность COX-2. Ионофорез нимесулида у крыс SHRFr привел к увеличению ПМ на 2,2 п.е., а у крыс SHR – на 0,5 п.е.), т.е. развитие МС у крыс SHR приводит к экспрессии COX-2 и производству простагландинов, обладающих вазоконстрикторным действием.

Расчеты, проведенные на основании данных, полученных методом ЛДФ, позволили рассчитать величины различных компонентов сосудистого тонуса в МЦР кожи крыс. У крыс SHRFr и WKYFr увеличились ЭТ, НТ и МТ, при этом необходимо отметить, что у крыс SHRFr прирост всех компонентов тонуса был выше по сравнению с крысами WKYFr. ЭТ у этих животных повысился на 25 у.е. Но максимальное увеличение было выявлено в миогенном компоненте тонуса. У крыс SHRFr он увеличился в 2,5 раза по сравнению с аналогичным показателем у крыс SHR, что отражает увеличение сопротивления в МЦР на уровне прекапиллярных сфинктеров [12].

Подводя итоги исследования микрокровотока у крыс SHRFr, необходимо отметить, что МС у этих животных проявляется в более тяжелых негативных изменениях МЦР по сравнению с ранее описанными изменениями у крыс Wistar (гл. 3).

5.5. Резюме

В связи с тем, что распространенность МС среди детей и молодых людей продолжает расти и одним из тяжелых симптомов МС является АГ, изучение

генетической прерасположенности к АГ, сопровождающей МС, имеет важное значение. Некоторые компоненты МС, в т. ч. и АГ, в высокой степени наследуются, поэтому нами было проведено исследование особенностей развития МС у крыс SHR, которые являются наиболее часто используемой животной генетической моделью АГ.

Установлено, что потребление крысами SHR фруктозы на протяжении 16 недель приводит к выраженным метаболическим нарушениям: увеличению индекса массы висцерального жира в 3 раза, гипергликемии (7,8-7,9 ммоль/л), дислипидемии (концентрация ТГ и ХС-ЛПНП повышалась более чем в 2 раза) и гиперурикемии. Значительно увеличилось АД: САД повысилось на 34 мм рт.ст., ДАД – на 17 мм рт.ст. Все приведенные показатели были достоверно выше по сравнению с крысами WKY и Wistar. Указанные изменения (гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия и АГ), несмотря на отсутствие ожирения, можно трактовать как развитие МС в более тяжелой форме по сравнению с крысами других линий.

У крыс SHR, потреблявших фруктозу, констрикторная реакция брыжеечных артерий на ФЭ была достоверно больше по сравнению с крысами других линий, что может быть следствием увеличения плотности или повышения чувствительности α -адренорецепторов на мембране ГМК артерий. Эти изменения способствовали повышению АД. Дилататорные реакции артерий на АХ были достоверно меньше, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и снижении продукции/биодоступности NO. Эта особенность может быть одной из основных, способствующих повышению АД.

НП оказывал менее выраженный дилататорный эффект на брыжеечные артерии SHRFr по сравнению с крысами SHR и WKYFr, что указывает на нарушения эндотелийнезависимой вазодилатации в сосудах этих животных, развивающихся на фоне МС. Мы полагаем, что компоненты МС способствуют нарушению сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP в ГМК артерий.

У крыс SHR, в отличие от крыс WKY и Wistar, также была выявлена выраженная дилататорная реакция на применение нимесулида. Поскольку

нимесулид является специфическим ингибитором COX-2, эти результаты являются доказательством того, что метаболические нарушения у крыс SHR приводят к повышенной экспрессии в стенке артерий COX-2, производящей простагландины-вазоконстрикторы. Нимесулид, являясь специфическим ингибитором COX-2, снижал производство этих простагландинов, что способствовало дилатации брыжеечных артерий.

Генетические особенности крыс SHR, потреблявших фруктозу также проявлялись в более выраженных негативных изменениях сосудов МЦР. Развивающийся МС нарушал функцию микрососудов кожи несколькими способами. Во-первых, действие АХ на микрососуды кожи крыс SHRFr сопровождалось значительно меньшим увеличением показателя микроциркуляции (+ 1,3 п.е.) по сравнению с крысами WKYFr, у которых ПМ увеличился на 2,6 п.е., что свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции в сосудах МЦР крыс SHRFr. Кроме того, меньшим был и прирост ПМ после ионофореза НП, что доказывает развитие более выраженных нарушений в ГМК сосудов МЦР крыс SHRFr. Также ингибирование COX-2 нимесулидом приводило к большему приросту микрокровотока у крыс SHRFr по сравнению с WKYFr, что является подтверждением экспрессии в стенке микрососудов COX-2 и синтеза избыточного количества простагландинов, оказывающих вазоконстрикторный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром, также называемый «синдромом инсулинорезистентности», «синдромом X», «смертельным квартетом», представляет собой кластер метаболических нарушений, которые включают артериальную гипертензию, центральное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию, и тесно связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Патогенез МС включает как генетические, так и приобретенные факторы. МС представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему. По данным разных авторов, в мире насчитывается около 1 млрд людей с МС. МС страдают не только взрослые, около

10% детей и подростков имеют признаки МС. Общепризнано, что наиболее опасной составляющей МС является артериальная гипертензия, со временем приводящая к гипертензионно-опосредованному повреждению органов: сердца, сосудистого русла, глаз и почек.

Поскольку при обследовании человека невозможно по этическим причинам получить некоторые данные, необходимые для понимания патогенеза заболеваний и разработки методов терапии, на доклиническом этапе широко распространено моделирование той или иной патологии на животных. Для моделирования МС часто используют крыс различных линий, в этих исследованиях были выявлены изменения, наблюдаемые в сосудистом русле людей с МС. Данное исследование было направлено на изучение вызванных потреблением фруктозы функциональных изменений артерий и сосудов МЦР у молодых крыс (**моделирование МС, развивающегося у детей при потреблении большого количества сладких напитков с фруктозой**). Основной задачей работы было **оценить нарушения вазодилатирующей функции эндотелия**, играющего важную роль в ослаблении стимулирующего влияния симпатической нервной системы на ГМК артерий и сосудов МЦР при АГ.

Результаты исследования показывают, что потребление фруктозы молодыми самцами крыс Wistar приводит к развитию симптомов, характерных для МС: увеличению массы висцерального жира, АГ, повышению содержания глюкозы в крови, дислипидемии, проявляющейся в повышении концентрации в крови ТГ, увеличении ХС-ЛПНП и снижении содержания ХС-ЛПВП. Несколько неожиданными оказались результаты сравнения массы крыс, потреблявших фруктозу и крыс контрольной группы: масса крыс, потреблявших фруктозу, не имела достоверных различий от массы крыс контрольной группы. Тем, не менее, остальные показатели дают основание считать, что у крыс, потреблявших фруктозу, развился МС. Ранее в других работах также было показано отсутствие различий в массе крыс на фруктозной диете и крыс контрольных групп. Также эпидемиологические исследования показывают, что у 20-25% детей и подростков

с признаками МС (дислипидемия, гипергликемия, АГ) масса тела не отличается от массы тела здоровых сверстников.

Важнейшим из симптомов МС у крыс являлась выраженная АГ. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что в основе АГ, развившейся у крыс, употреблявших фруктозу, лежат изменения двух параметров. Первый – это усиление вазоконстрикторных реакций брыжеечных артерий (представляющих собой артерии мышечного типа и играющих важную роль в регуляции АД) *in vivo*, что подтверждается усиленными констрикторными реакциями артерий на воздействие ФЭ, являющегося агонистом α -адренорецепторов на мемbrane ГМК артерий. Аналогичное увеличение констрикторных реакций брыжеечных артерий крыс с МС на ФЭ было установлено при исследовании изолированных брыжеечных артерий. С учетом литературных данных, мы полагаем, что **усиленная констрикторная реакция артерий крыс с МС на фенилэфрин связана с повышением плотности/чувствительности α -адренорецепторов на мемbrane ГМК артерий.**

Второй фактор, способствующий развитию АГ у крыс, потреблявших фруктозу – это уменьшение производства эндотелием вазодилататоров. Результаты наших экспериментов с деэндотелизацией артерий доказывают, что эндотелий брыжеечных артерий ограничивает сосудосуживающий эффект ФЭ как у здоровых крыс, так и у крыс, потреблявших фруктозу, а в естественных условиях ослабляет сосудосуживающий эффект симпатической нервной системы, реализуемый через α -адренорецепторы. Зарегистрированное в наших экспериментах ослабление АХ-индуцированной дилатации интактных и изолированных брыжеечных артерий крыс, потреблявших фруктозу, свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и снижении продукции эндотелием вазодилататоров. **Основным вазодилататором в брыжеечных артериях является NO**, об этом свидетельствует значительное снижение АХ-индуцируемой релаксации изолированных брыжеечных артерий при применении L-NAME, являющегося ингибитором NO-синтаз. В артериях крыс контрольной группы L-NAME уменьшал релаксацию брыжеечных артерий при максимальной

концентрации АХ на 73% от амплитуды ФЭ-индуцируемого сокращения, а в группе крыс на фруктозной диете – лишь на 40%. Эти данные убедительно демонстрируют, что **компоненты МС, развивающиеся у крыс на фруктозной диете, ингибируют эндотелиальную NO-синтазу и приводят к уменьшению продукции NO.**

Определенную протективную роль в АХ-индуцируемой релаксации артерий играют и эндотелиальные гиперполяризующие факторы, химическая природа которых не ясна, но механизм их действия на ГМК хорошо изучен. Эти вещества приводят к открыванию на мемbrane эндотелиальных клеток Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и промежуточной проводимости, гиперполяризации эндотелиоцитов и передаче гиперполяризации через миоэндотелиальные контакты на мембрану ГМК артерий с последующим расслаблением ГМК. В нашей работе при исследовании изолированных брыжеечных артерий показано, что применение комбинации ингибиторов: деквалиний (блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой проводимости) + TRAM-34 (блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной проводимости) приводило к ослаблению АХ-индуцируемой релаксации артерий контрольной группы крыс на 16%, а артерий крыс, потреблявших фруктозу – на 33%, т.е. развитие МС сопровождалось **усилением эффективности EDHF - опосредованного механизма релаксации ГМК артерий.**

Увеличение продолжительности потребления крысами фруктозы до 32 недель сопровождалось усилением симптомов МС и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, что проявлялось дальнейшим ослаблением NO-опосредованной и увеличением EDHF-опосредованной релаксации изолированных брыжеечных артерий на АХ.

Также в процессе исследования было установлено, что в **артериях крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 и 32 недель, снижена эндотелийнезависимая дилатация**. Релаксация артерий крыс этой группы в ответ на применение нитропруссида натрия, являющегося донором экзогенного NO, в концентрациях от 1×10^{-7} до 1×10^{-5} М, была достоверно меньшей по

сравнению с аналогичным показателем артерий крыс соответствующих контрольных групп. Ослабление релаксации артерий на экзогенный NO свидетельствует о нарушениях внутриклеточных сигнальных механизмов в ГМК артерий. В частности, подобные реакции регистрируются при ингибиции сигнальной цепочки $\text{NO} \rightarrow \text{sGC} \rightarrow \text{cGMP}$. Мы полагаем, что в наших экспериментах **ослабление релаксации артерий на экзогенный NO могло быть обусловлено угнетением компонентами МС растворимой гуанилатциклазы в ГМК брыжеечных артерий крыс, потреблявших фруктозу.** Результаты экспериментов с применением ODQ, являющегося селективным ингибитором растворимой гуанилатциклазы, подтверждают подобное предположение.

Исследование роли простаноидов в регуляции тонуса брыжеечных артерий показало их незначительную роль как у крыс контрольной группы, так и у крыс с МС. Применение нимесулида, являющегося блокатором COX-2, приводило к незначительной дилатации брыжеечных артерий крыс контрольной группы и артерий крыс, потреблявших фруктозу.

В нашей работе мы параллельно с исследованием брыжеечных артерий изучали изменения кровотока в сосудах МЦР кожи спины крыс. Ряд работ подтверждает, что системная сосудистая дисфункция, вызванная патологией, хорошо выявляется при изучении кожной микроциркуляции, а выявленные в ней изменения адекватно отражают системные сосудистые изменения и динамику регуляторных механизмов.

Установлено, что перфузия кожи крыс, потреблявших фруктозу, была снижена по сравнению с крысами контрольных групп на 11%. Ранее похожие изменения микропотока были зарегистрированы у подростков с ожирением. При исследовании регуляторных механизмов микропотока крыс, потреблявших фруктозу, было зарегистрировано достоверное увеличение НТ, что позволяет сделать заключение о повышении в данном сосудистом регионе активности симпатической нервной системы. Наряду с увеличением НТ, у крыс с МС было зарегистрировано повышение ЭТ, что доказывает **развитие эндотелиальной дисфункции в сосудах МЦР крыс с МС.** Изучение механизмов

АХ-индуцируемого возрастания микрокровотока в коже спины крыс показало, что ионофорез АХ увеличивает перфузию. Это свидетельствует о сохранности способности эндотелия микрососудов кожи крыс, потреблявших фруктозу, продуцировать вазодилататоры. Однако степень и механизмы увеличения микрокровотока в коже крыс разных групп отличаются. Если у крыс контрольной группы увеличение ПМ было опосредовано преимущественно усилением продукции NO, то у крыс, потреблявших фруктозу, NO обеспечивал меньшую часть прироста микрокровотока. Мы полагаем, что **дилатация микрососудов в коже крыс с МС при ионофорезе АХ, и, соответственно, увеличение ПМ, было обусловлено возрастанием продукции EDHF** (основанием для подобного предположения являются данные о повышении роли эндотелиалийзависимой гиперполяризации в брыжеечных артериях крыс с МС).

Исследование роли простаноидов в регуляции микроциркуляторного кровотока в коже спины крыс показало, что их роль в этом сосудистом бассейне небольшая и не претерпевает значимых изменений при потреблении фруктозы. Ионофорез нимесулида, являющегося блокатором СОХ-2, приводил лишь в небольшим изменением перфузии (ПМ изменялся в пределах 0,1- 0,3 п.е.).

Поскольку механизмы, лежащие в основе развития ССЗ на фоне МС у представителей разных полов отличаются, нами также было проведено исследование изменений функционального состояния артерий и сосудов МЦР у молодых самок крыс линии Wistar при моделировании МС фруктозной нагрузкой. Установлено, что потребление фруктозы молодыми самками крыс сопровождается развитием комплекса симптомов, типичных для МС: повышением содержания глюкозы в крови, инсулинерезистентностью, гиперлипидемией, т.е у самок крыс проявлялись те же симптомы, что и у самцов. Большая часть биохимических показателей у самок крыс с МС незначительно отличалась от таковых у самцов. Различия наблюдались в уровне гликемии у самок при teste на ИР, он был достоверно меньше, чем у самцов. Поскольку различия сосудистых реакций самок и самцов обусловлены наличием или

отсутствием половых гормонов, мы провели исследования на овариогистероэктомированных самках. **Овариогистероэктомия самок, потреблявших фруктозу, приводила к повышению уровня глюкозы при тесте на ИР, он возрастал и приближался к величине гликемии у самцов.** Введение тестостерона (моделирование гормонального фона, характерного для самцов) овариогистероэктомированным самкам незначительно повышало этот показатель.

Важным отличием является также меньшая концентрация МК в плазме крови самок по сравнению с самцами. Потребление фруктозы интактными и овариогистероэктомированными самками крыс приводило к гиперурикемии, но она не достигала величин, характерных для самцов с МС.

У самок крыс, потреблявших фруктозу так же, как и у самцов, развивалась АГ. При этом необходимо отметить, что **потребление самками фруктозы приводило к меньшему повышению САД по сравнению с самцами.** Что касается повышения ДАД, то оно было достоверно выше по отношению к контрольной группе и незначительно отличалось от такого у самцов. Овариогистероэктомия самок крыс приводила к дополнительному повышению САД, которое достигало величин, характерных для самцов с МС. Анализ результатов нашего исследования с учетом данных литературы позволяет сделать заключение о том, что выявленные в нашем исследовании различия в величинах САД и ДАД у самцов и самок, потреблявших фруктозу, связаны с половыми гормонами. Известно, что эстрогены оказывают протективный эффект на величину АД у молодых самок, и их **отсутствие у овариогистероэктомированных крыс приводило к развитию более тяжелой АГ, в основе которой лежат нарушения функции резистивных сосудов: бОльшая амплитуда ФЭ-индуцированных сокращений,** в основе которых, по-видимому, лежит увеличение плотности/чувствительности α -адренорецепторов на мембране ГМК артерий, и **меньшая величина АХ-индуцируемой дилатации брыжеечных артерий, связанная с уменьшением производства NO.** Необходимо отметить также, что введение тестостерона

овариогистероэктомированным самкам приводило к достоверному снижению САД и ДАД, механизмы которого не совсем понятны.

Выраженные различия, связанные с полом, были выявлены также при исследовании МЦР кожи крыс. У самок контрольной группы исходный ПМ в коже спины был на 34% выше такового у самцов. Уменьшение ПМ у самцов и самок, получавших фруктозу, по сравнению с животными контрольных групп было примерно одинаковым (~ 11% от исходного), а у овариогистероэктомированных самок было ниже на ~ 24-26%.

МС у самок приводил к развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия сосудов МЦР продуцировать NO при стимуляции АХ. Потребление фруктозы самками крыс привело к значительному снижению АХ-индуцированного прироста ПМ. При этом овариогистероэктомия не изменила реакции сосудов МЦР на АХ, а введение тестостерона несколько увеличило прирост ПМ (на ~ 8%).

Реакции сосудов МЦР на НП у самок и самцов контрольных групп были одинаковыми, прирост ПМ составил 44-46%. Примерно одинаковыми были и изменения реакций сосудов МЦР на НП самцов и самок с МС (прирост ПМ составил 35% и 37% соответственно). Снижение прироста ПМ у крыс с МС было достоверным, что дает основания полагать, что МС привел к нарушению в ГМК артерий самок сигнальной цепочки NO → sGC → cGMP. Минимальный прирост ПМ при ионофорезе НП (24%) был выявлен в группе овариогистероэктомированных самок, потреблявших фруктозу. Введение этим крысам тестостерона увеличило прирост ПМ до 32%, т.е. **в отношении кровотока в сосудах МЦР тестостерон оказывал явный положительный эффект.**

Таким образом, МС, развивающийся у молодых самок крыс вследствие длительного употребления фруктозы, приводил к выраженным нарушениям ССС. Негативные изменения проявлялись как на уровне артерий мышечного типа, так и в сосудах МЦР и заключались в повышении чувствительности артерий к катехоламинам и ослаблению вазодилататорной функции эндотелия (ослаблению

производства NO). Эстрогены оказывают протективный эффект на развитие МС, в особенности – в отношении ССС: САД у интактных самок, потреблявших фруктозу, было достоверно ниже по сравнению с самцами и повышалось у овариогистероэктомированных самок до уровня, характерного для самцов. Эстрогены также оказывают влияние на микроциркуляторный кровоток: исходный ПМ у самок был достоверно выше, чем у самцов и при развитии МС снижался в меньшей степени. Отсутствие эстрогенов у овариогистероэктомированных самок привело к снижению ПМ на 1.6 п.е. или на 17%. Повышение АД и ослабление микрокровотока было вызвано ослаблением вазодилатирующей функции эндотелия (в основном – снижением продукции/биодоступности NO).

Учитывая увеличение заболеваемости АГ подростков, а также данные о том, что некоторые компоненты АГ в высокой степени наследуются, нами также было изучено функциональное состояние артерий и сосудов МЦР молодых крыс SHR, имеющих генетическую предрасположенность к развитию АГ. Выявленные биохимические изменения в крови этих крыс при потреблении ими глюкозы были более выраженным по сравнению с крысами линии WKY. Значительно увеличилось АД: САД повысилось на 34 мм рт.ст., ДАД – на 17 мм рт.ст. Значительные изменения биохимических и физиологических показателей (гипергликемия, лислипидемия, гиперурикемия и АГ), несмотря на отсутствие ожирения, можно трактовать как развитие МС в более тяжелой форме по сравнению с крысами других линий.

У крыс SHR, потреблявших фруктозу, дилататорные реакции артерий на АХ были достоверно меньше по сравнению с артериями крыс других линий, потреблявших фруктозу, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и снижении продукции/биодоступности NO. Эта особенность может быть одной из основных, способствующих выраженному повышению АД. НП оказывал менее выраженный дилататорный эффект на брыжеечные артерии SHR по сравнению с крысами WKY, что указывает на нарушения

эндотелийнезависимой вазодилатации в сосудах этих животных, развивающихся на фоне МС.

Важным отличием артерий крыс SHR с МС, в отличие от крыс WKY и Wistar, была выявлена выраженная дилататорная реакция на применение нимесулида. Поскольку нимесулид является специфическим ингибитором COX-2, эти результаты являются доказательством того, что **метаболические нарушения у крыс SHR приводят к повышенной экспрессии в стенке артерий COX-2, производящей простагландины-вазоконстрикторы. Ингибирирование COX-2 снижало производство этих простагландинов, что способствовало дилатации брыжеечных артерий.**

Генетические особенности крыс SHR, потреблявших фруктозу, также проявлялись в более выраженных негативных изменениях сосудов МЦР. Развивающийся МС нарушил функцию микрососудов кожи несколькими способами. Во-первых, это более выраженная эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в значительно меньшем увеличении показателя микроциркуляции при ионофорезе АХ. Во-вторых, ослабление прироста ПМ после ионофореза НП, что доказывает развитие более выраженных нарушений в ГМК сосудов МЦР крыс SHR. Также ингибирирование COX-2 нимесулидом приводило к большему приросту микрокровотока у крыс SHR с МС по сравнению с WKY с МС, что является подтверждением **экспрессии в стенке микрососудов этих животных COX-2 и синтеза избыточного количества простагландинов, оказывающих вазоконстрикторный эффект.**

ВЫВОДЫ

1. Фруктозная диета у молодых крыс линий Wistar, Wistar-Kyoto и SHR приводит к метаболическим нарушениям: увеличению массы висцерального жира, гипергликемии, дислипидемии и гиперурикемии.
2. МС у молодых крыс, индуцированный потреблением фруктозы, сопровождается АГ, в основе которой лежат усиление констрикторных реакций артерий мышечного типа, обусловленное повышением

плотности/чувствительности α -адренорецепторов на мемbrane гладкомышечных клеток и ингибирование эндотелийзависимой дилатации.

3. Важнейший механизм развития АГ у молодых крыс, потреблявших фруктозу заключается в ингибировании эндотелиальной NO-синтазы в артериях мышечного типа, что приводит к снижению продукции/биодоступности NO и ослаблению вазодилатирующей функции эндотелия.

4. Метаболические нарушения, развивающиеся у молодых крыс при потреблении фруктозы, приводят к угнетению эндотелийнезависимой вазодилатации артерий и сосудов МЦР посредством ингибирования сигнальной цепочки $\text{NO} \rightarrow \text{sGC} \rightarrow \text{cGMP}$ в гладкомышечных клетках сосудов, что сопровождается ослаблением механизмов релаксации гладкомышечных клеток артерий.

5. Эстрогены оказывают протективный эффект на артерии мышечного типа и сосуды МЦР при развитии МС у молодых самок крыс: АГ у них менее выражена, констрикторные реакции артерий при стимуляции α -адренорецепторов слабее, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая дилатация в артериях и сосудах МЦР ослаблена в меньшей степени по сравнению с самцами.

6. Потребление фруктозы молодыми крысами с генетически детерминированной артериальной гипертензией сопровождается более выраженными метаболическими нарушениями и более тяжелой формой АГ, в основе которой лежат выраженная эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в ослаблении продукции/биодоступности NO и экспрессии COX-2, сопровождающейся усиливанием синтеза простагландинов с вазоконстрикторными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулгасанов, Р.А. Метаболический синдром и вторичные артериальные гипертензии / Р. А. Абдулгасанов, В. С. Арракелян, С. А. Давиташвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2013. - Т. 14, № S6. - С. 259.
2. Андреев, В. В. Характер атеросклеротического поражения аорто-артериального русла при метаболическом синдроме / В. В. Андреев // Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. - № 3(40). - С. 64-65.
3. Вербовой, А. Ф. Метаболический синдром: Научно-практическое пособие / А. Ф. Вербовой. - Самара: Издательство ООО «Волга-Бизнес», 2010. - С.48
4. Вершинина, А.С. Состояние жесткости артерий при артериальной гипертонии на фоне метаболического синдрома: влияние фиксированной комбинации валсартана и амлодипина / А. М. Вершинина, Ю. С. Реут, Л. И. Гапон // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № S2. - С. 24.
5. Гургенян, С. В. Патофизиологические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме / С. В. Гургенян, С. Х. Ватинян, П. А. Зелвеян // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 8. - С. 128-132.
6. Иванова, Г. Т. Функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом / Г. Т. Иванова // Жизнеобеспечение при критических состояниях: Сборник тезисов XXV Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 10–11 ноября 2023 года. – Москва: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2023. - С. 166-167.
7. Иванова, Г. Т. Реактивность брыжеечных артерий при развитии метаболического синдрома у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров / Г. Т. Иванова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2023. - Т. 109, № 1. - С. 61-74.
8. Илюхин, О.В. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / О. В. Илюхин, Н. М. Атаманчук, М. В. Илюхина // Южно-Российский медицинский журнал. - 2004. - № 2. - С. 29-33.
9. Козлов, В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции / В.И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2003. - Т. 2. - № 4. - С. 79 - 85.
- 10.Косарев, В. В. Современные подходы к фармакотерапии метаболического синдрома (Панангин при метаболическом синдроме) / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // РМЖ. - 2013. - Т. 21, № 27. - С. 1328-1333.
- 11.Князев, А. Н. Особенности атеросклеротического поражения крупных магистральных артерий при метаболическом синдроме: специальность

- 14.01.04 "Внутренние болезни": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Князев Алексей Николаевич. - Москва, 2012. - С. 101.
12. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно - тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Изд. стереотип. - М.: ЛЕНАНД. - 2022. - С. 496 с.
13. Кузьмина, Т. М. Влияние метаболического синдрома на выраженность атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий у больных с постинфарктным ремоделированием миокарда / Т. М. Кузьмина, О. А. Рубаненко // CardioСоматика. - 2013. - № S1. - С. 54-55.
14. Кузьмина, О.Ю. Эпидемиология метаболического синдрома в клинике профессиональных болезней // Известия Самарского научного центра РАН. Самара, 2008. Т. 2. С. 75-79.
15. Лобов, Г. И. Механизмы регуляции кровотока в коже при стимуляции спинного мозга у человека / Г. И. Лобов, Ю. П. Герасименко, Т. Р. Мошонкина // Доклады Академии наук. - 2019. - Т. 485, № 1. - С. 114-116.
16. Матросова, И. Б. Артериальная ригидность при гипертонии I-II степени и возможности медикаментозной коррекции сосудистого ремоделирования у больных метаболическим синдромом / И. Б. Матросова // Терапевт. - 2009. - № 10. - С. 34-41.
17. Остроумова, О.Д. Место β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертонии, согласно мнению российских и европейских экспертов / О. Д. Остроумова, В. М. Фомина, Г. Н. Щукина // Системные гипертензии. - 2016. - Т. 13, № 1. - С. 6-10.
18. Ротарь, О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 2. - С. 55 - 62.
19. Сергеева, В. В. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации / В. В. Сергеева, А. Ю. Родионова // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т. 24, № 3. - С. 321-330.
20. Сердюков, Д.Ю. Патофизиологические основы прогрессирования метаболических нарушений и атеросклероза у молодых мужчин с различными типами абдоминального ожирения / Д. Ю. Сердюков, Д. А. Соколов, Б. А. Чумак // Российские биомедицинские исследования. - 2022. - Т. 7, № 2. - С. 3-12.
21. Харченко, В. В. Определение частоты вида инсульта и факторы, определяющие их возникновение / В. В. Харченко, А. Ю. Рекунова, Л. М.

- Рязаева // Интегративные тенденции в медицине и образовании. - 2020. - Т. 4. - С. 103-107.
- 22.Чуйко, Н. Я. Роль эндотелия в морфогенезе изменений сосудов головного мозга при метаболическом синдроме, осложненном инсультом / Н. Я. Чуйко // Семейная медицина. - 2014. - № 6(56). - С. 87.
- 23.Чуйко, Н. Я. Роль макрофагов и лимфоцитов в морфогенезе изменений сосудов головного мозга при метаболическом синдроме, осложненном инсультом / Н. Я. Чуйко // Морфология. - 2013. - Т. 7, № 3. - С. 112-116.
24. Чумакова, Г.А. Особенности поражения сердца при висцеральном ожирении / Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская, А. А. Козаренко// CardioСоматика. - 2011. - № S1. - С. 133.
- 25.Якименко, Е.А. Поражение артерий при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом / Е. А. Якименко, В. В. Ключко, Е. М. Кобелева // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2012. - № 2(28). - С. 65-67.
- 26.Absi, M. Effects of methyl beta-cyclodextrin on EDHF responses in pig and rat arteries; association between SK(Ca) channels and caveolin-rich domains / M. Absi, M.P. Burnham, A.H. Weston // Br J Pharmacol. - 2007. - Vol.151. - №3. - P. 332-340.
- 27.Abularrage, C.J. Evaluation of the microcirculation in vascular disease / C.J. Abularrage, A.N. Sidawy, G. Aidinian // J Vasc Surg. - 2005. - Vol. 42. - № 3. - P. 574 - 581.
- 28.Adams, M.R. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanisms in the genesis of ischemic syndromes / M.R. Adams, S. Kinlay, G.J. Blake // Annu Rev Med. - 2000. - Vol. 51. - P.149-167.
- 29.Ahrens, W. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study / W. Ahrens, L.A. Moreno, S. Mårild // Int J Obes (Lond). - 2014. - Vol. 38. - № 2. - P. 4-14.
- 30.Alberti, K.G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy // Circulation. - 2009. - Vol.120. - P.1640 -1645.
- 31.Aleixandre de Artiñano, A. Experimental rat models to study the metabolic syndrome / A. Aleixandre de Artiñano, M. Miguel Castro // Br J Nutr. - 2009. - Vol. 102. - № 9. - P. 1246 - 1253.
- 32.Alexander, Y. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary

- Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss // *Cardiovasc Res.* - 2021. - Vol. 117. - № 1. - P. 29 - 42.
33. Altintas, M.M. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice / M.M. Altintas, A. Azad, B. Nayer // *J Lipid Res.* - 2011. - Vol. 52. - № 3. - P. 480 - 488.
34. Ansar, S. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins / S. Ansar, J. Koska, P.D. Reaven // *Cardiovasc Diabetol.* - 2011. - Vol. 10. - № 61.
35. Arce, C. Activation of α 1A -adrenoceptors desensitizes the rat aorta response to phenylephrine through a neuronal NOS pathway, a mechanism lost with ageing / C. Arce, D. Vicente, V. Segura // *Br J Pharmacol.* - 2017. - Vol. 174. - № 13. - P. 2015 - 2030.
36. Aryan, L. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease / L. Aryan, D. Younessi, M. Zargari // *Int. J. Mol. Sci.* - 2020. - Vol. - 21. № 12. - P. 4314.
37. Atkins, K.B. Decreased vascular glucose transporter expression and glucose uptake in DOCA-salt hypertension / K.B. Atkins, D. Johns, S. Watts // *J Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - № 9. P. 1581 - 1587.
38. Aydin, S. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models / S. Aydin, A. Aksoy, M. Kalayci // *Nutrition.* - 2014. - Vol. 30. - № 1. - P. 1- 9.
39. Barton, M. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy/ M. Barton, M.R Meyer // *Hypertension.* - 2009. - Vol. 54. - № 1. - P. 11 - 18.
40. Basciano, H. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. H. Basciano, L. Federico, K. Adeli // *Nutr Metab (Lond).* - 2005. - Vol. 21. - № 1. - P. 5.
41. Battelli, M.G. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase / M.G. Battelli, M. Bortolotti, L. Polito // *Redox Biol.* - 2019. - Vol.21. - P.101070.
42. Belladelli, F. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk / F. Belladelli, F. Montorsi, A. Martini // *Curr Opin Urol.* - 2022. - Vol.32. - № 6. - P. 594-597.
43. Bender, S.B. Regional variation in arterial stiffening and dysfunction in Western diet-induced obesity / S.B. Bender, J.A. Castorena-Gonzalez, M. Garro // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2015. - Vol. 15. - № 4. - P. 574 -582.
44. Bertram, C.E. Animal models and programming of the metabolic syndrome / C.E. Bertram, M.A. Hanson // *Br Med Bull.* - 2001. - Vol. 60. - P. 103 - 121.
45. Bevan, J.A. Pharmacological implications of the flow-dependence of vascular smooth muscle tone / J.A. Bevan, D. Henrion // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 1994. - Vol.34. - P.173 -190.
46. Bochud, M. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome / M. Bochud, J. Nussberger, P. Bovet // *Hypertension.* - 2006. -Vol. 48. - №2. - P. 239-245.

- 47.Bos, M.J. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study / M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman // Stroke. - 2006.-Vol. 37. - № 6. - P.1503-1507.
- 48.Bouskela, E. Dysfonctionnement vasculaire dans les désordres métaboliques: evaluation de quelques essais thérapeutiques / E. Bouskela, L.G. Kraemer de Aguiar, P. Nivoit // Bull Acad Natl Med. - 2007. - Vol.191. - № 3. - P. 475-492.
- 49.Bovolini, A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M.A. Andrade // Int J Sports Med. - 2021. - Vol. 42. - № 3. - P.199-214.
- 50.Brähler, S. Genetic deficit of SK3 and IK1 channels disrupts the endothelium-derived hyperpolarizing factor vasodilator pathway and causes hypertension / S. Brähler, A. Kaistha, V.J. Schmidt // Circulation. - 2009. - Vol. 119. - № 17. - P. 2323-2332.
- 51.Braverman, I.M. The cutaneous microcirculation / I.M Braverman // J Investig Dermatol Symp Proc. - 2000. - Vol. 5. - № 1. - P. 3-9.
- 52.Briger, D. Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age / D. Briger, C. Riether, R. van Brummelen // Nat Metab. - 2020. - Vol. 2. - № 8. - P. 688 - 702.
- 53.Brunner, H. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield // J Hypertens. - 2005. - Vol. 23. - № 2. - P. 233-246.
- 54.Brunner, E.J. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study / E.J. Brunner, H. Hemingway, B.R. Walker // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - № 21. - P. 2659-2665.
- 55.Bruschi, G., Spaggiari M., Tacinelli L. Regulation of arterial adrenoceptors during hypertension development in spontaneously hypertensive rats / G. Bruschi, M. Spaggiari, L. Tacinelli // J Hypertens Suppl. - 1984. - Vol. 2. - № 3. - P.89 - 93.
- 56.Bugiardini, R. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms / R. Bugiardini, O. Manfrini, C. Pizzi // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - № 21. - P.2518 - 2523.
- 57.Bussler, S. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence / S. Bussler, M. Penke, G. Flemming // Horm Res Paediatr. - 2017. - Vol. 88. - № 3-4. - P. 181-193.
- 58.Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress/ H. Cai, D.G. Harrison // Circ Res. - 2000. - Vol. 87. - № 10. - P. 840 -844.

- 59.Cao, Y.X. Hypersensitization of alpha-adrenoreceptor of artery smooth muscle in hypertensive rats and hypertensive patients / Y.X. Cao, J. Li, H. Liu // Yao Xue Xue Bao. - 2006. - Vol. 41. - №10. - P. 973 - 977.
- 60.Capettini, L.S. Relative contribution of eNOS and nNOS to endothelium-dependent vasodilation in the mouse aorta / L.S. Capettini, S.F. Cortes, V.S. Lemos// Eur J Pharmacol. - 2010. - Vol. 643. - № 2-3. - P. 260 - 266.
- 61.Carbajal-García, A. Androgen Effects on the Adrenergic System of the Vascular, Airway, and Cardiac Myocytes and Their Relevance in Pathological Processes / A. Carbajal-García, J. Reyes-García, L.M. Montaño // Int. J. Endocrinol. - 2020. - № 12. - P. 8849641.
- 62.Castro, M.C. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid / M.C. Castro, M.L. Massa, L.G. Arbeláez // Life Sci. - 2015. - Vol. 15. - № 137. - P.1 - 6.
- 63.Cersosimo, E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R.A. DeFronzo // Diabetes Metab Res Rev. - 2006. - Vol. 22. - № 6. - P.423-436.
- 64.Chen, G. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDHF from rat blood vessels / G. Chen, H. Suzuki, A.H. Weston // Br J Pharmacol. - 1988. - Vol. 95. - № 4. - P.1165-1174.
- 65.Cheng, T.O. Cardiac syndrome X versus metabolic syndrome X / T.O. Cheng // Int J Cardiol. - 2006. - Vol. 119. - № 2. - P.137-138.
- 66.Chi, B. Elevated Neuropeptide Y in Endothelial Dysfunction Promotes Macrophage Infiltration and Smooth Muscle Foam Cell Formation/ B. Chi, M.K. Shin, E.Y. Kim //Front Immunol. - 2019. - Vol. 10. - P.1701.
- 67.Chi, P.J. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia / P.J. Chi, V.E. Brunt, N. Fujii // J Appl Physiol. - 2014. - Vol. 117. - № 3. - P. 277 - 283.
- 68.Christensen, K.L. Location of resistance arteries / K.L. Christensen, M.J. Mulvany // J Vasc Res. - 2001. - Vol. 38. - № 1. - P.1-12.
- 69.Cid, M.C. Estrogens and the vascular endothelium / M.C. Cid, H.W. Schnaper, H.K. Kleinman // Ann N Y Acad Sci. - 2002. - Vol. 966. - P. 143 - 157.
- 70.Clapp, B.R. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / B.R. Clapp, A.D. Hingorani, R.K. Kharbanda // Cardiovasc Res. - 2004. - Vol. 64. - № 1. - P.172 - 178.
- 71.Cleven, L. Longitudinal association between physical activity and the risk of incident metabolic syndrome in middle-aged adults in Germany / L. Cleven, J. Krell-Roesch, SCE. Schmidt // Sci Rep. - 2022. - Vol. 12. - № 1. - P. 24052-24055.

72. Colafella, KMM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease / KMM. Colafella, K.M. Denton // Nat Rev Nephrol. - 2018. - Vol. 14. - № 3. - P.185 - 201.
73. Connelly, P.J. Sex steroids receptors, hypertension, and vascular ageing / P.J. Connelly, H. Casey, A.C. Montezano // J. Hum. Hypertens. - 2022. - Vol. 36. - P.120 -125.
74. Cracowski, J.L. Human Skin Microcirculation / J.L Cracowski, M. Roustit // Compr Physiol. - 2020. - Vol. 10. - № 3. - P.1105-1154.
75. Crespo, P.S. Metabolic syndrome in childhood / P.S. Crespo, J.A. Prieto Perera, F.A. Lodeiro // Public Health Nutr. - 2007. - Vol. 10. - № 10A. - P.1121-1125.
76. Cruzado, M.C. Vascular smooth muscle cell NAD(P)H oxidase activity during the development of hypertension: effect of angiotensin II and role of insulin like growth factor-1 receptor transactivation / M.C Cruzado, N.R. Risler, R.M. Miatello // Am J Hypertens. - 2005. - Vol. 18. - P.81 - 87.
77. Cylwik, D. L-arginine and cardiovascular system / D. Cylwik, A. Mogielnicki, W. Buczko // Pharmacol Rep. - 2005. - Vol. 57. - P. 14 - 22.
78. Daiber, A. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies / A. Daiber, S. Chlopicki // Free Radic Biol Med. - 2020. - Vol.157. - P.15-37.
79. Dai-Do, D. 17 beta-estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: Similar effects in cells from postmenopausal females and in males / D. Dai-Do, E. Espinosa, G. Liu // Cardiovasc. Res. -1996. - Vol. 32. P. 980 - 985.
80. Das, D. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies / D. Das, N.R. Shruthi, A. Banerjee // Front Nutr. - 2023. - № 10. - P.1221438.
81. da Silva, A.A. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited / A.A. da Silva, J.M. do Carmo, X. Li // Can J Cardiol. - 2020. - Vol. 36. - № 5. P. 671 - 682.
82. Davis, S.R. Testosterone and the heart: friend or foe? / S.R. Davis // Climacteric. - 2024. - Vol. 27. - № 1. - P. 53 - 59.
83. Day, C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology /C. Day // Diab Vasc Dis Res. - 2007. - Vol. 4. - № 1. - P.32 - 38.
84. DeFronzo, R.A. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease / R.A. DeFronzo, E. Ferrannini // Diabetes Care. - 1991. - Vol. 1. - №3. - P. 173-194.
85. DeMers, D. Physiology, Mean Arterial Pressure / D. DeMers, D. Wachs // In: StatPearls [Internet]. - 2023.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
86. Dholariya, S.J. Biochemistry, Fructose Metabolism / S.J Dholariya, J.A. Orrick JA // In: StatPearls [Internet]. - 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2024.

- 87.Deng, A.Y. Shifting Paradigm from Gene Expressions to Pathways Reveals Physiological Mechanisms in Blood Pressure Control in Causation / A.Y. Deng, A. Menard, D.W. Deng // Int J Mol Sci. - 2023. - Vol. 24. - № 2. P. 1262.
- 88.De Vriese, A.S. Endothelial dysfunction in diabetes / A.S. De Vriese, T.J. Verbeuren, J. Van de Voorde // Br J Pharmacol. - 2000. -Vol.130. - № 5. P. 963 - 974.
- 89.Doggrell, S.A. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure / S.A. Doggrell, L. Brown // Cardiovasc Res.- 1998. - Vol. 39. - № 1. - P. 89 -105.
- 90.Dora, K.A. Modulation of endothelial cell KCa3.1 channels during endothelium-derived hyperpolarizing factor signaling in mesenteric resistance arteries / K.A Dora, N.T. Gallagher, A. McNeish // Circ Res. - 2008. - Vol. 102. - №10. - P.1247 - 1255.
- 91.Dörffel, Y. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension / Y. Dörffel, C. Lätsch, B. Stuhlmüller // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - № 1. - P.113-117.
- 92.Doris, P.A. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat / P.A. Doris // Physiol Genomics. - 2017. - Vol. 49. - № 11. - P. 601-617.
- 93.Drury, E.R. Sex differences in blood pressure regulation and hypertension: renal, hemodynamic, and hormonal mechanisms / E.R. Drury, J. Wu, J.C. Gigliotti // Physiol Rev. - 2024. - Vol. 104. - № 1. - P. 199 - 251.
- 94.Dupas, J. Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats / J. Dupas, A. Feray, C. Goanvec // Biomed Res Int. - 2017. - Vol. 2017. - P. 2494067.
- 95.Duprez, D.A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review / D.A. Duprez // J Hypertens. - 2006. - Vol. 24. - № 6. - P. 983 - 991.
- 96.Edwards, J.M. The Obligatory Role of the Acetylcholine-Induced Endothelium-Dependent Contraction in Hypertension: Can Arachidonic Acid Resolve this Inflammation? / J.M. Edwards, C.G. McCarthy, C.F. Wenceslau // Curr Pharm Des. - 2020. - Vol. 26. - № 30. - P. 3723 - 3732.
- 97.Egan, B.M. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering / B.M. Egan, K. Stepniakowski, T.L. Goodfriend // Am J Hypertens. - 1994. - Vol. 7. - № 10. - P. 886 - 893.
- 98.Egan, B.M. Insulin resistance and the sympathetic nervous system / B.M Egan // Curr Hypertens Rep. - 2003. - Vol. 5. - № 3. - P. 247 - 254.
- 99.Egan, K. Eicosanoids and the vascular endothelium / K. Egan, G.A. Fitzgerald // Handb Exp Pharmacol. - 2006. - Vol. 176. - Pt. 1. - P. 189 -211.

100. Ely, D.L. Hypertension in the spontaneously hypertensive rat is linked to the Y chromosome / D.L. Ely, M.E. Turner // *Hypertension*. - 1990. - Vol. 16. - № 3. - P. 277 - 281.
101. Engeli, S. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? / S. Engeli, P. Schling, K. Gorzelniak // *Int J Biochem Cell Biol.* - 2003. - Vol. 35. - № 6. - P. 807- 825.
102. Estadella, D. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats / D. Estadella, L.M. DOyama, A.R. Dâmaso // *Nutrition*. - 2004. - Vol. 20. - № 2. - P. 218 - 224.
103. Esser, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2014. - Vol. 105. - № 2. - P. 141 - 150.
104. Fahed, G. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan // *Int J Mol Sci.* - 2022. - Vol. 23. - № 2. - P. 786.
105. Fakhoury-Sayegh, N. Characteristics of nonalcoholic fatty liver disease induced in wistar rats following four different diets / N. Fakhoury-Sayegh, V. Trak-Smayra, A. Khazzaka // *Nutr Res Pract*. - 2015. - Vol. 9. - № 4. - P. 350 - 357.
106. Féletalou, M. Endothelium-Dependent Hyperpolarization and Endothelial Dysfunction / M. Féletalou // *J Cardiovasc Pharmacol*. - 2016. -Vol. 67. - № 5. - P.373 – 387.
107. Féletalou, M. EDHF: an update / M. Féletalou, P.M. Vanhoutte // *Clin Sci (Lond)*. - 2009. - Vol. 117. - № 4. - P. 139 - 155.
108. Fernandez-Real, J.M. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / J.M. Fernandez-Real, M. Vayreda, C. Richart // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - Vol. 86. - № 3. - P.1154 -1159.
109. Fliers, E. White adipose tissue: getting nervous / E. Fliers, F. Kreier, P.J. Voshol // *J Neuroendocrinol*. - 2003. - Vol. 15. - № 11. - P. 1005 - 1010.
110. Foradori, C.D. Non-genomic actions of androgens. C.D. Foradori, M.J., Weiser, R.J. Handa // *Front. Neuroendocrinol*. - 2008. - Vol. 29. - № 2. - P.169 -181.
111. Frismantiene, A. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity / A. Frismantiene, M. Philippova, P. Erne // *Cell Signal*. - 2018. - Vol. 52. - P. 48 - 64.
112. Fuchs, T. Animal models in metabolic syndrome / T. Fuchs, M.P. Loureiro, L.E. Macedo // *Rev Col Bras Cir*. - 2018. - Vol. 29. - № 5. - P. - e1975.
113. Fujioka, S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity / S. Fujioka, Y. Matsuzawa, K. Tokunaga // *Metabolism*. - 1987. - Vol. 36. - P.54 - 59.

114. Fukai, S. Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers / S. Fukai, M. Akishita, M. Miyao // Geriatr Gerontol Int. - 2010. - Vol. 10. - № 1. - P. 32 - 39.
115. Fusco, E. Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique / E. Fusco, M. Pesce, V. Bianchi // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2020. - Vol. 30. - № 2. - P. 306 - 312.
116. Gami, A.S. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A.S. Gami, B.J. Witt, D.E. Howard // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 403 - 414.
117. Garcia Diaz, A. I. New Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rat transgenic models with ubiquitous expression of green fluorescent protein / A. I. Garcia Diaz // Dis. Model. Mech. - 2016. - Vol. 9. - № 4. P. 463 - 471.
118. Garland, C.J. Compromised vascular endothelial cell SK(Ca) activity: a fundamental aspect of hypertension? / C.J. Garland // Br J Pharmacol. - 2010. - Vol. 160. - № 4. - P. 833-835.
119. Garland, C.J., Hiley CR, Dora KA. EDHF: spreading the influence of the endothelium / C.J. Garland, C.R. Hiley, K.A. Dora // Br J Pharmacol. - 2011. - Vol. 164. - № 3. - P. 839 - 852.
120. Gaubert, M.L. Endothelium-derived hyperpolarizing factor as an in vivo back-up mechanism in the cutaneous microcirculation in old mice / M.L. Gaubert, D. Sigaudo-Roussel, D. Tarta // J Physiol. - 2007. - Vol. 585. - Pt 2. - P. 617 - 626.
121. Gerdts, E. Sex differences in cardiometabolic disorders / E. Gerdts, V. Regitz-Zagrosek // Nat Med. - 2019. - Vol. 25. - № 11. - P. 1657 - 1666.
122. Gierach, M. Junik R. Metabolic syndrome in women - correlation between BMI and waist circumference / M. Gierach, R. Junik // Endokrynol Pol. - 2022. - Vol. 73. - № 1. - P.163 - 164.
123. Giles, T.D. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins / T.D Giles, G.E. Sander, B.D. Nossaman // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2012. - Vol. 14. - № 4. - P. 198 - 205.
124. Giles, T.D. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease / T.D. Giles // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2006. - Vol. 12. - № 4. - P. 2 - 16.
125. Gimbrone, Jr M.A. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis / Jr M.A. Gimbrone, J.N. Topper, T. Nagel // Ann N Y Acad Sci. - 2000. - Vol. 902. - P. 230 - 239.
126. Girkantaite, Z. Laser Doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome / Z. Girkantaite, A.

- Laucyte-Cibulskiene, L. Ryliskyte // Microvasc Res. - 2022. - Vol. 142. - P. 104373.
127. Codazzi, V. Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents / V. Codazzi, G. Frontino, L. Galimberti // Endocrine. - 2024. - Vol. 84. - № 1. - P. 16 - 28.
128. Goodfriend, T.L. Aldosterone in obesity / T.L. Goodfriend, B.M. Egan, D.E. Kelley // Endocr Res. - 1998. - Vol. 24. - № 3-4. - P. 789 - 796.
129. Gonzalez, J.T. Dietary Fructose Metabolism By Splanchnic Organs: Size Matters / J.T. Gonzalez, J.A. Betts // Cell Metab. - 2018. - Vol. 27. - № 3. - P. 483 - 485.
130. Gori, T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist / T. Gori // Int J Mol Sci. - 2018. - Vol. 19. - № 12. - P. 3838.
131. Grassi, G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives / G. Grassi, R. Dell'Oro, A. Facchini // J Hypertens. - 2004. - Vol. 22. - № 12. - P. 2363-2369.
132. Grassi, G. Autonomic imbalance and metabolic syndrome: unravelling interactions, mechanisms and outcomes / G. Grassi, G. Seravalle // J Hypertens. - 2006. - Vol. 24. - № 1. - P. 47 - 49.
133. Grinevich, A. A new approach to the analysis of skin blood flow oscillations in human / A. Grinevich, A. Tankanag, I. Tikhonova // Microvasc Res. - 2019. - Vol. 126. - P. 103889.
134. Grundy, S.M. Metabolic syndrome pandemic / S.M. Grundy, Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2008. - Vol. 28. - № 4. - P. 629 - 636.
135. Grundy, S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor / S.M. Grundy // J Clin Endocrinol Metab. - 2007. - Vol. 92. - № 2. - P. 399 - 404.
136. Guldan, M. Understanding the Role of Sex Hormones in Cardiovascular Kidney Metabolic Syndrome: Toward Personalized Therapeutic Approaches / M. Guldan, S. Unlu, S.M. Abdel-Rahman // J Clin Med. - 2024. - Vol. 13. - № 15. - P. 4354.
137. Guven, G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application / G. Guven, M.P. Hilty, C. Ince // Blood Purif. - 2020. - Vol. 49. - № 1-2. - P. 143 - 150.
138. Haffner, S.M. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) / S.M. Haffner, R.A. Valdez, H.P. Hazuda // Diabetes. - 1992. - Vol. 41. - № 6. - P. 715 - 722.
139. Haidara, M.A. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus / M.A. Haidara, H.Z. Yassin, M. Rateb // Curr Vasc Pharmacol. - 2006. - Vol. 4. - № 3. - P. 215 - 227.
140. Hamill, R.W. Peripheral autonomic nervous system, chap. 4. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. Primer on the

- autonomic nervous system / R.W. Hamill, R. E. Shapiro, M.A. Vizzard // London: Academic Press. - 2012. - P. 17 - 26.
141. Han, X. Sexual dimorphism in rat aortic endothelial function of streptozotocin-induced diabetes: possible involvement of superoxide and nitric oxide production / X. Han, R. Zhang, L. Anderson // Eur J Pharmacol. - 2014. - Vol. 723. - P. 442 - 450.
 142. Hannou, S.A. Fructose metabolism and metabolic disease / S.A. Hannou, D.E. Haslam, N.M. McKeown // J Clin Invest. - 2018. - Vol. 128. - № 2. - P. 545 - 555.
 143. Hasan, A. Mechanism of canagliflozin-induced vasodilation in resistance mesenteric arteries and the regulation of systemic blood pressure/ A. Hasan, F. Zerin, S. Menon // N J Pharmacol Sci. - 2022. - Vol. 150. - № 4. - P. 211 - 222.
 144. Hayden, M.R. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019 / M.R. Hayden // J Int Med Res. - 2020. - Vol. 48. - № 7. - P. 300060520939746.
 145. Haynes, M.P. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-Akt pathway in human endothelial cells / M.P. Haynes, D. Sinha, K.S. Russell // Circ Res. - 2000. - Vol. 87. - № 8. - P. 677 - 682.
 146. Heinlein, C.A. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions / C.A. Heinlein, C. Chang // Mol. Endocrinol. - 2002. - Vol.16. - № 10. - P. 2181 - 2187.
 147. Hengel, F.E. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag/F.E. Hengel, C. Sommer, U. Wenzel // Dtsch Med Wochenschr. - 2022. - Vol. 147. - № 7. - P. 414 - 428.
 148. Herman, M.A. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis / M.A. Herman, V.T. Samuel // Trends Endocrinol Metab. - 2016. - Vol. 27. - № 10. - P. 719 - 730.
 149. Herman, S.M. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men / S.M. Herman, J.T. Robinson, R.J. McCredie // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 1997. - Vol. 17. - № 10. - P. 2004 - 2009.
 150. Hilgers, R.H. Reduced expression of SKCa and IKCa channel proteins in rat small mesenteric arteries during angiotensin II-induced hypertension / R.H Hilgers, R.C. Webb // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2007. - Vol. 292. - № 5. - P. 2275 - 2284.
 151. Hirooka, Y. Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System / Y. Hirooka // Am J Hypertens. - 2020. - Vol. 33. - № 10. - P. 914 - 926.
 152. Högestätt, E.D. Involvement of sensory nerves in vasodilator responses to acetylcholine and potassium ions in rat hepatic artery / E.D. Högestätt, R.

- Johansson, D.A Andersson // Br J Pharmacol. - 2000. - Vol. 130. - № 1. - P. 27 - 32.
153. Holowatz, L.A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L.A. Holowatz, C.S. Thompson-Torgerson, W.L. Kenney // J Appl Physiol. - 2008. - Vol. 105. - № 1. - P. 370 - 372.
154. Holterman, A.X. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients / A.X. Holterman, G. Guzman, G. Fantuzzi // Obesity (Silver Spring). - 2013. - Vol. 21. - № 3. - P. 591 - 597.
155. Hopkins, J.L. Expression of Metabolic Syndrome in Women with Severe Obesity / J.L. Hopkins, P.N. Hopkins, E.A. Brinton // Metab Syndr Relat Disord. - 2017. - Vol. 15. - № 6. - P. 283-290.
156. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature. - 2006. - Vol. 444. - № 7121. - P. 860-7.
157. Hrometz, S.L. Expression of multiple alpha1-adrenoceptors on vascular smooth muscle: correlation with the regulation of contraction / S.L. Hrometz, S.E. Edelmann, D.F. McCune // J Pharmacol Exp Ther. - 1999. - Vol. 290. - № 1. - P. 452 - 463.
158. Huang, P.L. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease / P.L. Huang // Trends Endocrinol Metab. - 2009. - Vol. 20. - № 6. - P. 295 - 302.
159. Ishii, S. Metabolic syndrome, Sarcopenia and role of sex and age: crosssectional analysis of Kashiwa cohort study / S. Ishii, T. Tanaka, M. Akishita // PLoS One. - 2014. - Vol. 9. - № 11. - P. e112718.
160. Jain, T. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis / T. Jain, E.A. Nikolopoulou, Q. Xu// Pharmacol Ther. - 2018. - Vol. 183.- P. 22 - 33.
161. Jin, S. Hydrogen sulfide ameliorated L-NAME-induced hypertensive heart disease by the Akt/eNOS/NO pathway / S. Jin, X. Teng X, L. Xiao // Exp Biol Med (Maywood). - 2017. - Vol. 242. - № 18. - P. 1831-1841.
162. Johnson, R.J. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease / R.J. Johnson, M.S. Segal, Y. Sautin // Am J Clin Nutr. - 2007. - Vol. 86. - № 4. - P. 899 - 906.
163. Johnson, J.M. Local thermal control of the human cutaneous circulation / J.M. Johnson, D.L.Jr. Kellogg // J Appl Physiol. - 2010. - Vol. 109. - № 4. - P. 1229 - 1238.
164. Jonk, A.M. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension / A.M. Jonk, A.J. Houben, R.T. de Jongh // Physiology (Bethesda). - 2007. - Vol. 22. - P. 252 - 260.

165. Julius, S. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan / S. Julius, L. Krause, N.J. Schork // *J Hypertens.* - 1991. - Vol. 9. - № 1. - P. 77 - 84.
166. Kagota, S. Disturbances in nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome / S. Kagota, Y. Yamaguchi, N. Tanaka // *Life Sci.* - 2006. - Vol. 78. - № 11. - P. 1187 - 1196.
167. Kamata, K. A comparative study on the rat aorta and mesenteric arterial bed of the possible role of nitric oxide in the desensitization of the vasoconstrictor response to an 1-adrenoceptor agonist / K. Kamata, A. Makino // *Br J Pharmacol.* - 1997. - Vol. 120. - № 7. - P. 1221 - 1228.
168. Kaneko, C. Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation / C. Kaneko J. Ogura, S. Sasaki // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* - 2017. - Vol. 1861. - № 3. - P. 559 - 566.
169. Kataoka, C. Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular inflammation and remodeling induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats / C. Kataoka, K. Egashira, S. Inoue // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 39. - № 2. - P. 245 - 250.
170. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M.V. Autieri, R. Scalia // *Am J Physiol Cell Physiol.* - 2021. - Vol. 320. - № 3. - P. 375 - 391.
171. Kearney, M.T. Insulin resistance and endothelial cell dysfunction: studies in mammalian models / M.T Kearney, E.R. Duncan, M. Kahn M // *Exp Physiol.* - 2008. - Vol. 93. - № 1. - P. 158 - 163.
172. Khaddaj Mallat, R. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system/ R. Khaddaj Mallat, C. Mathew John, D.J. Kendrick // *Crit Rev Clin Lab Sci.* - 2017. - Vol. 54. - № 7-8. - P. 458 - 470.
173. Kidambi, S. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks / S. Kidambi, S, J.M. Kotchen, C.E. Grim // *Hypertension.* - 2007. - Vol. 49. - № 3. - P. 704 - 711.
174. Kienitz, T. Testosterone and blood pressure regulation / T. Kienitz, M. Quinkler // *Kidney Blood Press Res.* - 2008. - Vol. 31. - № 2. - P. 71 - 79.
175. Kim, S.M. Endothelial dysfunction induces atherosclerosis: increased aggrecan expression promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells / S.M. Kim, J.W. Huh, E.Y. Kim // *BMB Rep.* - 2019. - Vol. 52. - № 2. - P. 145 - 150.
176. King, G.L. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture / G.L. King, K. Park, Q. Li // *Diabetes.* - 2016. - Vol. 65. - № 6. - P. 1462 - 1471.
177. Koenen, M. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M.A. Hill, P. Cohen // *Circ Res.* - 2021. - Vol. 128. - № 7. - P. 951-968.

178. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv Exp Med Biol.* - 2017. - Vol. 956. - P. 511 - 540.
179. Koutny, F. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative / F. Koutny, D. Weghuber, E. Bollow // *Pediatr Obes.* - 2020. - Vol. 15. - № 4. - P. 12601.
180. Krentz, A.J. Vascular disease in the metabolic syndrome: do we need to target the microcirculation to treat large vessel disease? / A.J., Krentz, G. Clough, C.D. Byrne // *J Vasc Res.* 2009. - Vol. 46. - № 6. - P. 515 - 526.
181. Krüger-Genge, A. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R.P. Franke // *Int J Mol Sci.* - 2019. - Vol. 20. - № 18. - P. 4411.
182. Kulkarni, S. Adrenoceptors and Hypertension / S. Kulkarni, I.B. Wilkinson // *Handb Exp Pharmacol.* - 2024. - Vol. 285. - P. 297 - 332.
183. Kulkarni, H. Lipidomics in the Study of Hypertension in Metabolic Syndrome / H. Kulkarni, M. Mamtani, J. Blangero // *Curr Hypertens Rep.* - 2017. - Vol. 19. - № 1. - P. 7.
184. Kurukulasuriya, L.R. Hypertension in obesity. / L.R. Kurukulasuriya, S. Stas, G. Lastra // *Med. Clin. N. Am.* - 2011. - Vol. 95. - № 5. - P. 903 - 917.
185. Kvernmo, H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / H.D. Kvernmo, A. Stefanovska, K.A. Kirkeboen // *Microvasc Res.* - 1999. - Vol. 57. - № 3. - P. 298 - 309.
186. Lambert, G.W. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome - causes, consequences and therapeutic implications / G.W. Lambert, N.E. Straznicky, E.A. Lambert // *Pharmacol Ther.* 2010. - Vol. 126. - № 2. - P. 159 - 172.
187. Lê, KA. Metabolic effects of fructose / KA. Lê, T L. appy L // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* - 2006. - Vol. 9. - № 4. - P. 469 - 475.
188. Landmesser, U. Endothelial function and hypertension / U. Landmesser, H. Drexler // *Curr Opin Cardiol.* - 2007. - Vol. 22. - № 4. - P. 316 - 320.
189. Landsberg, L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why) / L. Landsberg // *J Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - Pt. 2. - № 3. - P. 523 - 528.
190. Legeza, B. Fructose, Glucocorticoids and Adipose Tissue: Implications for the Metabolic Syndrome / B. Legeza, P. Marcolongo, A. Gamberucci // *Nutrients.* - 2017. - Vol. 9. - № 5. - P. 426.
191. Lee, A.M. Trends in Metabolic Syndrome Severity and Lifestyle Factors Among Adolescents / A.M. Lee, M.J. Gurka, M.D. DeBoer // *Pediatrics.* - 2016. - Vol. 137. - № 3. - P. 2015 - 3177.

192. Lee, A.M. A metabolic syndrome severity score to estimate risk in adolescents and adults: current evidence and future potential / A.M. Lee, M.J. Gurka, M.D. DeBoer // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2016. - Vol. 14. - № 4. - P. 411 - 413.
193. Lemieux, I. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future / I. Lemieux, J.P. Després // Nutrients. - 2020. - Vol. 12. - № 11. - P. 3501.
194. Leo, C.H. Impairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes / C.H. Leo, J.L. Hart, O.L. Woodman // Br J Pharmacol. - 2011. - Vol. 162. - № 2. - P. 365 - 377.
195. Leung, J.Y. Effects of nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, on cardiovascular function in 2 rat models of diabetes / J.Y. Leung, C.C. Pang // J Cardiovasc Pharmacol. - 2014. - Vol. 64. - № 1. - P. 79 - 86.
196. Lewis, G.F. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / G.F. Lewis, A. Carpentier, K. Adeli // Endocr Rev. - 2002. - Vol. 23. - № 2. - P. 201 - 229.
197. Li, L. Lipid Metabolism in Vascular Smooth Muscle Cells Influenced by HCMV Infection / L. Li, Y. Li, Z. Dai // Cell Physiol Biochem. - 2016. - Vol. 39. - № 5. - P. 1804 -1812.
198. Li, J. Reduction of NO- and EDHF-mediated vasodilatation in hypertension: role of asymmetric dimethylarginine / J. Li, Z. Zhou, D.J. Jiang // Clin Exp Hypertens. - 2007. - Vol. 29. - № 7. - P. 489 - 501.
199. Li, J.C. Diabetes Attenuates the Contribution of Endogenous Nitric Oxide but Not Nitroxyl to Endothelium Dependent Relaxation of Rat Carotid Arteries / J.C. Li, A. Velagic, C.X. Qin // Front Pharmacol. - 2021. - Vol. 21. - № 11. - P. 585740.
200. Li, S.G. Sympathetic nervous activity and arterial pressure responses during rest and acute behavioral stress in SHR versus WKY rats / S.G. Li, J.E. Lawler, D.C. Randall // J Auton Nerv Syst. - 1997. - Vol. 62. - № 3. - P. 147 - 154.
201. Liégeois, J.F. Modulation of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry / J.F. Liégeois, F. Mercier, A. Graulich // Curr Med Chem. - 2003. -Vol. 10. - № 8. - P. 625-647.
202. Lindgren, K. Hagelin E., Hansén N. Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance // K. Lindgren, E. Hagelin, N. Hansén //J Hypertens. - 2006. - Vol. 24. - № 1. - P. 143 - 150.
203. Litwin, M. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension / M. Litwin, Z. Kułaga // Pediatr Nephrol. - 2021. - Vol. 36. - № 4. P. 825-837.
204. Liu, S.F. Endogenous nitric oxide modulates adrenergic neural vasoconstriction in guinea-pig pulmonary artery / S.F. Liu, D.E. Crawley, T.W. Evans // Br J Pharmacol. - 1991. - Vol. 10. - № 2. - P. 565 - 569.

205. Lizotte, E. Expression, distribution and regulation of sex steroid hormone receptors in mouse heart / E. Lizotte, S.A. Grandy, A. Tremblay // Cell. Physiol. Biochem. - 2009. - Vol. 23. - № 1-3. - P. 75 - 86.
206. Loh, Y.C. Overview of the Microenvironment of Vasculature in Vascular Tone Regulation / Y.C. Loh, C.S. Tan, Y.S. Ch'ng // Int. J. Mol. Sci. - 2018. - Vol. 19. - № 1. - P. 120.
207. Lorigo, M. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view / M. Lorigo, M. Mariana, M.C. Lemos // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 2020. - Vol. 196. - P.105496.
208. Louis, W.J. Genealogy of the spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat strains: implications for studies of inherited hypertension / W.J. Louis, L.G. Howes // J Cardiovasc Pharmacol. - 1990. - Vol. 16. - Suppl 7. - P.1 - 5.
209. Lucas-Herald, A.K. Androgens and Androgen Receptors as Determinants of Vascular Sex Differences Across the Lifespan / A.K. Lucas-Herald, R.M. Touyz // Can. J. Cardiol. - 2022. - Vol. 38. - № 12. - P. 1854 - 1864.
210. Luk, C. Paracrine Role of the Endothelium in Metabolic Homeostasis in Health and Nutrient Excess / C. Luk, N.J. Haywood // Front Cardiovasc Med. 2022. - Vol. 9. - № 9. - P. 882923.
211. Malkin, C.J. Effect of testosterone on ex vivo vascular reactivity in man / C.J. Malkin, R.D. Jones, T.H. Jones // Clin Sci (Lond). - 2006. - Vol. 111. - № 4. - P. 265 -274.
212. Mancia, G. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome / G. Mancia, P. Bousquet, J.L. Elghozi // J Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - № 5. - P. 909 - 920.
213. Manrique, C. Endothelial Estrogen Receptor- α Does Not Protect Against Vascular Stiffness Induced by Western Diet in Female Mice / C. Manrique, G. Lastra, F.I. Ramirez-Perez // Endocrinology. - 2016. - Vol. 157. - № 4. - P. 1590 - 1600.
214. Marti, C.N. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C.N. Marti, M. Gheorghiade, A.P. Kalogeropoulos // J Am Coll Cardiol. - 2012. - Vol. 60. - № 16. - P. 1455 - 1469.
215. Martos, R. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss / R. Martos, M. Valle, R.M. Morales // Metabolism. - 2009. - Vol. 58. - № 8. - P. 1153 - 1160.
216. Masenga, S.K. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / S.K. Masenga // Int. J. Mol. Sci. - 2023. - Vol. 24. - № 9. - P 7898.
217. Masuyama, Y. Adrenoceptors in experimental hypertension / Y. Masuyama, K. Fukuda // Clin Exp Hypertens A. - 1989. - Vol. 11. - Suppl 1. - P. 31 - 42.

218. Mathieu, P. Visceral obesity and the heart / P. Mathieu, P. Pibarot, E. Larose // *Int J Biochem Cell Biol.* - 2008. - Vol. 40. - № 5. - P. 821 - 836.
219. Marzoog, B.A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target / B.A. Marzoog // *J Diabetes Metab Disord.* - 2022. - Vol. 21. - № 2. - P. 1903 - 1911.
220. Meczekalski, B. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health / B. Meczekalski, K. Katulski, A. Czyzyk // *J Endocrinol Invest.* - 2014. - Vol. 37. - № 11. - P. 1049 - 1056.
221. Mikhail, N. Epidemiological and Clinical Aspects of Obesity Related Hypertension / N. Mikhail, M.L. Tuck // *J Clin Hypertens (Greenwich).* - 2000. - Vol. 2. № 1. - P. 41 - 45.
222. Miller, J.M. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 national health and nutrition examination survey / J.M. Miller, M.B. Kaylor, M. Johannsson // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2014. - Vol. 12. - № 10. - P. 527 - 532.
223. Miller, J.H. Antidiuresis associated with administration of insulin / J.H. Miller, M.D. Bogdonoff // *J Appl Physiol.* - 1954. - Vol. 6. - № 8. - P. 509 - 12.
224. Montagnani, M. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells / M. Montagnani, L.V. Ravichandran, H. Chen // *Mol Endocrinol.* - 2002. - Vol. 16. - № 8. - P. 1931 - 1942.
225. Montezano, A.C. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician / A.C. Montezano, R.M. Touyz // *Can J Cardiol.* - 2012. - Vol. 28. - № 3.- P. 288 - 295.
226. Moraes-Silva, I.C. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development/ I.C. Moraes-Silva, C. Mostarda, E.D. Moreira // *J Appl Physiol.* - 2013. - Vol. 114. - № 6. - P. 786 - 791.
227. Moreira, M.C. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? / M.C Moreira, I.S. Pinto, A.A. Mourão // *Front Physiol.* - 2015. - Vol. 25. - № 6. - P. 234.
228. Moreno, J.A. A single oral dose of fructose induces some features of metabolic syndrome in rats: role of oxidative stress / J.A. Moreno, E. Hong // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2013. - Vol. 23. - № 6. - P. 536 - 542.
229. Mottillo, S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2010. - Vol. 56. - № 14. - P. 1113 - 1132.
230. Morrison, J.A. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics

- Follow-up Study / J.A. Morrison, L.A. Friedman, C. Gray-McGuire // Pediatrics. - 2007. - Vol. 120. - № 2. - P. 340 - 345.
231. Mozumdar, A. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999 - 2006 / A. Mozumdar, G. Liguori // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34. - № 1. - P. 216 - 219.
232. Murakami, T. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma / T. Murakami, S. Michelagnoli, R. Longhi // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 1995. - Vol. 15. - № 11. - P. 1819 - 1828.
233. Murphy, E. Estrogen signaling and cardiovascular disease / E. Murphy, // Circ. Res. - 2011. - Vol. 109. - № 6. - P. 687 - 696.
234. Nappo, A. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study / A. Nappo, E.M. González-Gil, W. Ahrens // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2017. - Vol. 27. - № 6. - P. 543 - 551.
235. Ndrepepa, G. Uric acid and cardiovascular disease / G. Ndrepepa // Clin Chim Acta. - 2018. - Vol. 484. - P. 150-163.
236. Neeland, I.J. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: Clinical challenges and implications for management / I.J. Neeland, P. Poirier, J.P. Després // Circulation. - 2018. - Vol. 137. - № 13. - P. 1391 - 1406.
237. Nizet, A. Control by insulin of sodium potassium and water excretion by the isolated dog kidney / A. Nizet, P. Lefebvre, J. Crabbé // Pflugers Arch. - 1971. - Vol. 323. - № 1. - P. 11-20.
238. Noubiap, J.J. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis / J.J. Noubiap, J.R. Nansseu, E. Lontchi-Yimagou // Lancet Child Adolesc Health. - 2022. - Vol. 6. - № 3. - P. 158 - 170.
239. Ogola, B.O. Sex differences in vascular aging and impact of GPER deletion / B.O. Ogola, C.M. Abshire, B. Visnaiuskas // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2022. - Vol. 323. - № 2. - P. 336 - 349.
240. Owens, G.K. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease / G.K. Owens, M.S. Kumar, B.R. Wamhoff // Physiol Rev. - 2004. - Vol. 84. - P. 767 - 801.
241. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia // Circulation. 2001. - Vol. 104. - № 2. - P. 191 - 196.
242. Pravenec, M. Recent advances in genetics of the spontaneously hypertensive rat / M. Pravenec, T.W. Kurtz // Curr. Hypertens. Rep. - 2010. - Vol. 12. - № 1. - P. 5 - 9.
243. Palmer, B.F. The sexual dimorphism of obesity / B.F. Palmer, D.J. Clegg // Mol Cell Endocrinol. - 2015. - Vol. 402. - P. 113 - 119.

244. Pausova, Z. Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / Z. Pausova, B. Deslauriers, D. Gaudet // Hypertension. - 2000. - Vol. 36. - № 1. - P. 14 - 9.
245. Peiró, C. Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway / C. Peiró, T. Romacho, V. Azcutia // Cardiovasc Diabetol. - 2017. - Vol. 16. - № 1. - P. 25.
246. Pinterova, L. Rat epididymal fat tissue express all components of the renin-angiotensin system / L. Pinterova, O. Krizanova, S. Zorad // Gen Physiol Biophys. - 2000. - Vol. 19. - № 3. - P. 329 - 334.
247. Pollock, N.K., Bundy V., Kanto W. Greater fructose consumption is associated with cardiometabolic risk markers and visceral adiposity in adolescents / N.K. Pollock, V. Bundy, W. Kanto // J Nutr. - 2012. - Vol. 142. - № 2. - P. 251 - 257.
248. Pradhan, A.D. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women / A.D. Pradhan // Clin Chem. - 2014. - Vol. 60. - № 1. - P. 44 - 52.
249. Puzserova, A. Age-related alterations in endothelial function of femoral artery in young SHR and WKY rats / A. Puzserova, V. Illovska, P. Balis // Biomed Res Int. - 2014. - Vol. 2014. - P. 658479.
250. Reamy, B.V. Prevention of Cardiovascular Disease / B.V. Reamy, P.M. Williams, D.P. Kuckel // Prim Care. - 2018. - Vol. 45. - № 1. - P. 25 - 44.
251. Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // N Engl J Med. - 1996. - Vol. 334. - № 6. - P. 374 - 381.
252. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. - 1988. - Vol. 37. - № 12. - P. 1595 - 1607.
253. Rech, C.M. Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women / C.M. Rech, R. Clapauch, Md. de Souza // Eur J Endocrinol. - 2016. - Vol. 174. - № 3. - P. 297 - 306.
254. Regitz-Zagrosek, V. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease / V. Regitz-Zagrosek, G. Kararigas // Physiol Rev. -2017. - Vol. 97. - № 1. - P. 1 - 37.
255. Regitz-Zagrosek, V., Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes / V. Regitz-Zagrosek, C. Gebhard // Nat Rev Cardiol. - 2023. - Vol. 20. - № 4. - P. 236 - 247.
256. Rendell, M.S. The relationship of laser-Doppler skin blood flow measurements to the cutaneous microvascular anatomy / M.S. Rendell, M.F. Finnegan, J.C. Healy // Microvasc Res. - 1998. - Vol. 55. - № 1. - P. 3 - 13.

257. Revelo, X.S. Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity/ X.S. Revelo, H. Luck, S. Winer // Endocr Pathol. - 2014. - Vol. 25. - № 1. - P. 93 - 101.
258. Ridker, P.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? / P.M. Ridker, P.W. Wilson, S.M. Grundy // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - № 23. - P. 2818 - 2825.
259. Rocchini, A.P. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance / A.P. Rocchini // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2000. - Vol.10. -№ 5. - P. 287 - 294.
260. Rochlani, Y. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, J.L. Mehta // Cardiovasc Drugs Ther. - 2015. - Vol. 29. - № 4. - P. 329 - 338.
261. Rossi, M. The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? M. Rossi, A. Carpi, F. Galetta // Biomed Pharmacother. - 2006. - Vol. 60. - № 8. - P. 437-442.
262. Rossi, G.P. Genetic screening in arterial hypertension /, G.P. Rossi, G. Ceolotto, B. Caroccia // Nat Rev Endocrinol. - 2017. - Vol. 13. - № 5. - P. 289 - 298.
263. Rotundo, L. The Association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study / L. Rotundo, A. Persaud, M. Feurdean // Clin Mol Hepatol. - 2018. - Vol. 24. - № 4. - P. 392 - 401.
264. Saad, F. The role of testosterone in the metabolic syndrome: a review / F. Saad, L. Gooren // J Steroid Biochem Mol Biol. - 2009. - Vol. 114. - № 1-2. - P. 40 - 43.
265. Schächinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schächinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher //Circulation. - 2000. - Vol. 101. - № 16. - P. 1899 -1906.
266. Saito, Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review / Y. Saito, A. Tanaka, K. Node // J Cardiol. - 2021. - Vol. 78. - № 1. - P. 51 - 57.
267. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // Curr Hypertens Rep. - 2018. - Vol. 20. - № 2. - P. 12.
268. Sánchez-Lozada, L.G. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats / L.G. Sánchez-Lozada, E. Tapia, A. Jiménez // Am J Physiol Renal Physiol. - 2007. - Vol. 292. - № 1. - P. 423 - 429.
269. Santilli, F. Metabolic Syndrome: Sex-Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach / F. Santilli, D. D'Ardes, M.T. Guagnano // Curr Med Chem. - 2017. - Vol. 24. - № 24. - P. 2602 - 2627.
270. Sato Mito, N. Long term effects of high fat and sucrose diets on obesity and lymphocyte proliferation in mice / N. Sato Mito, M. Suzui, H. Yoshino // J Nutr Health Aging. - 2009. - Vol. 13. - № 7. - P. 602 - 606.

271. Shah, R.V. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: The MESA Study / R.V. Shah, V.L. Murthy, S.A. Abbasi // JACC Cardiovasc. Imaging. - 2014. - Vol. 7. - № 12. - P. 1221 - 1235.
272. Schächinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schächinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - № 16. - P. 1899 -1906.
273. Shaligram, S. Mesenteric arterial dysfunction in the UC Davis Type 2 Diabetes Mellitus rat model is dependent on pre-diabetic versus diabetic status and is sexually dimorphic / S. Shaligram, F. Akther, M.R. Razan // Eur J Pharmacol. - 2020. - Vol. 879. - P. 173089.
274. Shufelt, C.L. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease/ C.L. Shufelt, C. Pacheco, M.S. Tweet // Adv Exp Med Biol. - 2018. - Vol. 1065. - P. 433 - 454.
275. Sarafidis, P.A. Insulin resistance and endothelin: another pathway for renal injury in patients with the cardiometabolic syndrome? / P.A. Sarafidis, A.N. Lasaridis // J Cardiometab Syndr. - 2008. - Vol. 3. - № 3. - P. 183 - 187.
276. Sarrafzadegan, N. Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions / N. Sarrafzadegan, M. Gharipour, M. Sadeghi // ARYA Atheroscler. - 2013. - Vol. 9. - № 1. - P. 70 - 6.
277. Sarkar, O. Nitric oxide attenuates overexpression of $\text{G}\alpha$ proteins in vascular smooth muscle cells from SHR: Role of ROS and ROS-mediated signaling / O. Sarkar, Y. Li, M.B. Anand-Srivastava // PLoS One. - 2017. - Vol. 12. - № 7. - P. e0179301.
278. Sastre, E. Perivascular innervation of the superior mesenteric artery: pathophysiological implications / E. Sastre, I. Márquez-Rodas, J. Blanco-Rivero // Rev Neurol. - 2010. - Vol. 50. - № 12. - P. 727 - 737.
279. Serné, E.H. Microvascular dysfunction: causative role in the association between hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome? / E.H. Serné, R.T. de Jongh, E.C. Eringa // Essays Biochem. - 2006. - Vol. 42. - P. 163 - 176.
280. Shen, J. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. / J. Shen, W. San, Y. Zheng // Biomed Pharmacother. - 2023. - Vol. 168. - P. 115802.
281. Schipper, H.S. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance / H.S. Schipper, M. Rakhshandehroo, S.F.van de Graaf // J Clin Invest. - 2012. - Vol. 122. - № 9. - P. 3343 - 3354.
282. Schillaci, G. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension / G. Schillaci, M. Pirro, G. Vaudo // J Am Coll Cardiol. - 2004. - Vol. 43. - № 10. - P. 1817 - 1822.
283. Shimabukuro, M. Impact of individual metabolic risk components or its clustering on endothelial and smooth muscle cell function in men Cardiovasc Diabetol. – M. Shimabukuro, N. Higa, H. Masuzaki. - 2016. - Vol. 15. - P. 77.

284. Schmidt, R.E., Parvin C.A., Green K.G. Synaptic ultrastructural alterations anticipate the development of neuroaxonal dystrophy in sympathetic ganglia of aged and diabetic mice/ R.E. Schmidt, C.A. Parvin, K.G. Green // J Neuropathol Exp Neurol. - 2008. - Vol. 67. - № 12. - P. 1166 - 1186.
285. Sebastian, S.A. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review / S.A. Sebastian, I. Padda, G. Johal // Curr Probl Cardiol. - 2024. - Vol. 49. - № 2. - P. 102344.
286. Seravalle, G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease / G. Seravalle, G. Mancia, G. Grassi // High Blood Press Cardiovasc Prev. - 2014. - Vol. 21. - № 2. - P. 89 - 105.
287. Serné, E.H. Microvascular dysfunction: causative role in the association between hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome? / E.H. Serné, R.T. de Jongh, E.C. Eringa // Essays Biochem. - 2006. - Vol. 42. - P. 163 - 176.
288. Schach, C. Type 2 diabetes: increased expression and contribution of IKCa channels to vasodilation in small mesenteric arteries of ZDF rats / C. Schach, M. Resch, P.M. Schmid// Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2014. - Vol. 307. - № 8. - P. 1093 - 1102.
289. Shen, W. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification / W. Shen, Z. Wang, M. Punyanita // Obes Res. - 2003. - Vol. 11. - № 1. - P. 5 - 16.
290. Shi, Y. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes / Y. Shi, P.M. Vanhoutte // J Diabetes. - 2017. - Vol. 9. - № 5. - P. 434 - 449.
291. Shi, J. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases / J. Shi, Y. Yang, A. Cheng // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2020. - Vol. 319. - № 3. - P. 613 - 631.
292. Shi, Y. Augmented endothelium-derived hyperpolarization factor mediated relaxation attenuates endothelial dysfunction in femoral and mesenteric, but not in carotid arteries from type 1 diabetic rats/ Y. Shi, D.K. Ku, RYK. Man // J Pharmacol Exp Ther. - 2006. - Vol. 318. - № 1. - P. 276 - 281.
293. Silva, K.R. Characterization of stromal vascular fraction and adipose stem cells from subcutaneous, preperitoneal and visceral morbidly obese human adipose tissue depots / K.R. Silva, I. Côrtes, S. Liechocki // PLoS One. - 2017. - Vol. 12. - № 3. - P. e0174115.
294. Silveira Rossi, J.L. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J.L. Silveira Rossi, S.M. Barbalho, R. Reverete de Araujo // Diabetes Metab Res Rev. - 2022. - Vol. 38. - № 3. - P. 3502.
295. Sloboda, D.M. Early life exposure to fructose and offspring phenotype: implications for long term metabolic homeostasis / D.M. Sloboda, M. Li, R. Patel // J Obes. - 2014. - Vol. 2014. - P. 203474.

296. Smith, J.D. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities / J.D. Smith, E. Fu, M.A. Kobayashi // *Annu Rev Clin Psychol.* - 2020. - Vol. 16. - P. 351 - 378.
297. Soleimani, M. Pathogenesis of Hypertension in Metabolic Syndrome: The Role of Fructose and Salt / M. Soleimani, S. Barone, H. Luo // *Int J Mol Sci.* - 2023. - Vol. 24. - № 5. - P. 4294.
298. Spieker, L.E. The vascular endothelium in hypertension / L.E. Spieker, A.J. Flammer, T.F. Lüscher // *Handb Exp Pharmacol.* - 2006. - Vol. 176. - Pt 2. - P. 249 - 283.
299. Straznicky, N.E. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome / N.E. Straznicky, E.A. Lambert, G.W. Lambert // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2005. - Vol. 90. - № 11. - P. 5998 - 6005.
300. Strazzullo, P. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome / P. Strazzullo, A. Barbato, F. Galletti // Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens.* - 2006. - Vol. 24. - № 8. - P. 1633 - 1639.
301. Sun, S.Z. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us / S.Z. Sun, M.W. Empie // *Nutr Metab (Lond).* - 2012. - Vol. 9. - № 1. - P. 89.
302. Swarup, S. Metabolic Syndrome / S. Swarup, I. Ahmed, Y. Grigorova // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2024.
303. Szabó, C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential / C. Szabó // *Nat Rev Drug Discov.* - 2007. - Vol. 6. - № 11. - P. 917 - 935.
304. Szpirer, C. Rat models of human diseases and related phenotypes: a systematic inventory of the causative genes/ C. Szpirer // *J Biomed Sci.* - 2020. - Vol. 27. - № 1. - P. 84.
305. Szypowska, A. Dietary Inflammatory Index (DII)® and Metabolic Syndrome in the Selected Population of Polish Adults: Results of the PURE Poland Sub-Study / A. Szypowska, K. Zatońska, A. Szuba // *Int J Environ Res Public Health.* - 2023. - Vol. 20. - № 2. - P. 1056.
306. Takeno, K. Masked hypertension, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: a pilot study / K. Takeno, T. Mita, S. Nakayama // *Am J Hypertens.* - 2012. - Vol. 25. - № 2. - P. 165 - 170.
307. Taskinen, M.R. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome / M.R. Taskinen, C.J. Packard, Borén J Nutrients. - 2019. - Vol. 11. - № 9. - P. 1987.
308. Taylor, M.S. Altered expression of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (SK3) channels modulates arterial tone and blood pressure / M.S. Taylor, A.D. Bonev, T.P. Gross // *Circ Res.* - 2003. - Vol. 93. - № 2. - P. 124 - 131.
309. Tentolouris, N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome / N. Tentolouris, S. Liatis, N. Katsilambros // *Ann N Y Acad Sci.* - 2006. - Vol. 1083. - P. 129 - 152.

310. Thomas, P. Membrane Androgen Receptors Unrelated to Nuclear Steroid Receptors / P. Thomas // Endocrinology. - 2019. - Vol. 160. - № 4. - P. 772 - 781.
311. Torpy, D.J. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia / D.J. Torpy, D.A. Papanicolaou, A.J. Lotsikas // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. - № 4. - P. 872 - 880.
312. Traish, A.M. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction / A.M. Traish, A. Guay, R. Feeley // J Androl. - 2009. - Vol. 30. - № 1. - P. 10 - 22.
313. Tran, V. Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies / V. Tran, T.M. De Silva, C.G. Sobey // Front Pharmacol. - 2020. - Vol. 11. - P. 148.
314. Tsao, C.W. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association / C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq // Circulation. - 2023. - Vol. 147. - № 8. - P. 93 - 621.
315. Tucker, W.D. Anatomy, Blood Vessels / W.D. Tucker, Y. Arora, K. Mahajan // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2024.
316. Tuttle, J.L. Nitric oxide release during α 1-adrenoceptor-mediated constriction of arterioles / J.L. Tuttle, J.C. Falcone // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2001. - Vol. 281. - № 2. - P. 873 - 881.
317. van Dielen, F.M. Effects of surgical sympathectomy on skin blood flow in a rat model of chronic limb ischemia / F.M. van Dielen, H.A. Kurvers, R. Dammers // World J Surg. - 1998. - Vol. 22. - № 8. - P. 807 - 811.
318. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update / P.M. Vanhoutte // Acta Physiol. Oxf. Engl. - 2017. - Vol. 219. - № 1. - P. 22 - 96.
319. Vareldzis, R. Hyperuricemia: An Intriguing Connection to Metabolic Syndrome, Diabetes, Kidney Disease, and Hypertension / R. Vareldzis, A. Perez, E. Reisin // Curr Hypertens Rep. - 2024. - Vol. 26. - № 6. - P. 237 - 245.
320. Varma, V. Metabolic fate of fructose in human adipocytes: a targeted ^{13}C tracer fate association study / V. Varma, L.G. Boros, G.T. Nolen // Metabolomics. - 2015. - Vol. 11. - № 3. - P. 529 - 544.
321. Vicaut, E. Microcirculation and arterial hypertension / E. Vicaut // Drugs. - 1999. - Vol. 58. - Spec No 1. - P. 1 - 10.
322. Visniauskas, B. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases / B. Visniauskas, I. Kilanowski-Doroh, B.O. Ogola // J. Hum. Hypertens. - 2023. - Vol. 37. - № 8. - P. 609 - 618.

323. Vitale, C. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function / C. Vitale, G. Mercuro, E. Cerquetani // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2008. - Vol. 28. - № 2. - P. 348 - 352.
324. Votruba, S.B. Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism / S.B. Votruba, M.D. Jensen // Annu Rev Nutr. - 2007. -Vol. 27. - P. 149 - 163.
325. Wall, V.Z. Smooth muscle glucose metabolism promotes monocyte recruitment and atherosclerosis in a mouse model of metabolic syndrome / V.Z Wall, S. Barnhart, J.E. Kanter // JCI Insight. - 2018. - Vol. 3. - № 11. - P. e96544.
326. Wang, R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? / R. Wang //FASEB J. - 2002. - Vol. 16. - № 13. P. 1792 - 1798.
327. Wei, Y. Synchronized research on endothelial dysfunction and microcirculation structure in dorsal skin of rats with type 2 diabetes mellitus / Y. Wei, H. Chen, Q. Chi // Med Biol Eng Comput. - 2021. - Vol. 59. - № 5. - P. 1151 - 1166.
328. Weihe, P. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives / P. Weihe, S. Weihrauch-Blüher // Curr Obes Rep. - 2019. - Vol. 8. - № 4. - P. 472-479.
329. Weston, A.H. Impairment of endothelial SK(Ca) channels and of downstream hyperpolarizing pathways in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats / A.H. Weston, E.L. Porter, E. Harno // Br J Pharmacol. - 2010. - Vol. 160. - № 4. - P. 836 - 843.
330. Wigg, S.J. Comparison of effects of diabetes mellitus on an EDHF-dependent and an EDHF-independent artery / S.J. Wigg, M. Tare, M.A. Tonta // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2001. - Vol. 281. - № 1. - P. 232 - 240.
331. Williams, S.M. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review / S.M. Williams, A. Eleftheriadou, U. Alam // Diabetes Ther. - 2019. - Vol. 10. - № 6. - P. 1995 - 2021.
332. Yanai, H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease / H. Yanai, H. Adachi, M. Hakoshima // Int J Mol Sci. - 2021. - Vol. 22. - № 17. - P. 9221.
333. Yanai, H. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. / H. Yanai, Y. Tomono, K. Ito // Furutani N, Nutr J. - 2008. - Vol. 7. - P.10.
334. Yang, S.H. Mitochondrial localization of estrogen receptor beta / S.H. Yang, R. Liu, E. Perez // J Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2004. - Vol. 101. - № 12. - P. 4130 - 4135.

335. Yoo, J.K. Impact of sex and age on metabolism, sympathetic activity, and hypertension / J.K. Yoo, Q. Fu // FASEB J. - 2020. - Vol. 34. - № 9. - P. 11337 - 11346.
336. Zhang, H. Impact of metabolic syndrome and systemic inflammation on endothelial function in postmenopausal women / H. Zhang, T. Sun, Y. Cheng // Turk Kardiyol Dern Ars. - 2022. - Vol. 50. - № 1. - P. 57 - 65.
337. Zhang, Y. Estrogen replacement reduces age-associated remodeling in rat mesenteric arteries / Y. Zhang, K.G. Stewart, S.T. Davidge // Hypertension. - 2000. - Vol. 36. - № 6. - P. 970 - 974.
338. Zieske, A.W. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study / A.W. Zieske, G.T. Malcom, J.P. Strong // Pediatr Pathol Mol Med. - 2002. - Vol. 21. - № 2. - P. 213 - 237.
339. Zimmet, P. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman // Pediatr Diabetes. - 2007. - Vol. 8. - № 5. - P. 299 - 306.
340. Zuk, P.A. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A. Zuk, M. Zhu, P. Ashjian // Mol Biol Cell. - 2002. - Vol. 13. - № 12. - P. 4279 - 4295.