

Для корреспонденции

Ярцев Владимир Николаевич (Vladimir N. Yartsev) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН
 Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
 Телефон: (812) 328-11-01
 E-mail: yartsev@infran.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4973-5000>

Ярцев В.Н., Иванова Г.Т.

Влияние высокожирового рациона на реактивность внутренней сонной артерии крыс линии Wistar

Effect of high-fat diet on the reactivity of internal carotid artery from the Wistar rats

Yartsev V.N., 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, St. Petersburg, Russian Federation

Одной из главных причин ожирения, приводящего, в частности, к нарушению функционирования сердечно-сосудистой системы, является потребление пищи с высоким содержанием жира, однако влияние высокожирового рациона (ВЖР) на сократительные свойства кровеносных сосудов и механизмы этого влияния изучены недостаточно, а данные, полученные на внутренних сонных артериях, через которые преимущественно обеспечивается кровоснабжение головного мозга, отсутствуют.

Цель работы – изучить влияние ВЖР на дилататорные и констрикторные свойства внутренней сонной артерии (ВСА) крыс линии Wistar.

Материал и методы. Исследование проведено на 22 самцах крыс линии Wistar, которые в возрасте 6 нед случайным образом были разделены на группы: контрольную ($n=10$), получавшую стандартный корм, и группу ($n=12$), содержащуюся на ВЖР (50% жиров по калорийности). Через 8 нед содержания животных вывели из эксперимента, проводя эвтаназию эфиром, после чего у каждой крысы выделяли левую ВСА и оценивали реактивность ее сегментов в изометрическом режиме. У изолированных сегментов сосудов, предсокращенных фенилэфрином (ФЭ), вызывали дилатацию, используя ацетилхолин (АХ) или нитропруссид натрия, до и на фоне действия ингибитора NO-синтазы (L-NAME), циклооксигеназы (диклофенака натрия) и блокатора K^+ -каналов (тетраэтиламмония).

Результаты. Показано, что сократительная реакция на ФЭ сегмента ВСА крыс, получавших ВЖР, хотя и была несколько больше, чем у контрольных

Финансирование. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Ярцев В.Н., Иванова Г.Т. Влияние высокожирового рациона на реактивность внутренней сонной артерии крыс линии Wistar // Вопросы питания. 2026. Т. 95, № 1. С. 18–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2026-95-1-18-26>

Статья поступила в редакцию 19.08.2025. **Принята в печать** 12.01.2026.

Funding. The study was supported by the State funding (No 1021062411787-0-3.1.8).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Yartsev V.N., Ivanova G.T. Effect of high-fat diet on the reactivity of internal carotid artery from the Wistar rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2026; 95 (1): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2026-95-1-18-26> (in Russian)

Received 19.08.2025. **Accepted** 12.01.2026

животных, как в отсутствие ингибиторов и блокатора в ванночке ($1,2 \pm 0,3$ и $0,8 \pm 0,2$ мН соответственно), так и при их наличии, различия не достигали уровня статистической значимости. Реакция предсокращенных ФЭ артерий на АХ имела двухфазный характер, причем дилататорная фаза этой реакции ВСА крыс группы ВЖР в условиях отсутствия блокатора и ингибиторов была почти в 3 раза меньше, чем у контрольных животных, составив $-8,0 \pm 1,5$ против $-21,6 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$). L-NAME вызывал значительное уменьшение дилататорного ответа ВСА на АХ (до $-8,4 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$) только у контрольных животных. Констрикторная фаза реакции ВСА на АХ при отсутствии блокатора и ингибиторов была значительно меньше дилататорной, составляя $9,1 \pm 3,2\%$ у контрольных животных и $2,6 \pm 1,0\%$ у крыс группы ВЖР ($p < 0,05$). Добавление диклофенака у крыс группы ВЖР приводило к значительному увеличению сократительного ответа на АХ с $2,5 \pm 0,9$ до $5,6 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). Величина вызванной нитропруссидом натрия дилататорной реакции ВСА крыс группы ВЖР в условиях отсутствия блокатора и ингибиторов была незначимо ниже, чем у контрольных животных, составляя соответственно 139 ± 24 и $174 \pm 37\%$ ($p > 0,05$).

Заключение. Потребление ВЖР приводит к значительному уменьшению эндотелий-зависимой дилатации ВСА, связанному со снижением синтеза оксида азота эндотелием, а также к нарушению синтеза простагландинов.

Ключевые слова: высокожировой рацион; внутренняя сонная артерия; вазоконстрикция; вазодилатация; крысы; Wistar

One of the main causes of obesity, which leads, in particular, to cardiovascular problems, is the consumption of food with a high fat content, however, the effect of a high-fat diet (HFD) on the contractile properties of blood vessels and the mechanisms of this effect have not been sufficiently studied, and information on this issue obtained on the internal carotid arteries (ICA), through which blood predominantly flows to the brain, is lacking.

The aim of the research was to study the effect of HFD on the dilator and constrictor properties of the ICA in Wistar rats.

Material and methods. *The study was conducted on 22 male Wistar rats, which at the age of 6 weeks were randomly divided into 2 groups: control (n=10) receiving standard diet, and group (n=12) kept on HFD (50% of fats by energy). After 8 weeks of feeding, the animals were euthanized with ether, after which the was excised from each rat. The reactivity of the ICA segments was assessed in the isometric mode. In isolated segments of vessels pre-contracted with phenylephrine, dilation was induced using acetylcholine or sodium nitroprusside, before and after addition of NO synthase (L-NAME), cyclooxygenase (diclofenac) and K⁺ channel blocker (tetraethylammonium) inhibitor.*

Results. *It was shown that the contractile response to phenylephrine of the ICA segment of the HFD rats was slightly greater than that of the control animals, both in the absence of inhibitors and a blocker in the bath (1.2 ± 0.3 and 0.8 ± 0.2 mN, respectively) and in their presence, while these differences were not statistically significant. The response of arteries (pre-contracted with phenylephrine) to acetylcholine was biphasic, and the dilator phase of this ICA response of the HFD rats in the absence of a blocker and inhibitors was almost 3-fold less compared to the control, amounting to -8.0 ± 1.5 vs $-21.6 \pm 7.1\%$ ($p < 0.05$). L-NAME caused a significant decrease in the dilator response of the ICA to acetylcholine (up to $-8.4 \pm 2.7\%$, $p < 0.05$) only in the control animals. The constrictor phase of the ICA response to acetylcholine in the absence of the blocker and inhibitors was significantly less than the dilator phase, amounting to $9.1 \pm 3.2\%$ in the control animals and $2.6 \pm 1.0\%$ in the HFD rats ($p < 0.05$). In the HFD rats, the addition of diclofenac resulted in a significant increase in the contractile response to acetylcholine from 2.5 ± 0.9 to $5.6 \pm 1.7\%$ ($p < 0.05$). The magnitude of ICA dilator reaction in the HFD rats induced by sodium nitroprusside in the absence of the blocker and inhibitors was slightly lower than in the control animals, amounting to 139 ± 24 and $174 \pm 37\%$, respectively ($p > 0.05$).*

Conclusion. *Consumption of HFD leads to a significant decrease in endothelium-dependent dilation of the ICA due to a decrease in NO synthesis by the endothelium, as well as to a disruption in the synthesis of prostaglandins.*

Keywords: *high-fat diet; internal carotid artery; vasoconstriction; vasodilatation; rats; Wistar*

В настоящее время популяризация индустрии быстрого питания привела к тому, что значительное количество людей стало потреблять вместе с фастфудом избыточное количество жиров и углеводов [1]. Высококалорийное питание приводит к развитию метаболического синдрома (МС), включающего несколько патогенетических факто-

ров [гипергликемия, инсулинорезистентность, рост артериального давления (АД), дислипидемия и эндотелиальная дисфункция], причем заболеваемость МС получила широкое распространение даже у детей и подростков [2].

МС приводит к нарушению функционального состояния сердца и сосудов, вследствие чего могут возникать

инфаркты, инсульты и артериальная гипертензия, которые являются основными причинами смерти при метаболических заболеваниях [1, 3]. Сохранение или восстановление нормального состояния сосудов при МС входит в перечень важнейших задач современной медицины. Одним из значимых сосудистых бассейнов организма является кровеносная система головного мозга. Нарушение мозгового кровотока при МС часто приводит к инвалидизации или даже смерти пациентов [4], кроме того, отмечено снижение когнитивных способностей у лиц с ожирением [5, 6].

Для предупреждения или снижения вызванной МС сосудистой дисфункции необходимо понимание механизмов ее развития. Этому могут помочь экспериментальные исследования, позволяющие моделировать метаболические нарушения и изучать патологические механизмы вызванной МС сердечно-сосудистой патологии различных органов, в том числе головного мозга. Для моделирования сходного с МС состояния у животных используют алиментарные воздействия: высокожировой, высокоуглеводный рацион или их сочетание. Для настоящего исследования был выбран рацион с избыточным количеством жиров животного происхождения, который вызывает развитие основных факторов МС, включая инсулинорезистентность, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в крови, усиление висцерального ожирения и снижение индуцированной ацетилхолином (АХ) дилатации брыжеечных артерий [7]. Однако мозговой кровоток характеризуется рядом специфических особенностей, которые могут иметь значение при развитии МС. Работы по изучению влияния МС на функциональное состояние сосудов головного мозга ограничены и противоречивы. В литературе сообщается о вызванном высокожировым рационом (ВЖР) у крыс линии Zucker ремоделировании кортикальной сосудистой сети, в частности о снижении плотности микрососудов и подавлении реакции мозговых артерий на вазодилататорные стимулы [8, 9]. Показано, что вызванное ВЖР снижение реактивности артерий головного мозга на АХ опосредовано снижением биодоступности оксида азота (NO), сужением просвета артерий и повышением жесткости их стенок [10]. Методом лазерной спекл-контрастной визуализации получены данные о снижении интенсивности базового кровотока в головном мозге крыс, получавших ВЖР [11]. В качестве одной из причин нарушения функции сосудов головного мозга при МС рассматривается развитие хронического воспаления, о котором судили по маркерам окислительного повреждения, таким как рост уровня малонового диальдегида и повышенная экспрессия НАДФН-оксидазы [11].

Основное количество исследований выполнены на мелких сосудах, тогда как состояние более крупных артерий головного мозга при метаболических нарушениях изучено недостаточно. В настоящем исследовании в качестве объекта была выбрана внутренняя сонная артерия (ВСА), которая играет в организме

важную роль, являясь основным сосудом, обеспечивающим кровоснабжение головного мозга как у человека, так и у крысы [12, 13].

Цель данной работы – изучение влияния избыточного потребления жиров на дилататорные и констрикторные реакции ВСА у крыс линии Wistar.

Материал и методы

В данной работе использованы животные из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» ИФ РАН, поддержанного Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций.

Опыты проводили в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными при одобрении Комиссии по биоэтике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 06/03 от 6 марта 2023 г.). Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar, которые в возрасте 6 нед случайным образом были разделены на группы: контрольную ($n=10$), получавшую стандартный комбикорм (ЛБК-120, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод»), калорийность которого составляла 2920 ккал/кг (в том числе белка – 20%, жиров – 15%, углеводов – 65% от общей калорийности), и основную группу ($n=12$), получавшую ВЖР с энергетической ценностью 4590 ккал/кг (в том числе белка – 20%, жиров – 50%, углеводов – 30% от общей калорийности), который состоял из казеина (230 г/кг рациона) (Eurial, Франция), говяжьего жира (255 г/кг) и перловой крупы (515 г/кг). ВЖР приготавливали 3 раза в неделю, навески корма хранили не более 3 дней при +4 °С. Всех животных содержали в одинаковых условиях, по 4 особи в клетке, в условиях 12-часового режима освещения/темнота, при +20–23 °С, крысы получали соответствующий рацион и питьевую воду *ad libitum*.

У всех крыс по окончании срока наблюдения измеряли АД на хвосте манжеточным методом с помощью системы «Систола» (ООО «Нейроботикс, РФ), а также определяли массу тела.

Уровень глюкозы определяли натошак, когда крысы содержались 12 ч в отсутствие корма, а также во время теста на инсулинорезистентность (после 6-часового голодания) с помощью глюкометра и тест-полосок Accu-Chek Active (Roche, ФРГ). Тест на инсулинорезистентность проводили в конце срока наблюдения, при этом крысам вводили инсулин (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi-Aventis, ФРГ) из расчета 0,75 Ед/кг массы тела и оценивали динамику уровня глюкозы в крови в течение 120 мин, по графику изменения уровня глюкозы рассчитывали константу скорости утилизации глюкозы (KITT):

$$KITT = 0,693/t^{1/2} \times 100,$$

где $t^{1/2}$ – время снижения концентрации глюкозы до 50% от максимального снижения.

Через 8 нед содержания животных выводили из эксперимента, проводя эвтаназию эфиром, после чего у каждой крысы выделяли левую ВСА, оценку реактивности сегментов которой проводили в изометрическом режиме. Сразу после эвтаназии у крыс собирали пробы крови для последующего биохимического анализа. Кроме того, выделяли эпидидимальную и забрюшинную висцеральную жировую ткань, взвешивали и рассчитывали индекс массы висцерального жира как отношение массы висцерального жира к массе тела крысы (мг/г).

От каждой артерии отрезали кольцевой участок длиной 2 мм, помещавшийся на 2 параллельно расположенные и соединенные вместе вольфрамовые иглолочки (диаметром 70 мкм каждая), одна из них была соединена со штоком погружателя микроэлектродов, а вторая – с механотроном 6MX1C, сигнал от которого, отражающий изменение натяжения в стенке сегмента, усиливался и поступал на АЦП S-Recorder-L (ADClab, РФ), а далее на ПК для обработки в программе S-Recorder (ADClab, РФ). Иголочки с кольцевым участком помещали в проточную термостатируемую (37 °C) ванночку объемом 10 мл, заполненную бикарбонатным раствором Кребса следующего состава (в mM): NaCl – 115, KCl – 4,7, CaCl₂ – 2,6, MgSO₄·7H₂O – 1,2, NaHCO₃ – 25, KH₂PO₄ – 1,2, глюкоза – 10. pH раствора доводили до значения 7,4 и контролировали в течение всего эксперимента, поддерживая это значение путем пропускания через раствор соответствующего количества CO₂. После погружения в раствор иглолочки ступенчато разводили до значения натяжения, при котором наблюдался максимальный ответ сосудистого сегмента на стимуляцию электрическим полем (30 В, 3 мс, в течение 3 с) с частотой 10 Гц. Электростимуляцию осуществляли с помощью 2 платиновых электродов, расположенных на расстоянии 2 мм от сосудистого сегмента. После адаптации препарата в течение 30 мин начинали регистрацию натяжения стенки сосуда. Дилататорную способность сосуда оценивали с помощью ацетилхолина хлорида (Sigma-Aldrich, США) 10⁻⁵ М и нитропруссиды натрия (НП, ICN Biomedicals, США) 10⁻⁶ М на фоне предсокращения фенилэфрином (ФЭ, Sigma-Aldrich, США) 10⁻⁵ М. Дилатацию выражали в процентном отношении к констрикции, вызванной ФЭ, на графиках для наглядности снижение тонуса (дилатацию) располагали в диапазоне отрицательных значений. Участие Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов большой проводимости, простагландинов и NO в констрикторных и дилататорных реакциях сосудов оценивали путем добавления в ванночку блокатора указанных каналов – тетраэтиламмония хлорида (Вектон, РФ) 10⁻³ М, ингибитора циклооксигеназы – диклофенака натрия (Хемофарм, РФ) 10⁻⁵ М и ингибитора NO-синтазы – L-NAME (ICN Biomedicals, США) 10⁻⁴ М соответственно. Через 15 мин после добавления блокатора или ингибитора вводили ФЭ, а после стабилизации сократительного ответа добавляли АХ, а затем НП. Растворы всех используемых веществ готовили на основе дистиллированной воды.

Собранные пробы крови центрифугировали в течение 30 мин для получения сыворотки, а затем определяли в ней уровень триглицеридов, ЛПНП и липопротеинов высокой плотности на анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы (Abbott, США).

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica v.12. Оценка нормальности распределения выборок проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения полученные данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий массы тела крыс, получавших разные рационы, оценивали, используя *t*-критерий Стьюдента, а достоверность различия реакций сосудов крыс группы ВЖР и контрольных животных в отсутствие и на фоне действия блокатора и ингибиторов определяли, применяя двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки. Различия считали статистически значимыми при *p*<0,05.

Результаты

У крыс, получавших в течение 8 нед стандартный рацион или ВЖР, не выявлено статистически значимых различий в массе тела (445±16 г – у животных контрольной группы и 435±13 г – у крыс из группы ВЖР). Однако отмечалось значимое увеличение индекса массы висцерального жира у крыс, получавших ВЖР (31,6±2,2 против 20,3±2,5 мг/г в контроле, *p*<0,001). Потребление ВЖР крысами в течение 8 нед приводило к росту уровня АД (142±6 против 123±5 мм рт.ст. у животных контрольной группы, *p*<0,001).

Анализ биохимических показателей сыворотки крови показал, что потребление ВЖР вызывало увеличение концентрации триглицеридов (1,78±0,28 против 0,66±0,23 ммоль/л у животных контрольной группы, *p*<0,001) и ЛПНП (0,58±0,05 против 0,73±0,06 ммоль/л, *p*=0,013), а также уровня глюкозы натощак (6,7±0,3 против 5,6±0,4 ммоль/л, *p*<0,001). Уровень липопротеинов высокой плотности значимо не различался между крысами основной и контрольной групп (соответственно 0,57±0,06 и 0,64±0,07 ммоль/л, *p*>0,05).

Проведенный тест на инсулинорезистентность показал, что у крыс, получавших ВЖР, уровень глюкозы менялся значительно медленнее, чем у животных контрольной группы (рис. 1). При этом КИТТ также была ниже у крыс, получавших ВЖР (2,3±0,6 против 5,3±0,9 %/мин в контроле, *p*<0,001).

Исследование реактивности ВСА при потреблении ВЖР показало, что сократительная реакция сегмента артерии на ФЭ была несколько больше, чем у контрольных животных, как в условиях отсутствия блокатора и ингибиторов в ванночке, так и при их наличии, однако различия не достигали уровня статистической значимости (рис. 2). Добавление L-NAME вызвало статистически значимое снижение величины сокращения только

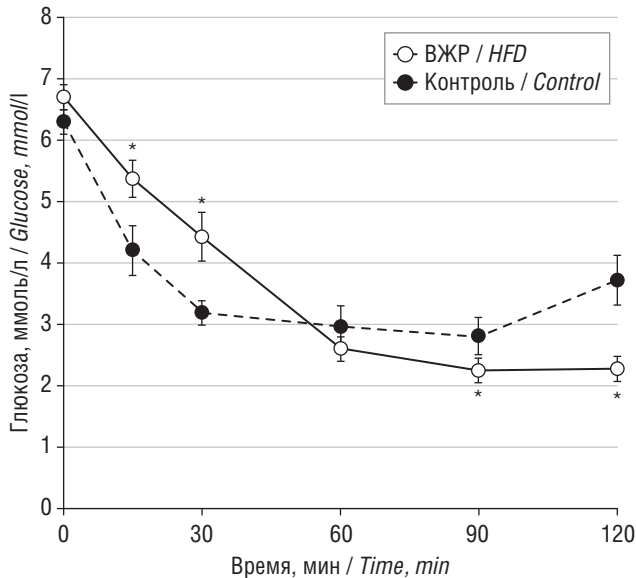


Рис. 1. Уровень глюкозы в сыворотке крови крыс при проведении теста на инсулинорезистентность

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных контрольной группы.

Fig. 1. Blood serum glucose level in rats during an insulin resistance test

* – statistically significant ($p < 0.05$) difference versus control group.

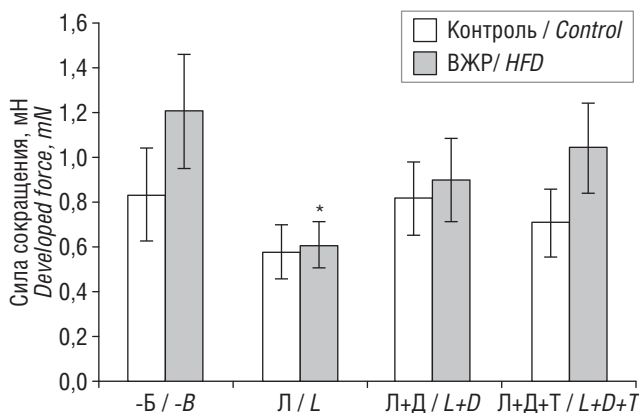


Рис. 2. Сократительная реакция на фенилэфрин сегмента внутренней сонной артерии крыс контрольной группы и получавших высокожировую рацион (ВЖР) в условиях отсутствия ингибиторов и блокатора (-Б) в ванночке, а также при наличии в ней L-NAME (Л), диклофенака (Д) и тетраэтиламмония (Т)

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя -Б соответствующей группы.

Fig. 2. Contraction of the internal carotid artery rings of the control and high-fat diet (HFD) rats to phenylephrine following precontraction by phenylephrine in the absence of the inhibitors and blockers (-B) and in the presence of L-NAME (L), diclofenac (D) and tetraethylammonium (T)

* – the differences are statistically significant ($p < 0.05$) versus -B of the corresponding group.

у артерий крыс, получавших ВЖР. Какого-либо статистически значимого действия диклофенака и тетраэтиламмония на данную реакцию ВСА животных обеих групп не обнаружено.

Реакция предсокращенных ФЭ артерий на АХ имела двухфазный характер: первоначально развивалась дилатация сосудистых сегментов, а затем – менее выраженная констрикция. Дилататорная фаза реакции ВСА на АХ у крыс группы ВЖР в условиях отсутствия блокатора и ингибиторов была в среднем на 62,9% меньше, чем у контроля (рис. 3). У животных контрольной группы блокада NO-синтазы при предварительной инкубации сегментов артерий с L-NAME приводила к снижению вызванной АХ вазодилатации в среднем на 61,1% по сравнению с величиной дилатации при отсутствии блокаторов, при этом добавление диклофенака и тетраэтиламмония значимо не изменило величину АХ-индуцированной дилатации по сравнению с реакцией после применения L-NAME. У крыс группы ВЖР применение блокатора и ингибиторов не изменяло величину АХ-индуцированной релаксации по сравнению с реакцией в отсутствие указанных веществ.

Оценка последующей, констрикторной фазы реакции на АХ показала, что ее величина, выраженная в процентах от величины предсокращения сегментов артерий, вызванного ФЭ, оказалась значительно меньше дилататорной, при этом у крыс группы ВЖР она была в среднем на 71,4% меньше, чем у контрольных животных (рис. 4). Это отличие сохранялось и после ингибирования NO-синтазы. Используемые нами ингибиторы и блокатор не изменяли величину констрикции, вызванной АХ, у ВСА контрольных животных, в то время как у крыс ВЖР добавление диклофенака приводило к увеличению сократительного ответа ВСА на АХ более чем в 2 раза по сравнению с величиной сокращения в отсутствие ингибиторов, при этом последующее добавление тетраэтиламмония в условиях блокады NO-синтазы и циклооксигеназы не оказывало дополнительного значимого влияния на величину констрикции.

Величина вызванной НП дилататорной реакции ВСА крыс группы ВЖР в условиях отсутствия блокатора и ингибиторов была несколько ниже, чем у крыс контрольной группы, однако различия не достигали уровня статистической значимости (рис. 5). Влияние блокатора и ингибиторов на эту реакцию отмечалось только на сосудистых кольцах контрольных животных и достигало статистической значимости только при одновременном действии L-NAME, диклофенака и тетраэтиламмония на ВСА контрольных животных.

Обсуждение

Термином «метаболический синдром» принято обозначать комплекс факторов, включающих в себя повышение уровня АД, нарушения липидного и углеводного обмена, развитие общего и висцерального ожирения, эндотелиальную дисфункцию. В нашем экспери-

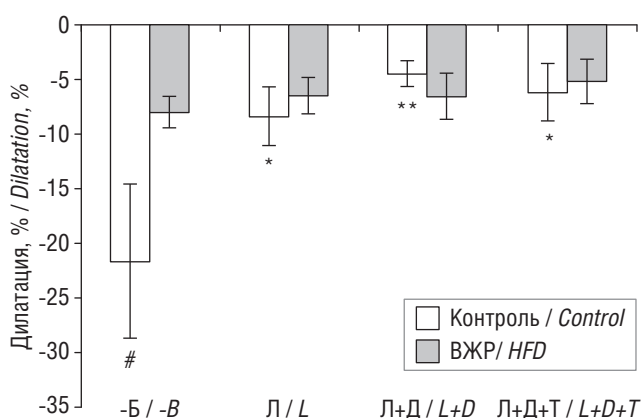


Рис. 3. Дилататорная реакция на ацетилхолин предсокращенного фенилэфрином сегмента внутренней сонной артерии контрольных и получавших высокожировую рацион (ВЖР) крыс в условиях отсутствия ингибиторов и блокатора (-Б) в ванночке, а также при наличии в ней L-NAME (Л), диклофенака (Д) и тетраэтиламмония (Т)

Статистически значимое отличие от показателя: # – животных группы ВЖР ($p < 0,05$); * – при сравнении с -Б соответствующей группы ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$).

Fig. 3. Dilatation of the internal carotid artery rings of the control and high-fat diet (HFD) rats to acetylcholine following precontraction by phenylephrine in the absence of the inhibitors and blockers (-B) and in the presence of L-NAME (L), diclofenac (D) and tetraethylammonium (T)

The differences are statistically significant: # – $p < 0.05$ versus HFD; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ versus -B of the corresponding group.

ментальном исследовании мы отметили наличие всех характерных для МС факторов: при потреблении ВЖР наблюдались рост АД, нарушения липидного обмена (триглицеридемия, повышение уровня ЛПНП), висцеральное ожирение, повышение уровня глюкозы крови, снижение КИТТ, нарушение реактивности сосудов. Следовательно, мы можем рассматривать использование ВЖР как способ индукции МС у крыс, а также использовать эту модель для изучения изменений функционального состояния сосудов.

Проведенное исследование реактивности изолированных сосудистых сегментов показало, что потребление избыточного количества жиров вызывает снижение сократительной реакции ВСА на ФЭ при использовании L-NAME. Поскольку добавление к L-NAME диклофенака восстанавливало величину констрикции у крыс группы ВЖР до уровня реакции без блокаторов, можно заключить, что именно опосредованная простагландинами вазодилатация может быть ответственна за снижение величины сокращения в случае применения только L-NAME. У контрольных крыс эти эффекты не наблюдались, вероятно, вследствие того, что в норме NO стимулирует продукцию эндотелием дилататорных простагландинов [14], а ингибирование NO-синтазы с помощью L-NAME ее угнетает [15].

В нашей работе было обнаружено снижение величины как дилататорной, так и констрикторной фазы реакции ВСА крыс, получавших ВЖР, на АХ. Ранее

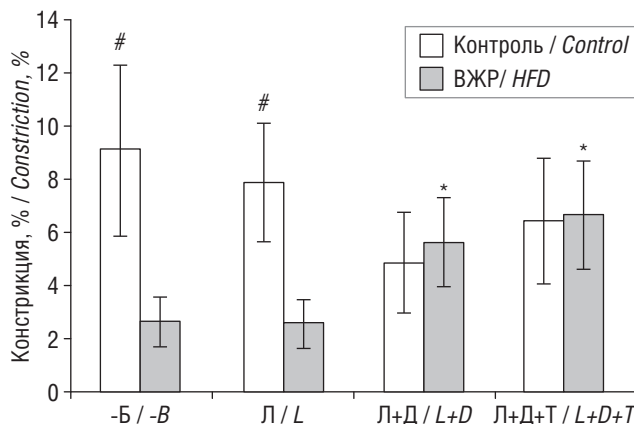


Рис. 4. Сократительная реакция на ацетилхолин предсокращенного фенилэфрином сегмента внутренней сонной артерии контрольных и получавших высокожировую рацион (ВЖР) крыс в условиях отсутствия ингибиторов и блокатора (-Б) в ванночке, а также при наличии в ней L-NAME (Л), диклофенака (Д) и тетраэтиламмония (Т)

Статистически значимое отличие от показателя: # – животных группы ВЖР ($p < 0,05$); * – при сравнении с -Б соответствующей группы ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$).

Fig. 4. Contraction of the internal carotid artery rings of the control and high-fat diet (HFD) rats to acetylcholine following precontraction by phenylephrine in the absence of the inhibitors and blockers (-B) and in the presence of L-NAME (L), diclofenac (D) and tetraethylammonium (T)

The differences are statistically significant: # – $p < 0.05$ versus HFD; * – $p < 0.05$ versus -B of the corresponding group.

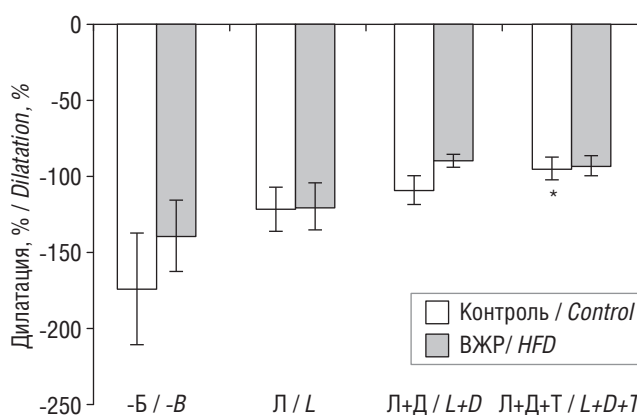


Рис. 5. Дилататорная реакция на нитропруссид натрия предсокращенного фенилэфрином сегмента внутренней сонной артерии контрольных и получавших высокожировую рацион (ВЖР) крыс в условиях отсутствия ингибиторов и блокатора (-Б) в ванночке, а также при наличии в ней L-NAME (Л), диклофенака (Д) и тетраэтиламмония (Т)

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя -Б соответствующей группы.

Fig. 5. Dilatation of the internal carotid artery rings of the control and high-fat diet (HFD) rats to sodium nitroprusside following precontraction by phenylephrine in the absence of the inhibitors and blockers (-B) and in the presence of L-NAME (L), diclofenac (D) and tetraethylammonium (T)

The differences are statistically significant: * – $p < 0.05$ versus -B of the corresponding group.

нами было показано, что содержание крыс на рационе, содержащем 50% жиров в течение 8 нед, приводит к угнетению эндотелий-зависимой релаксации брыжеечных артерий, оцененных в условиях *in vivo* [16]. Брыжеечные артерии относятся к резистивным сосудам, от тонуса которых во многом зависит уровень АД. В отличие от брыжеечных, сонные артерии – это проводящие сосуды, реактивность которых может иметь ряд отличий от сосудов брыжейки, что обусловлено их основной функцией – обеспечить сохранение мозгового кровотока, в том числе при различных заболеваниях. В наших исследованиях мы оценивали функциональное состояние ВСА в условиях *in vitro* при действии ФЭ, АХ и НП. Было показано, что реакция на АХ сегментов ВСА имеет двухфазный характер: начальное расслабление и последующее небольшое сокращение сосудистого сегмента. Аналогично брыжеечным артериям, потребление ВЖР приводило к уменьшению дилатации колец ВСА на АХ, т.е. к эндотелиальной дисфункции. У крыс группы ВЖР сочетание угнетения релаксации на АХ с некоторым усилением констрикции ВСА на ФЭ способно значительно повысить тонус ВСА, следствием чего может быть рост АД, ремоделирование сосудистой стенки с увеличением ее жесткости и кальцификации, что повышает вероятность инсульта. Снижение реактивности сосудов головного мозга при метаболических нарушениях показано и другими авторами [9, 17]. В частности, у крыс с ожирением линии Zucker отмечалось снижение дилатации на АХ изолированной средней мозговой артерии по сравнению с крысами без ожирения [10], при этом наблюдалось нарушение структуры сосудистой стенки с повышением жесткости артерий. Ремоделирование даже крупных проводящих сосудов, таких как сонные артерии, отмечали при развитии МС у мышей уже через 2 мес кормления высокожировым и высокоуглеводным рационом [18]. Кроме того, имеются сведения о негативном влиянии избыточного потребления жиров и на микрососудистое русло головного мозга – отмечалось прогрессирующее разрежение кортикальных микрососудов по мере углубления МС [8, 9], что может приводить к ухудшению кровоснабжения клеток головного мозга.

Рассматривая изменение АХ-индуцированной вазодилатации при МС, мы отметили снижение эффективности NO-зависимых механизмов в ответе ВСА крыс, получавших ВЖР. Так, разница между величиной релаксации на АХ до и после применения блокатора NO-синтазы была значительно меньше у крыс, получавших ВЖР, чем у контрольных животных. Это подтверждает вывод о том, что эндотелиальная дисфункция опосредуется во многом снижением продукции NO эндотелием. Хотя нарушение биодоступности NO может быть связано также со снижением чувствительности к NO гладкомышечных клеток сосудов, однако наши эксперименты показали, что применение в течение 2 мес ВЖР значимо не изменяло реактивность сосудов на экзогенный источник NO – НП, а следовательно, и чувствительность гладкомышечных клеток к данному газотрансмиттеру

сохранялась. Нарушение NO-зависимого механизма вазодилатации при МС было показано и другими авторами [19, 20]. В наших предыдущих работах показано, что снижение дилатации брыжеечных артерий на АХ во многом также опосредовалось нарушением синтеза NO эндотелием [16].

Один из механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации связан с синтезом простагландинов. Мы сравнили величину вызванной АХ в условиях блокады NO-синтазы дилатации ВСА до и после одновременного применения L-NAME и диклофенака. Блокада циклооксигеназы значимо не влияла на величину дилаторного ответа ВСА у крыс обеих групп. Это может указывать на то, что при кормлении крыс ВЖР в течение 2 мес снижение дилатации на АХ не связано с повреждением простагландин-зависимых механизмов. Дополнительная блокада Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов большой проводимости и потенциал-зависимых K^+ -каналов применением тетраэтиламмония также не изменила величину дилатации на АХ по сравнению с ответом ВСА при использовании L-NAME и диклофенака у крыс как контрольной, так и группы ВЖР, т.е. угнетение АХ-индуцированной дилатации не связано с нарушением работы указанных K^+ -каналов. Величина дилатации сегментов ВСА после действия комплекса из 3 блокаторов, которая опосредуется преимущественно механизмом эндотелиальной гиперполяризации, была сходной у крыс обеих групп. Можно предположить, что эндотелиальная дисфункция, выражавшаяся в снижении реакции ВСА на АХ, у крыс, находившихся на ВЖР, опосредована именно нарушением синтеза NO эндотелием. Эти данные позволили выявить особенность влияния ВЖР на крупные сосуды головного мозга. В отличие от более мелких брыжеечных артерий, у которых при применении ВЖР отмечается некоторое компенсаторное повышение эффективности механизма эндотелиальной гиперполяризации [16], у ВСА дисфункция эндотелия не дает такого эффекта. Это отличие может быть связано с тем, что в крупных проводящих сосудах эндотелий-зависимая дилатация осуществляется преимущественно NO-зависимым механизмом, тогда как вклад эндотелиальной гиперполяризации в дилатацию увеличивается обратно пропорционально диаметру сосуда.

Проведенные в настоящем эксперименте исследования показали, что после дилаторной реакции на АХ сегментов ВСА может наблюдаться небольшой сократительный ответ. Констрикторная фаза реакции АХ, отмеченная в нашем исследовании, была показана и другими авторами. В частности, этот медиатор вызывал констрикцию общей сонной [21] и брыжеечной [22] артерий у спонтанно гипертензивных крыс (линия SHR). В экспериментах с использованием разных кровеносных сосудов мышей и крыс других линий было показано, что вызванная АХ эндотелий-зависимая вазоконстрикция связана с синтезом простагландинов [22, 23] и обусловлена стимуляцией мускариновых, а также ваниллоидных (TRPV4) рецепторов эндотелия [22, 24]. Отмеченное

нами у крыс группы ВЖР и отсутствующее у контрольных животных повышение величины этой констрикции на фоне действия диклофенака может быть связано с нарушением синтеза простагландинов у крыс из группы ВЖР. В наших опытах вызванная АХ в условиях отсутствия ингибиторов и блокатора, а также на фоне действия L-NAME констрикторная реакция ВСА у крыс из группы ВЖР была меньше, чем у контрольных животных, однако, учитывая намного более значительную величину дилататорной, чем констрикторной реакции животных контрольной группы и значительно большее снижение дилататорной фазы реакции на АХ у получающих ВЖР крыс, эти изменения могут способствовать индуцированному ВЖР повышению АД, особенно в сочетании с описанным нами ранее снижением реактивности на АХ сосудов других типов, в частности брыжеечных артерий [16].

Проведенные исследования имеют ряд ограничений. Наше исследование касалось начальных стадий развития МС, животные получали ВЖР в течение 2 мес. Именно этим может быть обусловлено отсутствие общего ожирения, а также умеренная гликемия. Вполне

вероятно, что все нарушения могут стать более выраженными при длительной экспозиции ВЖР (от 4 мес и выше). Мы не проверили точный минеральный состав диеты и его соответствие стандартам, это будет учтено при дальнейших исследованиях. Кроме того, исследования проводили на крысах стока Wistar, которые по сравнению с другими линиями являются достаточно устойчивыми к некоторым алиментарным воздействиям.

Заключение

Потребление ВЖР приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, выраженной в значительном уменьшении эндотелий-зависимой дилатации ВСА вследствие уменьшения синтеза NO эндотелием, а также к нарушению синтеза простагландинов. Полученные результаты помогают уточнить механизмы влияния ВЖР на сосудистую систему, что способствует выработке адекватных методов предупреждения или коррекции заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с потреблением ВЖР.

Сведения об авторах

Ярцев Владимир Николаевич (Vladimir N. Yartsev) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: yartsevv@infran.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4973-5000>

Иванова Галина Тажимовна (Galina T. Ivanova) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: ivanovagt@infran.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Литература

- Abdisa K.B., Szerdahelyi E., Molnár M.A., Friedrich L., Lakner Z., Koris A. et al. Metabolic syndrome and biotherapeutic activity of dairy (cow and buffalo) milk proteins and peptides: fast food-induced obesity perspective – a narrative review // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, N 4. P. 478. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14040478>
- Neeland I.J., Lim S., Tchernof A., Gastaldelli A., Rangaswami J., Ndumele C.E. et al. Metabolic syndrome // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2024. Vol. 10, N 1. P. 77. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00563-5>
- Macut D., Ognjanović S., Ašanin M., Krljanić G., Milenković T. Metabolic syndrome and myocardial infarction in women // *Curr. Pharm. Des.* 2021. Vol. 27, N 36. P. 3786–3794. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612827666210610114029>
- Moghadam-Ahmadi A., Soltani N., Ayoobi F., Jamali Z., Sadeghi T., Jalali N. et al. Association between metabolic syndrome and stroke: a population based cohort study // *BMC Endocr. Disord.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01383-6>
- Kouvari M., D’Cunha N.M., Travica N., Sergi D., Zec M., Marx W. et al. Metabolic syndrome, cognitive impairment and the role of diet: a narrative review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 333. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020333>
- Zuo Q., Song L., Gao X., Cen M., Fu X., Qin S. et al. Associations of metabolic syndrome with cognitive function and dementia risk: evidence from the UK Biobank cohort // *Diabetes. Metab.* 2024. Vol. 26, N 12. P. 6023–6033. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15977>
- 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>
- Chantler P.D., Shrader C.D., Tabone L.E., d’Auffret A.C., Huseynova K., Brooks S.D. et al. Cerebral cortical microvascular rarefaction in metabolic syndrome is dependent on insulin resistance and loss of nitric oxide bioavailability // *Microcirculation*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 435–445. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12209>
- Butcher J.T., Goodwill A.G., Stanley S.C., Frisbee J.C. Differential impact of dilator stimuli on increased myogenic activation of cerebral and skeletal muscle resistance arterioles in obese Zucker rats // *Microcirculation*. 2013. Vol. 20, N 7. P. 579–589. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12056>
- Brooks S.D., DeVallance E., d’Auffret A.C., Frisbee S.J., Tabone L.E., Shrader C.D. et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. Vol. 309, N 11. P. H1846–H1859. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00691.2015>
- Obadia N., Lessa M.A., Daliry A., Silveiras R.R., Gomes F., Tibiriçá E. et al. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury // *BMC Neurosci.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0384-x>
- Sato K., Sadamoto T., Hirasawa A., Oue A., Subudhi A.W., Miyazawa T. et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries // *J. Physiol.* 2012. Vol. 590, N 14. P. 3277–3290. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230425>
- Roloff E.V., Tomiak-Baquero A.M., Kasparov S., Paton J.F. Parasympathetic innervation of vertebralbasilar arteries: is this a potential clinical target? // *J. Physiol.* 2016. Vol. 594, N 22. P. 6463–6485. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP272450>

14. Davidge S.T., Baker P.N., Laughlin M.K., Roberts J.M. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase // *Circ. Res.* 1995. Vol. 77, N 2. P. 274–283. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.77.2.274>
15. Soma M., Izumi Y., Watanabe Y., Kanmatsuse K. A nitric oxide synthesis inhibitor decreased prostaglandin production in rat mesenteric vasculature // *Prostaglandins*. 1996. Vol. 51, N 3. P. 225–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(96\)00006-8](https://doi.org/10.1016/0090-6980(96)00006-8)
16. 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. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
17. Halvorson B.D., McGuire J.J., Singh K.K., Butcher J.T., Lombard J.H., Chantler P.D. et al. Can myogenic tone protect endothelial function? Integrating myogenic activation and dilator reactivity for cerebral resistance arteries in metabolic disease // *J. Vasc. Res.* 2021. Vol. 58, N 5. P. 286–300. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516088>
18. Gkousioudi A., Yu X., Ferruzzi J., Qian J., Wainford R.D., Seta F. et al. Biomechanical properties of mouse carotid arteries with diet-induced metabolic syndrome and aging // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. Vol. 10. Article ID 862996. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.862996>
19. Lozano-Cuenca J., Valencia-Hernández I., López-Canales O.A., Flores-Herrera H., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F. et al. Possible mechanisms involved in the effect of the subchronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020. Vol. 53, N 2. P. e9304. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199304>
20. Oishi J.C., Castro C.A., Silva K.A., Fabricio V., Cárnio E.C., Phillips S.A. et al. Endothelial dysfunction and inflammation precedes elevations in blood pressure induced by a high-fat diet // *Arq. Bras. Cardiol.* 2018. Vol. 110, N 6. P. 558–567. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
21. Denniss S.G., Ford R.J., Smith C.S., Jeffery A.J., Rush J.W.E. Chronic in vivo or acute in vitro resveratrol attenuates endothelium-dependent cyclooxygenase-mediated contractile signaling in hypertensive rat carotid artery // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2016. Vol. 120, N 10. P. 1141–1150. DOI: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00675.2015>
22. Edwards J.M., McCarthy C.G., Wenceslau C.F. The obligatory role of the acetylcholine-induced endothelium-dependent contraction in hypertension: can arachidonic acid resolve this inflammation? // *Curr. Pharm. Des.* 2020. Vol. 26, N 30. P. 3723–3732. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200417150121>
23. Zhu Y., Wang S., Chu Y., Zhang K., Wen X., Feng L. et al. TRPC5 is essential in endothelium-dependent contraction of aorta from diet-induced obese mice // *Fundam. Res.* 2022. Vol. 2, N 3. P. 429–436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fmr.2022.01.017>
24. Hu X.-Q., Zhang L. Role of transient receptor potential channels in the regulation of vascular tone // *Drug Discov. Today*. 2024. Vol. 29, N 7. Article ID 104051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104051>

References

1. Abdisa K.B., Szerdahelyi E., Molnár M.A., Friedrich L., Lakner Z., Koris A., et al. Metabolic syndrome and biotherapeutic activity of dairy (cow and buffalo) milk proteins and peptides: fast food-induced obesity perspective – a narrative review. *Biomolecules*. 2024; 14 (4): 478. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14040478>
2. Neeland I.J., Lim S., Tchernof A., Gastaldelli A., Rangaswami J., Ndumele C.E., et al. Metabolic syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2024; 10 (1): 77. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00563-5>
3. Macut D., Ognjanović S., Ašanin M., Krljanić G., Milenković T. Metabolic syndrome and myocardial infarction in women. *Curr Pharm Des.* 2021; 27 (36): 3786–94. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161282766621061014029>
4. Moghadam-Ahmadi A., Soltani N., Ayoobi F., Jamali Z., Sadeghi T., Jalali N., et al. Association between metabolic syndrome and stroke: a population based cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23 (1): 131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01383-6>
5. Kouvari M., D’Cunha N.M., Travica N., Sergi D., Zec M., Marx W., et al. Metabolic syndrome, cognitive impairment and the role of diet: a narrative review. *Nutrients*. 2022; 14 (2): 333. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020333>
6. Zuo Q., Song L., Gao X., Cen M., Fu X., Qin S., et al. Associations of metabolic syndrome with cognitive function and dementia risk: evidence from the UK Biobank cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26 (12): 6023–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15977>
7. 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)
8. Chantler P.D., Shrader C.D., Tabone L.E., d’Auffret A.C., Huseynova K., Brooks S.D., et al. Cerebral cortical microvascular rarefaction in metabolic syndrome is dependent on insulin resistance and loss of nitric oxide bioavailability. *Microcirculation*. 2015; 22 (6): 435–45. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12209>
9. Butcher J.T., Goodwill A.G., Stanley S.C., Frisbee J.C. Differential impact of dilator stimuli on increased myogenic activation of cerebral and skeletal muscle resistance arterioles in obese Zucker rats. *Microcirculation*. 2013; 20 (7): 579–89. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12056>
10. Brooks S.D., DeVallance E., d’Auffret A.C., Frisbee S.J., Tabone L.E., Shrader C.D., et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309 (11): H1846–59. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00691.2015>
11. Obadia N., Lessa M.A., Daliry A., Silveiras R.R., Gomes F., Tibiriça E., et al. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury. *BMC Neurosci.* 2017; 18 (1): 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0384-x>
12. Sato K., Sadamoto T., Hirasawa A., Oue A., Subudhi A.W., Miyazawa T., et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012; 590 (14): 3277–90. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230425>
13. Roloff E.V., Tomiak-Baquero A.M., Kasparov S., Paton J.F. Parasympathetic innervation of vertebralbasilar arteries: is this a potential clinical target? *J Physiol.* 2016; 594 (22): 6463–85. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP272450>
14. Davidge S.T., Baker P.N., Laughlin M.K., Roberts J.M. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase. *Circ Res.* 1995; 77 (2): 274–83. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.77.2.274>
15. Soma M., Izumi Y., Watanabe Y., Kanmatsuse K. A nitric oxide synthesis inhibitor decreased prostaglandin production in rat mesenteric vasculature. *Prostaglandins*. 1996; 51 (3): 225–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(96\)00006-8](https://doi.org/10.1016/0090-6980(96)00006-8)
16. 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. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
17. Halvorson B.D., McGuire J.J., Singh K.K., Butcher J.T., Lombard J.H., Chantler P.D., et al. Can myogenic tone protect endothelial function? Integrating myogenic activation and dilator reactivity for cerebral resistance arteries in metabolic disease. *J Vasc Res.* 2021; 58 (5): 286–300. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516088>
18. Gkousioudi A., Yu X., Ferruzzi J., Qian J., Wainford R.D., Seta F., et al. Biomechanical properties of mouse carotid arteries with diet-induced metabolic syndrome and aging. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 862996. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.862996>
19. Lozano-Cuenca J., Valencia-Hernández I., López-Canales O.A., Flores-Herrera H., López-Mayorga R.M., Castillo-Henkel E.F., et al. Possible mechanisms involved in the effect of the subchronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2020; 53 (2): e9304. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199304>
20. Oishi J.C., Castro C.A., Silva K.A., Fabricio V., Cárnio E.C., Phillips S.A., et al. Endothelial dysfunction and inflammation precedes elevations in blood pressure induced by a high-fat diet. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110 (6): 558–67. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
21. Denniss S.G., Ford R.J., Smith C.S., Jeffery A.J., Rush J.W.E. Chronic in vivo or acute in vitro resveratrol attenuates endothelium-dependent cyclooxygenase-mediated contractile signaling in hypertensive rat carotid artery. *J Appl Physiol* (1985). 2016; 120 (10): 1141–50. DOI: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00675.2015>
22. Edwards J.M., McCarthy C.G., Wenceslau C.F. The obligatory role of the acetylcholine-induced endothelium-dependent contraction in hypertension: can arachidonic acid resolve this inflammation? *Curr Pharm Des.* 2020; 26 (30): 3723–32. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200417150121>
23. Zhu Y., Wang S., Chu Y., Zhang K., Wen X., Feng L., et al. TRPC5 is essential in endothelium-dependent contraction of aorta from diet-induced obese mice. *Fundam Res.* 2022; 2 (3): 429–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fmr.2022.01.017>
24. Hu X.-Q., Zhang L. Role of transient receptor potential channels in the regulation of vascular tone. *Drug Discov Today*. 2024; 29 (7): 104051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104051>