

Для корреспонденции

Иванова Галина Тажимовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН
Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
Телефон: (812) 328-07-01
E-mail: ivanovagt@infran.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Иванова Г.Т.

Влияние полифенолов на дилатацию сосудов крыс, получающих высокожировую рацион

Effect of polyphenols on vascular dilation in rats receiving a high-fat diet

Ivanova G.T.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

Потребление высокожирового рациона (ВЖР) приводит к развитию метаболического синдрома (МС), а прием полифенолов может оказывать протективное действие, снижая выраженность МС и предупреждая нарушения сердечно-сосудистой системы.

Целью исследования была проверка гипотезы о возможном протективном эффекте приема полифенолов (ресвератрола и кверцетина) на реактивность брыжеечных артерий крыс Wistar, получавших избыточное количество жиров с рационом.

Материал и методы. Исследование проведено на 4 группах крыс Wistar: животные группы ВЖР (n=15) получали ВЖР (50% жиров по калорийности), животным ВЖР+Р (n=10) и ВЖР+К (n=10) на фоне ВЖР внутривенно вводили, соответственно, ресвератрол и кверцетин в дозе 50 мг/кг массы тела), крысы контрольной группы (СР, n=15) получали стандартный рацион. Через 8 нед исследовали реакции предконтрактированных фенилэфрином брыжеечных артерий на ацетилхолин (АХ) и нитропруссид натрия (НП), оцененные в процентах от амплитуды предсокращения на фенилэфрин, в отсутствие и при применении блокаторов NO-синтазы (L-NAME). Диаметр сосудов измеряли в программе ММС с помощью микрофото- и видеорегистрации в режиме *in vivo*.

Результаты. Прием полифенолов при ВЖР оказывает протективное действие на выраженность МС: предотвращает рост артериального давления, снижает дислипидемию и висцеральное ожирение. Оценка функционального состояния

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Иванова Г.Т. Влияние полифенолов на дилатацию сосудов крыс, получающих высокожировую рацион // Вопросы питания. 2025. Т. 94, № 6. С. 28–36. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2025-94-6-28-36>

Статья поступила в редакцию 07.08.2025. **Принята в печать** 20.10.2025.

Funding. The research was supported by funds from the federal budget within the framework of the state assignment of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411787-0-3.1.8).

Conflict of interest. The author reports no conflict of interest.

For citation: Ivanova G.T. Effect of polyphenols on vascular dilation in rats receiving a high-fat diet. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2025; 94 (6): 28–36. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2025-94-6-28-36> (in Russian)

Received 07.08.2025. **Accepted** 20.10.2025

брыжеечных артерий показала, что применение ресвератрола и кверцетина препятствовало снижению дилатации при действии АХ – общая реактивность сосудов при ступенчатом повышении концентрации АХ в диапазоне 10^{-10} – 10^{-5} М у крыс групп ВЖР+Р и ВЖР+К не отличалась от контроля, тогда как у животных группы ВЖР она была на 33,9% меньше, чем у животных, получавших стандартный рацион. При концентрации АХ 10^{-5} М амплитуда вазодилатации брыжеечных артерий у крыс группы ВЖР была снижена и составляла $85,0 \pm 5,2$ против $106,1 \pm 6,4\%$ в контроле ($p < 0,001$), а у крыс, получавших полифенолы ($103,9 \pm 8,6\%$ – ВЖР+Р; $99,8 \pm 6,3\%$ – ВЖР+К) – не отличалась от контроля. Блокада NO-синтазы снижала амплитуду дилатации у крыс группы ВЖР в среднем на 46,6%, тогда как в контроле – на 68,7%, у животных группы ВЖД+Р – на 68,4%, ВЖР+К – на 71,3%. Реактивность на НП не различалась между группами.

Заключение. Прием полифенолов (ресвератрола и кверцетина) при избыточном потреблении жиров снижает выраженность МС: уменьшает висцеральное ожирение, улучшает показатели углеводного и липидного обмена, препятствует подъему артериального давления. Получены данные, подтверждающие гипотезу о протективном действии полифенолов при ВЖР на функциональное состояние брыжеечных артерий крыс: прием ресвератрола или кверцетина предупреждает развитие характерной для ВЖР эндотелиальной дисфункции, сохраняя NO-зависимые механизмы вазодилатации.

Ключевые слова: высокожировой рацион; ресвератрол; кверцетин; брыжеечная артерия; эндотелий; ацетилхолин-индуцированная дилатация; крысы

Consumption of a high-fat diet (HFD) leads to the development of metabolic syndrome (MS), and the use of polyphenols can have a protective effect, reducing the severity of MS and preventing disorders of the cardiovascular system.

The aim of the study was to test the hypothesis of a possible protective effect of polyphenol (resveratrol and quercetin) usage on the reactivity of the mesenteric arteries in Wistar rats fed an excessive amount of fat in the diet.

Material and methods. The study included 4 groups of Wistar rats: the HFD group ($n=15$) received HFD (50% fat by calories), groups HFD+R ($n=10$) and HFD+Q ($n=10$) were fed HFD, and resveratrol and quercetin were administered intragastrically at a dose of 50 mg/kg body weight, respectively; rats of the control group (SD, $n=15$) received a standard diet. After 8 weeks, the reactions of the mesenteric arteries pre-configured with phenylephrine to acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP), estimated as percentage of the contraction amplitude to phenylephrine, were studied in the absence and with the use of NO-synthase blockers (L-NAME). The diameter of the vessels was measured in the MMC program using *in vivo* microphotography and video recording.

Results. Administration of polyphenols under HFD had a protective effect on the severity of MS: it prevented an increase in blood pressure, reduced dyslipidemia and visceral obesity, which are characteristic of HFD. Evaluation of the functional state of the mesenteric arteries (*in vivo*) showed that the use of resveratrol and quercetin prevented inhibition of the dilation of the mesenteric arteries to ACh: total vascular reactivity with a stepwise increase in the concentration of ACh (in the range of 10^{-10} – 10^{-5} M) in HFD+R and HFD+Q rats did not differ from the control, whereas in the HFD group it was 33.9% less than in the SD group. At the ACh concentration of 10^{-5} M, the amplitude of mesenteric artery vasodilation in the HFD rats was reduced and amounted to 85.0 ± 5.2 vs $106.1 \pm 6.4\%$ in control rats ($p < 0.001$), and in the rats treated with polyphenols it did not differ from the control ($103.9 \pm 8.6\%$ for HFD+R, $99.8 \pm 6.3\%$ for HFD+Q). Blockade of NO-synthase reduced the amplitude of dilation in HFD rats by 46.6%, while in the control group – by 68.7%, in HFD+R group – by 68.4%, in HFD+Q group – by 71.3%. Reactivity to NP did not differ between the groups.

Conclusion. The consumption of polyphenols (resveratrol and quercetin) with excessive fat intake reduces the severity of MS: lowers visceral obesity, improves carbohydrate and lipid metabolism, prevents blood pressure rise. Data have been obtained confirming the hypothesis of the protective effect of polyphenols in HFD on the functional state of the mesenteric arteries of rats: resveratrol or quercetin intake prevents the development of endothelial dysfunction characteristic of HFD, preserving NO-dependent vasodilation mechanisms.

Keywords: high-fat diet; resveratrol; quercetin; mesenteric artery; endothelium; acetylcholine-induced dilation; rats

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является широко распространенным заболеванием, во многом ассоциированным с несбалансированным питанием, в частности с увеличением потребления высококалорийной пищи. Избыточное потребление жиров и углеводов приводит к появлению основных факторов МС: росту уровня артериального давления (АД), общему и висцеральному ожирению, инсулинрезистентности и дислипидемии, а также к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы [1]. Эпидемиологические исследования показали, что МС часто сопровождается развитием сахарного диабета, жировой болезни печени, артериальной гипертензии [2]. Обычно у пациентов с МС отмечается нарушение липидного обмена [повышение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гиперхолестеринемия], увеличение массы висцерального жира, жировое поражение печени, усиление атерогенеза [3]. Кроме того, характерные для МС изменения углеводного обмена вследствие снижения чувствительности к инсулину приводят к нарушению утилизации глюкозы, что индуцирует гипергликемию и развитие сахарного диабета. Поиск способов предупреждения или коррекции признаков МС, а также снижение проявлений нарушений сердечно-сосудистой системы является одной из актуальных задач, при этом особый интерес представляют диетические методы, которые, в отличие от многих фармацевтических препаратов, имеют гораздо меньше побочных эффектов или противопоказаний. Так, при МС у крыс показан протективный эффект замены животного белка в рационе протеинами сои (Supro-760) на липидный и углеводный обмен, а также функциональное состояние сосудов [4]. Еще одним из таких методических подходов является возможность использования биологически активных соединений, содержащихся в обычных овощах и фруктах, например полифенолов [5]. В данном исследовании внимание было направлено на природные полифенолы ресвератрол и кверцетин. Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистерильбен) содержится, например, в виноградной кожуре, орехах, семенах, а кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонол) – во фруктах, зеленых листовых овощах, брокколи, семенах, в некоторых лекарственных травах. Поскольку содержание полифенолов в продуктах невелико, используют экстракты из растительного сырья, содержащего ресвератрол и кверцетин в достаточном количестве. Клинические и экспериментальные исследования показали эффективность ресвератрола и кверцетина при МС, отмечено снижение в крови уровня триглицеридов и глюкозы, повышение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ослабление инсулинрезистентности, потеря массы тела [6], а также продемонстрировано общее антиоксидантное и противовоспалительное действие [7]. Показано, что полифенолы могут оказывать протективное действие на сосуды, в частности у крыс со спонтанной гипертензией отмечено увеличение выработки NO и ремоделирование артериальных сосу-

дов при приеме ресвератрола [8, 9]. Показаны противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, гипотензивный и гиполипидемический эффекты приема ресвератрола [7, 10] и кверцетина [11, 12]. Имеются предложения об использовании полифенолов при лечении ожирения [13], сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15] и сахарного диабета [16].

Учитывая разнообразные физиологические эффекты приема полифенолов, особый интерес представляет возможность их использования для улучшения состояния сосудов при метаболических заболеваниях, однако единого мнения об эффектах полифенолов при подобных состояниях нет [17, 18]. Механизмы влияния полифенолов на функциональное состояние сосудов различного типа при избыточном потреблении жиров изучены недостаточно.

В связи с этим **целью** работы было оценить влияние приема ресвератрола и кверцетина на выраженность основных факторов МС и ацетилхолин-индуцированную дилатацию брыжеечных артерий крыс, содержащихся на высокожировом рационе (ВЖР).

Материал и методы

В исследовании были использованы 50 самцов крыс стока Wistar (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН) с исходной массой тела 220–240 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации о использовании животных в научных исследованиях (опубликована 30 ноября 2010 г.) при одобрении Комиссии по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 03/13 от 13 марта 2023 г.). Животные группы ВЖР ($n=15$), ВЖР+Р ($n=10$) и ВЖР+К ($n=10$) получали в течение 8 нед ВЖР, который готовили из казеина (249 г/кг рациона), говяжьего жира (307 г/кг) и перловой крупы (442 г/кг). Энергетическая ценность ВЖР составила 5034 ккал/кг рациона, в том числе белков – 20%, жиров – 50%, углеводов – 30% от общей калорийности. Животные группы ВЖР+Р получали ежедневно 1 мл суспензии ресвератрола (50 мг/кг массы тела, GraFLab, РФ), группы ВЖР+К – 1 мл суспензии кверцетина (50 мг/кг массы тела, GraFLab, РФ) в дистиллированной воде внутрижелудочно через зонд, крысы из группы ВЖР – 1 мл дистиллированной воды также через зонд. Контролем служила группа крыс СР ($n=15$), содержащихся на стандартном рационе (СР, комбикорм ЛБК-120 по ГОСТ 34566-2019, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», РФ), которые также получали внутрижелудочно 1 мл дистиллированной воды. Энергетическая ценность комбикорма составляла 2920 ккал/кг, в том числе белков – 20%, жиров – 15%, углеводов – 65% от общей калорийности. Всех животных содержали в равных условиях в стандартных клетках, по 5 голов, они имели постоянный свободный доступ к корму и воде. Длительность наблюдения составляла 2 мес.

Таблица 1. Масса крыс, индекс массы висцерального жира, индекс массы миокарда и артериальное давление у крыс, получавших высокожировую рацион (ВЖР) ($M \pm m$)**Table 1.** Rat weight, visceral fat mass index, myocardial mass index, and blood pressure in rats fed a high-fat diet ($M \pm m$)

| Показатель Index | | CP / SD (n=15) | ВЖР / HFD (n=15) | ВЖР+Р / HFD+R (n=10) | ВЖР+К / HFD+Q (n=10) | p |
|--|-----------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Масса тела, г Body weight, g | исходная / initial | 289±11 | 295±10 | 293±9 | 306±11 | – |
| | через 8 нед / after 8 weeks | 370±11 | 387±13 | 362±14 | 364±12 | – |
| Индекс массы висцерального жира, мг/г Visceral fat mass index, mg/g | | 21,6±2,2 | 33,4±1,9 | 27,5±2,3 | 27,8±2,6 | $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,034$ $p_{1-4}=0,042$ $p_{2-3}=0,012$ $p_{2-4}=0,018$ |
| Индекс массы миокарда, мг/г Myocardial mass index, mg/g | | 2,67±0,08 | 2,85±0,08 | 2,74±0,13 | 2,79±0,09 | $p_{1-2}=0,046$ |
| Артериальное давление, мм рт.ст. Blood pressure, mmHg | исходное / baseline | 120±5 | 118±6 | 119±4 | 121±5 | – |
| | через 8 нед / after 8 weeks | 123±4 | 140±5 | 124±3 | 123±4 | $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ |

Для измерения исходного АД, а также через 8 нед содержания на соответствующем рационе использовали систему «Систола» (ООО «Нейроботикс, РФ).

Методика оценки амплитуды дилатации брыжеечных артерий *in vivo* была подробно описана ранее [19]. Для оценки эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином (1×10^{-5} М; Sigma-Aldrich, США) артерий использовали, соответственно, ацетилхолин (АХ, 1×10^{-5} М; Sigma-Aldrich, США) и нитропруссид натрия (НП, 1×10^{-6} М; ICN Biomedicals, США). Величину дилатации представляли в процентах от величины вызванной фенилэфрином констрикции. Для выяснения роли NO-зависимых механизмов вазодилатации были использованы гидрохлорид метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина (L-NAME, 1×10^{-4} М; ICN Biomedicals, США) – блокатор NO-синтазы. Используя постепенное ступенчатое повышение концентрации АХ (с 1×10^{-10} до 1×10^{-5} М), оценивали кумулятивный эффект увеличения концентрации вазодилататора на реактивность сосудов.

Диаметр сосудов артерий крыс *in vivo* оценивали с помощью фото- и видеорегистрации с использованием микроскопа Биомед MC-1T-ZOOM («Биомед», РФ) и камеры BASLER acA4600-10uc (Basler, ФРГ), результаты обрабатывали с помощью программы MultiMedia Catalog (ММС, РФ).

По окончании исследования крыс декапитировали, собирали образцы крови и центрифугировали их для получения сыворотки, а также оценивали массу миокарда, забрюшинной и эпидидимальной жировой ткани и рассчитывали индексы массы как отношение массы органа к массе крысы (мг/г). Оценивали индекс массы миокарда (ИММ) и индекс массы висцерального жира (ИМВЖ). В сыворотке крови содержание триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП, общего холестерина определяли на анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы (Abbott, США).

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica v.12. Данные представляли в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными *post-hoc* сравнениями по критерию Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенные исследования показали, что ни исходная, ни конечная масса тела через 8 нед кормления животных не различались (табл. 1). Несмотря на отсутствие общего ожирения, у крыс группы ВЖР ИМВЖ оказался наибольшим, тогда как применение ресвератрола и кверцетина привело к некоторому снижению ИМВЖ по сравнению с животными, получавшими ВЖР, однако этот показатель все-таки оказался в среднем на 27,3% выше, чем у крыс из группы СР.

Величина АД не имела различий между группами до начала эксперимента, но прием избыточного количества жиров привел к повышению АД на 13,8% у животных группы ВЖР, а применение полифенолов предупреждало гипертензивный эффект: уровень АД у животных групп ВЖР+Р и ВЖР+К не отличался от показателя контрольной группы СР.

У крыс группы ВЖР отмечалось ремоделирование миокарда: ИММ был в среднем выше на 6,7%, чем у контроля, однако у животных, получавших полифенолы, ИММ значимо не отличался от показателя контрольной группы.

Избыточное потребление жиров оказывало влияние на показатели липидного обмена: содержание триглицеридов в сыворотке крови было в 3,1 раза выше у животных из группы ВЖР по сравнению с показателем крыс контрольной группы СР (табл. 2). Применение полифе-

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс, получавших высокожировую рацион (ВЖР) ($M \pm m$)

Table 2. Biochemical parameters of blood in rats fed a high-fat diet (HFD) ($M \pm m$)

| Показатель Index | CP / SD (n=15) | ВЖР / HFD (n=15) | ВЖР+P / HFD+R (n=10) | ВЖР+K / HFD+Q (n=10) | p |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l | 0,59±0,08 | 1,81±0,12 | 0,91±0,08 | 0,99±0,13 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ |
| Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l | 1,61±0,12 | 1,92±0,11 | 1,58±0,15 | 1,72±0,12 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,047$ |
| Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/l | 0,82±0,14 | 0,59±0,10 | 1,04±0,08 | 1,07±0,09 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ |
| Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/l | 0,42±0,04 | 0,54±0,05 | 0,28±0,04 | 0,32±0,05 | $p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{1-4} = 0,042$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l | 5,8±0,2 | 6,6±0,2 | 5,3±0,5 | 5,6±0,4 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ |

нолов снижало выраженность триглицеридемии, однако их уровень остался значимо выше, чем у контрольных крыс. Прием ресвератрола и кверцетина также предотвращал подъем уровня общего холестерина, характерный для крыс, получавших ВЖР без добавок. Полифенолы оказывали влияние на уровень липопротеидов: концентрация ЛПВП повысилась, а ЛПНП была ниже, чем у крыс группы ВЖР, в крови которых уровень ЛПВП был ниже, а ЛПНП – выше, чем у контрольных животных. На фоне введения ресвератрола и кверцетина изменений уровня глюкозы в сыворотке крови не наблюдалось, тогда как у крыс группы ВЖР отмечался значимый рост этого показателя, однако говорить о гипергликемии неправомерно, поскольку показатель оставался в зоне нормальных референсных значений для крыс.

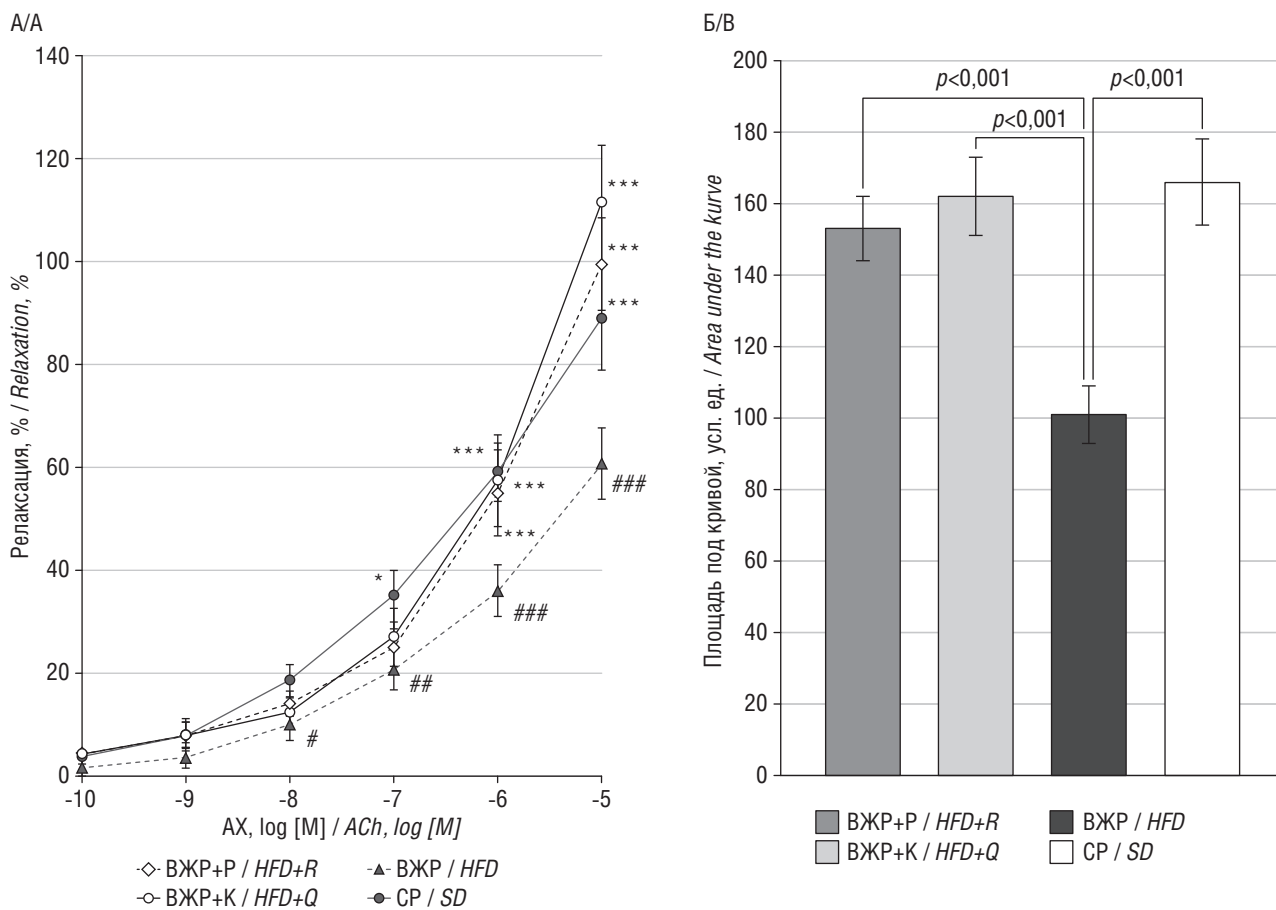
Исследование реактивности брыжеечных артерий проводили *in vivo*, используя АХ для оценки эндотелий-зависимой и НП – для эндотелий-независимой вазодилатации. АХ-индуцируемая релаксация оказалась сниженной у крыс группы ВЖР. Это различие проявлялось с концентрации АХ 10^{-8} М и при повышении содержания АХ в ванночке разница в амплитуде релаксации увеличивалась (см. рисунок). Применение полифенолов препятствовало характерному для высокожировой алиментарной нагрузки подавлению реакции на АХ, амплитуда значимо не отличалась от показателей группы СР. Расчет площади под кривой для АХ показал, что общая реактивность была снижена у крыс группы ВЖР в среднем на 39,1% по сравнению с контролем, а при применении полифенолов значимо не отличалась от показателя крыс, получавших СР.

Эффективность NO-зависимых механизмов дилатации брыжеечных артерий при развитии МС оценивали

путем сравнения амплитуды вазодилатации до и после блокады NO-синтазы инкубацией сосудов с L-NAME при концентрации АХ 10^{-5} М. Величина дилатации у крыс группы ВЖР была в среднем на 19,8% меньше, чем у контрольной группы, а при применении ресвератрола и кверцетина снижения вазодилатации не наблюдалось, амплитуда релаксации значимо не отличалась от контроля (табл. 3). Инкубация с L-NAME приводила к снижению релаксации, при этом у крыс группы ВЖР величина релаксации после блокады NO-синтазы оказалась больше, чем в остальных группах. Расчет разницы в дилатации до и после применения блокатора показал, что у животных группы ВЖР амплитуда релаксации снизилась меньше всего – на 46,6%, тогда как в контроле – на 68,7%, у животных группы ВЖД+Р – на 68,4%, ВЖР+К – на 71,3%. Вызванная НП дилатация не различалась между крысами всех исследованных групп.

Обсуждение

В исследовании проверяли гипотезу о возможном протективном эффекте приема полифенолов на факторы МС и функциональное состояние брыжеечных артерий при избыточном потреблении жиров. Эксперимент показал, что применение ресвератрола и кверцетина действительно снижает проявления МС, в частности уменьшает висцеральное ожирение, предотвращает рост АД. Использование полифенолов при высокожировой алиментарной нагрузке способствовало улучшению липидного обмена: снижалась выраженность триглицеридемии и гиперхолестеринемии, при этом увеличивался уровень ЛПВП и уменьшался ЛПНП по сравне-



Ацетилхолин-индуцированная дилатация брыжеечных артерий крыс, получавших высокожировую рацион (ВЖР)

А – амплитуда дилатации брыжеечных артерий при ступенчатом увеличении концентрации ацетилхолина, кумулятивный эффект. По оси ординат: амплитуда дилатации, выраженная в процентах от амплитуды предконстрикции сосудов фенилэфрином. Значимость различий по сравнению с показателем группы ВЖР: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; по сравнению с контрольной группой (CP): # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$; Б – площадь под кривой для ацетилхолина, усл.ед.

Acetylcholine-induced relaxation of mesenteric arteries in rats fed high-fat diet (HFD)

A – amplitude of mesenteric artery dilation with a stepwise increase in acetylcholine concentration, cumulative effect. Y-axis: dilation amplitude expressed as a percentage of the amplitude of vascular phenylephrine precontraction. The significance of the differences: compared with the HFD group: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; compared with the control (SD) group: # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$; B – area under the curve for acetylcholine, conventional units.

Таблица 3. Амплитуда вызванной ацетилхолином (АХ) и нитропруссидом натрия (НП) дилатации брыжеечных артерий крыс, получавших высокожировую рацион ($M \pm m$)

Table 3. Amplitude of dilation of mesenteric arteries caused by acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP) in rats fed a high-fat diet ($M \pm m$)

| Воздействие Agents | CP / SD (n=15) | ВЖР / HFD (n=15) | ВЖР+P / HFD+R (n=15) | ВЖР+K / HFD+Q (n=15) | p |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| АХ, % / ACh, % | 106,1±6,4 | 85,0±5,2 | 103,9±8,6 | 99,8±6,3 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,045$ |
| АХ + L-NAME, % ACh + L-NAME, % | 33,2±4,1 | 45,4±4,9 | 32,8±3,1 | 28,6±3,3 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| НП, % / NP, % | 50,5±5,2 | 46,1±3,3 | 43,3±6,9 | 41,1±6,4 | – |

П р и м е ч а н и е. Амплитуда дилатации брыжеечных артерий выражается в процентах от амплитуды предконстрикции на фенилэфрин.

N o t e. The amplitude of mesenteric artery dilation is expressed as a percentage of the amplitude of precontraction on phenylephrine.

нию с крысами, получавшими ВЖР без полифенолов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых рассматривается стабилизирующий липидный и углеводный обмен эффект применения полифенолов у людей и животных при заболеваниях, ассоциированных с метаболическими нарушениями [4, 20], и, в частности, при высокожировой диете [21]. Показано, что при сахарном диабете полифенолы способны оказывать влияние на углеводный обмен путем модулирования абсорбции глюкозы в кишечнике, изменяя активность α -амилазы, SGLT1, GLUT2 [22]. Кроме того, показана способность полифенолов, в частности ресвератрола, снижать инсулинрезистентность при ВЖР у крыс уже через 8 нед приема [21].

Оценка реактивности сосудов у крыс, получавших ВЖР, показала, что прием полифенолов при высокожировой алиментарной нагрузке в течение 8 нед действительно снижает выраженность эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в подавлении АХ-индуцированной вазодилатации. Если у крыс, получавших только ВЖР, амплитуда релаксации снижалась по сравнению с группой, получающей СР, то применение полифенолов предупреждало падение вазодилатации на действие АХ, сохраняя реактивность брыжеечных артерий на уровне контрольных животных. При предварительной блокаде NO-синтазы инкубацией сосудов с L-NAME показано, что снижение величины вазодилатации на АХ после применения блокатора было наименьшим у крыс группы ВЖР, тогда как при применении ресвератрола и кверцетина снижение амплитуды после L-NAME было сходным с таковым у контрольных животных. Это позволяет говорить о том, что эндотелиальная дисфункция при приеме ВЖР связана с нарушением NO-зависимого механизма дилатации. Эффективность этого пути релаксации определяется 2 основными факторами: синтезом NO эндотелием и чувствительностью гладкомышечных клеток (ГМК) к NO. Отсутствие различий между реакцией сосудов крыс исследованных групп на НП свидетельствует о сохранении чувствительности ГМК к NO при ВЖР, а протективное действие полифенолов проявляется путем сохранения продукции NO эндотелием. В литературе обсуждается способность полифенолов, в частности ресвератрола, стимулировать синтез NO эндотелием [23].

Полифенолы как препараты полимодального действия модулируют функциональное состояние сосудов различными путями: например, действуя непосредственно на сосуды, проявляя вазодилататорный эффект, либо опосредованно через влияние на состояние углеводного и липидного обмена, а также через противовоспалительное и антиоксидантное действие. Эффект полифенолов непосредственно на сосуды зависит от типа сосуда [24], в частности действие кверцетина на брыжеечные артерии более выражено, чем на проводящие артерии, например на аорту [25], а в настоящем исследовании была оценена реактивность именно брыжеечных артерий. Считается, что кверцетин вызывает вазодилатацию, не связанную с эндотелием. Так, релак-

сирующий эффект кверцетина сохраняется после дезнотелизации сосуда, а после применения блокаторов гуанилатциклазы и аденилатциклазы, KCl и убаина величина дилатации на кверцетин и его метаболиты значительно не изменялась [25]. Следует учитывать, что в условиях длительного приема полифенолов в организме накапливаются продукты их обмена, которые, в свою очередь, также могут действовать на артерии, при этом дилататорные эффекты данных метаболитов могут быть более выражены, чем у самого полифенола [25]. Механизм непосредственного дилатирующего действия кверцетина на сосуды, как полагают, не связан с влиянием на внутриклеточную концентрацию кальция, а определяется воздействием этого полифенола на активность киназ в ГМК, а именно способностью полифенолов ингибировать протеинкиназу, в частности киназу легкой цепи миозина [26]. Ресвератрол также обладает дилатирующим действием, например, показано, что он расширяет артериолы сетчатки крыс [27].

Помимо непосредственного эндотелий-независимого дилататорного действия полифенолов на сосуды, ресвератрол и кверцетин могут модулировать функциональное состояние сосудов опосредованно, через их противовоспалительные, антиоксидантные, антиатерогенные эффекты. Показано, что при МС наблюдается развитие воспаления, окислительного стресса, что существенно влияет на состояние эндотелия и сосудов [28]. Реактивность сосудов в значительной степени снижается при развитии воспаления, повышении образования свободных радикалов, которые оказывают негативное влияние на функцию эндотелия. При этом нарушаются процессы синтеза вазоактивных веществ эндотелием, динамический баланс между дилататорными и констрикторными влияниями на ГМК сдвигается в сторону повышения тонуса сосудов, способствуя развитию артериальной гипертензии. Протективный эффект потребления полифенолов в отношении снижения воспаления показан, например, у мышей при высокожировой алиментарной нагрузке [29].

Заключение

Таким образом, наши данные показали, что прием полифенолов снижает выраженность факторов МС у крыс Wistar: улучшает липидный обмен, снижает висцеральное ожирение и предотвращает рост АД. Использование полифенолов предупреждает характерную для ВЖР эндотелиальную дисфункцию, препятствуя угнетению дилатации брыжеечных артерий на АХ, при этом протективный эффект ресвератрола и кверцетина на сосуды при ВЖР может опосредоваться как сохранением нормальной активности NO-синтазы в эндотелии, так и непосредственным эндотелий-независимым дилатирующим эффектом полифенолов на ГМК брыжеечных артерий. Прием полифенолов может быть рассмотрен как метод профилактики и комплексного лечения опасных нарушений функции сердечно-сосудистой системы при заболеваниях, вызванных избыточным потреблением жиров.

Литература

- Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors // *Int. J. Sports Med.* 2021. Vol. 42, N 3. P. 199–214. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>
- Pigeot I., Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome // *Pflügers Arch.* 2025. Vol. 477, N 5. P. 669–680. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-024-03051-7>
- Asgary S., Karimi R., Momtaz S., Naseri R., Farzaei M.H. Effect of resveratrol on metabolic syndrome components: a systematic review and meta-analysis // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. Vol. 20, N 2. P. 173–186. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09494-z>
- Иванова Г.Т. Протективное действие белков сои при избыточном количестве жиров в рационе крыс // *Вопросы питания.* 2024. Т. 93, № 5. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-25-34>
- Бобышева Т.Н., Анисимов Г.С., Золотарева М.С., Бобрышев Д.В., Будкевич Р.О., Москалева А.А. Полифенолы как перспективные биологически активные соединения // *Вопросы питания.* 2023. Т. 92, № 1. С. 92–107. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-92-107>
- Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies // *Med. Res. Rev.* 2019. Vol. 39. P. 1851–1891. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21565>
- Sharma A., Sharma P., Singh Tuli H., Sharma A.K. Phytochemical and pharmacological properties of flavonols // *eLS: Encyclopedia of Life Sciences.* Chichester: John Wiley and Sons, 2018. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0027666>
- Javkhedkar A.A., Quiroz Y., Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D., Lokhandwala M.F., Banday A.A. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. Vol. 308, N 10. P. R840–R846. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00308.2014>
- Dolinsky V.W., Chakrabarti S., Pereira T.J., Oka T., Levasseur J., Beker D. et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1832, N 10. P. 1723–1733. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.018>
- Zhou D.-D., Luo M., Huang S.-Y., Saimaiti A., Shang A., Gan R.-Y. et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. Vol. 2021. Article ID 9932218. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9932218>
- Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S. et al. Quercetin, inflammation and immunity // *Nutrients.* 2016. Vol. 8, N 3. P. 167. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Cui Z., Zhao X., Ameer F.K., Du X., Wang Y., Li D. et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Article ID 943321. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943321>
- Yan L., Vaghari-Tabari M., Malakoti F., Moein S., Quijéq D., Yousefi B. et al. Quercetin: an effective polyphenol in alleviating diabetes and diabetic complications // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. Vol. 63, N 28. P. 9163–9186. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2067825>
- Rodrigo R., Retamal C., Schupper D., Vergara-Hernandez D., Saha S., Profumo E. et al. Antioxidant cardioprotection against reperfusion injury: molecular therapeutic roles of resveratrol and quercetin // *Molecules.* 2022. Vol. 27, N 8. P. 2564. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27082564>
- Azizidoost S., Adelipour M., Haybar H., Shabaninejad Z., Rashidi M. Implications of quercetin in mitigating myocardial ischemia-reperfusion injury: a review study // *Adv. Biomed. Res.* 2025. Vol. 14. P. 17. DOI: https://doi.org/10.4103/abr.abr_166_24
- Martiniakova M., Sarocka A., Penzes N., Biro R., Kovacova V., Mondockova V., Sevcikova A. et al. Protective role of dietary polyphenols in the management and treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nutrients.* 2025. Vol. 17, N 2. P. 275. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17020275>
- Breuss J.M., Atanasov A.G., Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 7. P. 1523. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071523>
- Rubio-Ruiz M.E., Guarner-Lans V., Cano-Martínez A., Díaz-Díaz E., Manzano-Pech L., Gamas-Magaña A. et al. Resveratrol and quercetin administration improves antioxidant DEFENSES and reduces fatty liver in metabolic syndrome rats // *Molecules.* 2019. Vol. 24. P. 1297. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24071297>
- Ivanova G.T. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023. Vol. 59, N 1. P. 154–164. <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
- Szkudelski T., Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1852, N 6. P. 1145–1154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.013>
- Kong W., Chen L.L., Zheng J., Zhang H.H., Hu X., Zeng T.S., Hu D. Resveratrol supplementation restores high-fat diet-induced insulin secretion dysfunction by increasing mitochondrial function in islet // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2015. Vol. 240, N 2. P. 220–229. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370214548998>
- Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H. et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2010. Vol. 11, N 4. P. 1365–1402. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms11041365>
- Li H., Xia N., Hasselwander S., Daiber A. Resveratrol and vascular function // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 9. P. 2155. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092155>
- Mkhize S.A., Nthlane R.A., Xhakaza S.P., Verhaert P.D., Bajinath S., Millen A.M.E. et al. Decreased blood pressure with acute administration of quercetin in L-NAME-induced hypertensive rats // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2025. Vol. 136, N 1. Article ID e14113. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.14113>
- Pérez-Vizcaíno F., Ibarra M., Cogolludo A.L., Duarte J., Zaragoza-Arnáez F., Moreno L. et al. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302, N 1. P. 66–72. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.302.1.66>
- Hagiwara M., Inoue S., Tanaka T., Nunoki K., Ito M., Hidaka H. Differential effects of flavonoids as inhibitors of tyrosine protein kinases and serine/threonine protein kinases // *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37, N 15. P. 2987–2992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90286-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90286-9)
- Mori A., Ezawa Y., Asano D., Kanamori T., Morita A., Kashihara T. et al. Resveratrol dilates arterioles and protects against N-methyl-D-aspartic acid-induced excitotoxicity in the rat retina // *Neurosci. Lett.* 2023. Vol. 793. Article ID 136999. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136999>
- Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications // *Biomolecules.* 2020. Vol. 10, N 2. P. 291. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
- Andrade J.M., Paraiso A.F., de Oliveira M.V., Martins A.M., Neto J.F., Guimaraes A.L. et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation // *Nutrition.* 2014. Vol. 30. P. 915–919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.016>

References

- Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med.* 2021; 42 (3): 199–214. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>
- Pigeot I., Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. *Pflügers Arch.* 2025; 477 (5): 669–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-024-03051-7>
- Asgary S., Karimi R., Momtaz S., Naseri R., Farzaei M.H. Effect of resveratrol on metabolic syndrome components: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20 (2): 173–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09494-z>
- Ivanova G.T. Protective effect of soy proteins under excessive amount of fats in the diet of rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2024; 93 (5): 25–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-25-34> (in Russian)
- Bobrysheva T.N., Anisimov G.S., Zolotareva M.S., Bobryshev D.V., Budkevich R.O., Moskaleva A.A. Polyphenols as promising bioactive compounds. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2023; 92 (1): 92–107. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-92-107> (in Russian)
- Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies. *Med Res Rev.* 2019; 39: 1851–91. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21565>
- Sharma A., Sharma P., Singh Tuli H., Sharma A.K. Phytochemical and pharmacological properties of flavonols. In: *eLS: Encyclopedia of Life Sciences.* Chichester: John Wiley and Sons, 2018: 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0027666>
- Javkhedkar A.A., Quiroz Y., Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D., Lokhandwala M.F., Banday A.A. Resveratrol restored Nrf2 function,

- reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308 (10): R840–6. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00308.2014>
9. Dolinsky V.W., Chakrabarti S., Pereira T.J., Oka T., Levasseur J., Beker D., et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832 (10): 1723–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.018>
 10. Zhou D.-D., Luo M., Huang S.-Y., Saimaiti A., Shang A., Gan R.-Y., et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 9932218. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9932218>
 11. Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S., et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016; 8 (3): 167. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
 12. Cui Z., Zhao X., Ameer F.K., Du X., Wang Y., Li D., et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. *Front Immunol.* 2022; 13: 943321. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943321>
 13. Yan L., Vaghari-Tabari M., Malakoti F., Moein S., Qujeq D., Yousefi B., et al. Quercetin: an effective polyphenol in alleviating diabetes and diabetic complications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023; 63 (28): 9163–86. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2067825>
 14. Rodrigo R., Retamal C., Schupper D., Vergara-Hernandez D., Saha S., Profumo E., et al. Antioxidant cardioprotection against reperfusion injury: potential therapeutic roles of resveratrol and quercetin. *Molecules.* 2022; 27 (8): 2564. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27082564>
 15. Azizidoost S., Adelipour M., Haybar H., Shabaninejad Z., Rashidi M. Implications of quercetin in mitigating myocardial ischemia-reperfusion injury: a review study. *Adv Biomed Res.* 2025; 14: 17. DOI: https://doi.org/10.4103/abr.abr_166_24
 16. Martiniakova M., Sarocka A., Penzes N., Biro R., Kovacova V., Mondockova V., Sevcikova A., et al. Protective role of dietary polyphenols in the management and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrients.* 2025; 17 (2): 275. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17020275>
 17. Breuss J.M., Atanasov A.G., Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (7): 1523. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071523>
 18. Rubio-Ruiz M.E., Guarner-Lans V., Cano-Martínez A., Díaz-Díaz E., Manzano-Pech L., Gamas-Magaña A., et al. Resveratrol and quercetin administration improves antioxidant DEFENSES and reduces fatty liver in metabolic syndrome rats. *Molecules.* 2019; 24: 1297. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24071297>
 19. Ivanova G.T. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet. *J Evol Biochem Phys.* 2023; 59 (1): 154–64. <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
 20. Szkudelski T., Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852 (6): 1145–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.013>
 21. Kong W., Chen L.L., Zheng J., Zhang H.H., Hu X., Zeng T.S., Hu D. Resveratrol supplementation restores high-fat diet-induced insulin secretion dysfunction by increasing mitochondrial function in islet. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015; 240 (2): 220–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370214548998>
 22. Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H., et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010; 11 (4): 1365–402. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms11041365>
 23. Li H., Xia N., Hasselwander S., Daiber A. Resveratrol and vascular function. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (9): 2155. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092155>
 24. Mkhize S.A., Nthlane R.A., Xhakaza S.P., Verhaert P.D., Baijnath S., Millen A.M.E., et al. Decreased blood pressure with acute administration of quercetin in L-NAME-induced hypertensive rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2025; 136 (1): e14113. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.14113>
 25. Pérez-Vizcaíno F., Ibarra M., Cogolludo A.L., Duarte J., Zaragoza-Arnáez F., Moreno L., et al. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302 (1): 66–72. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.302.1.66>
 26. Hagiwara M., Inoue S., Tanaka T., Nunoki K., Ito M., Hidaka H. Differential effects of flavonoids as inhibitors of tyrosine protein kinases and serine/threonine protein kinases. *Biochem Pharmacol.* 1988; 37 (15): 2987–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90286-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90286-9)
 27. Mori A., Ezawa Y., Asano D., Kanamori T., Morita A., Kashihara T., et al. Resveratrol dilates arterioles and protects against N-methyl-D-aspartic acid-induced excitotoxicity in the rat retina. *Neurosci Lett.* 2023; 793: 136999. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136999>
 28. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules.* 2020; 10 (2): 291. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
 29. Andrade J.M., Paraíso A.F., de Oliveira M.V., Martins A.M., Neto J.F., Guimaraes A.L., et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition.* 2014; 30: 915–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.016>