

Дата публикации: 01.06.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_02_20
УДК 612.133;616-008

Publication date: 01.06.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_02_20
UDC 612.133;616-008

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

И.А. Царева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В этой работе мы стремились уточнить, является ли эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при метаболическом синдроме, основной причиной развития артериальной гипертензии. Основное внимание было уделено изменениям относительного вклада вазодилататоров, продуцируемых эндотелием, в модуляцию сосудистой реактивности брыжеечных артерий крыс Wistar, получавших 20% раствор фруктозы вместо питьевой воды на протяжении 16 и 32 недель. Через 16 недель у крыс возрастала относительная масса висцерального жира, наблюдались повышение концентрации в крови холестерина и триглицеридов, увеличение концентрации глюкозы в крови и резистентность к инсулину, т.е. развились симптомы, характерные для метаболического синдрома. Потребление крысами фруктозы сопровождалось развитием артериальной гипертензии. Фенилэфрин вызывал в изолированных интактных брыжеечных артерий крыс с метаболическим синдромом сокращения большей амплитуды по сравнению с крысами контрольных групп, при этом сокращения дезэндотелизированных артерий были одинаковыми. Мы показали, что ацетилхолин-индуцируемая релаксация предконтрактированных фенилэфрином брыжеечных артерий была ослаблена у крыс с метаболическим синдромом. NO-опосредованный компонент ацетилхолин-индуцируемой релаксации (в присутствии индометацина) у крыс через 16 и 32 недели потребления фруктозы был существенно уменьшен. При этом релаксация артерий крыс с метаболическим синдромом, обусловленная гиперполяризацией, продуцируемой эндотелием (в присутствии индометацина и L-NAME), была увеличена. Эндотелий-независимая релаксация брыжеечных артерий крыс с метаболическим синдромом на нитропруссид натрия была такой же, как и в артериях крыс контрольных групп. Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что усиление сокращений брыжеечных артерий, вызванное стимуляцией α -адренорецепторов у крыс с метаболическим синдромом, обусловлено снижением продукции эндотелием NO. Гиперполяризация, продуцируемая эндотелием, по-видимому, частично компенсирует эту дисфункцию.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, брыжеечная артерия, эндотелий, оксид азота, эндотелиальная гиперполяризация.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RAT MESENTERIC ARTERIES UNDER MODELING OF METABOLIC SYNDROME

I.A. Tsareva

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract. In this work, we sought to clarify whether endothelial dysfunction, which develops in metabolic syndrome, is the main cause of the development of arterial hypertension. The focus was on changes in the relative contribution of endothelial-derived vasodilators to the modulation of vascular reactivity in the mesenteric arteries of Wistar rats fed a 20% fructose solution instead of drinking water for 16 and 32 weeks. After 16 weeks, the rats had an increase in the relative mass of visceral fat, an increase in the concentration of cholesterol and triglycerides in the blood, an increase in the concentration of glucose in the blood and insulin resistance, i.e. symptoms characteristic of metabolic syndrome developed. Consumption of fructose in rats was accompanied by the development of hypertension. Phenylephrine caused contractions of greater amplitude in isolated intact mesenteric arteries of rats with metabolic syndrome compared to rats of control

groups, while the contractions of denuded arteries were the same. We showed that acetylcholine-induced relaxation of phenylephrine-precontracted mesenteric arteries was attenuated in metabolic syndrome rats. The NO-mediated component of acetylcholine-induced relaxation (in the presence of indomethacin) was significantly reduced in rats after 16 and 32 weeks of fructose consumption. However, relaxation of the arteries of metabolic syndrome rats due to endothelium-derived hyperpolarization (in the presence of indomethacin and L-NAME) was increased. Endothelium-independent relaxation of the mesenteric arteries of rats treated with metabolic syndrome to sodium nitroprusside was the same as in the arteries of rats of control groups. Thus, the results of our study indicate that the increased contraction of mesenteric arteries caused by stimulation of α -adrenergic receptors in rats with metabolic syndrome is due to a decrease in endothelial NO production. The endothelium-derived hyperpolarization appears to partially compensate for this dysfunction.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, mesenteric artery, endothelium, nitric oxide, endothelial hyperpolarization.

Введение. Метаболический синдром (МетС) представляет собой нарастающую эпидемию, от которой страдает около 20% взрослого населения Земли [1]. МС не является заболеванием как таковым, а скорее представляет собой совокупность метаболических факторов риска, которые существенно повышают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. В последнее десятилетие опубликовано значительное количество статей, описывающих эпидемиологию, этиологию, возможный патогенез и клинические проявления МетС [3-4]. Со времени первоначального описания МетС было предложено несколько вариантов определения этого состояния, но независимо от определения общепризнано, что МетС является предиктором ССЗ. Фактически, МетС представляет собой группу метаболических нарушений, включающую висцеральное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию, гиперинсулинизм и атерогенную дислипидемию [5]. Необходимо отметить, что с течением времени при перечислении факторов риска прослеживается тенденция перемещения термина «артериальная гипертензия», как одного из компонентов МетС, с последних позиций на первые [5]. Патофизиология МетС чрезвычайно сложна, в настоящее время понимание полной молекулярно-патологической цепи развития МетС отсутствует [6]. Однако, общепризнано, что АГ является ключевым компонентом МетС и связана с увеличением заболеваемости и

смертности от инсульта, ССЗ и заболеваний почек [2].

МетС характерен не только для взрослых, подобное состояние довольно часто (до 9,8%) выявляется у детей и подростков [7]. По оценкам Всемирной федерации борьбы с ожирением, в 2019 году насчитывалось около 180 млн детей и подростков в возрасте 5-19 лет, у которых были выявлены явные признаки ожирения [8]. И хотя в педиатрии в настоящее время нет единого мнения по набору стандартных диагностических критериев МетС, у таких детей были значительно увеличены систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД), содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в плазме крови, масса тела и окружность талии, т.е. все признаки, характерные для МетС [9]. Ожирение и МетС у детей и подростков связывают с потреблением значительных количеств фруктозы, которая широко используется в безалкогольных напитках, соках и выпечке. Эти продукты составляют значительную часть современного рациона питания детей, подростков и молодых людей. Установлено, что потребление фруктозы коррелирует с избыточным весом, резистентностью к инсулину, накоплением липидов в клетках печени и гипертриглицеридемией [10-11].

Способность артерий разного калибра к дилатации определяет потенциальную возможность сердечно-сосудистой системы (ССС) доставлять в тот или иной орган

необходимое количество крови при высокой метаболической потребности. Эндотелиальные клетки, продуцируя ряд сигнальных молекул, обладающих вазодилатирующими свойствами: NO, простагландин и др., играют ключевую роль в регуляции тонуса и диаметра артериальных сосудов и, как следствие, объема протекающей по ним крови [12]. Гипергликемия, продукты гликирования и другие метаболиты, характерные для MetC, а также активные формы кислорода (АФК) могут нарушать эндотелиальные внутриклеточные сигнальные пути, блокировать продукцию и связывать NO [13]. Снижение биодоступности NO было зарегистрировано как на моделях MetC на грызунах [14], так и у людей с MetC [15]. NO, высвобождаемый эндотелиальными клетками, является важнейшим регулятором диаметра артерий и, таким образом, играет незаменимую роль в адекватном регулировании тканевой перфузии, его сосудо-расширяющая функция показана как в крупных проводящих, так в резистивных артериях [16]. В последних важную роль в регуляции диаметра играет также механизм эндотелиальной гиперполяризации (EDH) [17].

Патогенез АГ, проявляющейся при развитии MetC, остается малоизученным [1]. В последние годы проведено большое количество исследований, сосредоточенных в основном на изучении роли различных сигнальных молекул (лептина, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), IL-17a, ангиотензиногена, и др.) в развитии MetC и сопутствующих ССЗ [18]. При этом далеко не полностью изучены изменения функционального состояния эндотелия и роли продуцируемых им факторов в регуляции кровотока по артериям различного калибра [19-20]. Каждый из вышеперечисленных компонентов MetC независимо друг от друга потенциально способен оказывать негативное влияние на эндотелий, нарушая гомеостаз и вызывая дисфункцию в различных сосудах: от аорты до артериол [6].

Целью данного исследования было изучение и оценка изменений механизмов

эндотелийзависимой дилатации артерий при моделировании MetC у молодых крыс Wistar. Развитие MetC индуцировали добавлением в питьевую воду фруктозы, т.е. таким образом мы моделировали MetC, развивающийся у детей и подростков.

Методы и организация исследования. Крысы Wistar (самцы) в возрасте 4 недель были получены из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все манипуляции с животными соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации. Протокол исследований одобрен этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Крыс содержали в стандартных условиях: по 5 крыс в клетке, температура в помещении – 20-22 °C, световой режим – 12 ч свет/12 ч темнота. Животные были разделены случайным образом на четыре группы: 9 крыс получали вместо питьевой воды 20% раствор фруктозы на протяжении 16 недель (fructose diet rats, FrDR16), 9 крыс получали обычную питьевую воду (контрольная группа, CG16), 9 крыс получали вместо питьевой воды 20% раствор фруктозы на протяжении 32 недель (fructose diet rats, FrDR32), и 9 крыс получали обычную питьевую воду (контрольная группа, CG32). Крысы имели свободный доступ к стандартному корму и воде (раствору фруктозы). По истечении 16 недель 9 крыс FrDR16 и 9 крыс CG16 были взяты в эксперимент, остальных на протяжении еще 16 недель содержали в таких же условиях.

Через каждые четыре недели у крыс измеряли концентрацию глюкозы в крови натошак глюкометром Accu ChekActive (Германия). На 16-й и 32 неделях проводили стандартные тесты на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность [21]. АД у бодрствующих крыс измеряли с помощью системы неинвазивного измерения кровяного давления у грызунов «Систола» («Нейроботикс», Москва). Перед измерением АД крыс ежедневно на протяжении 7 дней на 10 мин помещали в удерживающий контейнер с целью адаптации животных к

процедуре измерения. Полученные результаты представляли собой средние значения 3-х достоверных измерений.

Затем у крыс под анестезией зоветилом (20 мг/кг, Vibrac) вскрывали брюшную полость и забирали из нижней полой вены пробы крови для исследования на содержание липидов и мочевой кислоты. Вырезали ветви второго порядка верхней брыжеечной артерии длиной 7-8 мм. Мы выбрали для исследования ветви брыжеечной артерии, поскольку они выполняют в организме функцию проводников и резистивных сосудов, соответственно эндотелий в этих артериях продуцирует как NO, так и EDHF [22]. Сосуды промывали в холодном физиологическом солевом растворе (PSS), помещали в ледяной PSS и хранили до исследования на льду в холодильнике. После этого животных выводили из эксперимента посредством обескровливания (разрез нижней полой вены). Аккуратно вырезали эпидидимальный и абдоминально-тазовый жир и рассчитывали относительную массу висцерального жира.

Перед исследованием у сосудов удаляли периваскулярный жир и окружающую соединительную ткань и разрезали на кольца длиной 2 мм. Кольца артерий помещали в камеру миографа, аккуратно надевая их на металлические штифты толщиной 70 мкм (один из них представлял собой продолжение штока датчика силы FORT-10 (WPI, USA), второй был прикреплен к микроманипулятору). Через камеру миографа объемом 10 мл постоянно со скоростью 2 мл/мин протекал PSS следующего состава: 120.4 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 1.2 mM NaH₂PO₄, 15.5 mM NaHCO₃, 11.1 mM глюкозы и 10 г/л очищенного бычьего сывороточного альбумина. Все соли химически чистые, производства «Химпром», альбумин куплен у Sigma-Aldrich (Германия). Раствор барботировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂. Температуру раствора поддерживали на уровне 38±0,1°C, pH 7,40±0,02.

Интakтными считали сегменты артерий, которые (предварительно сокращенные фенилэфрином (PE, 5×10⁻⁶ M) в ответ на

применение ацетилхолина (ACh, 1×10⁻⁵ M) реагировали релаксацией, превышающей 80% от максимальной вазоконстрикции, вызванной PE. У части колец артерий под бинокулярным микроскопом удаляли эндотелий посредством вращения сегмента артерии на стальной проволочке диаметром 180 мкм. Кольца артерий считали дезэндотелизированными, если они в ответ на ACh расслаблялись не более, чем на 10%.

После помещения в камеру миографа кольца артерий уравнивали в течение 30 минут [22]. Затем сегменты сосудов проверяли на жизнеспособность посредством воздействия раствором с высокой концентрацией K⁺ (80 mM NaCl в PSS заменяли эквивалентным количеством KCl) в течение 2 минут. После этого гиперкалиевый раствор удаляли и на 30 мин включали непрерывный поток PSS. Сократительные реакции на PE исследовали кумулятивным способом путем увеличения концентрации агониста в полулогарифмическом интервале. Концентрацию PE увеличивали после стабилизации реакции на предыдущую концентрацию. Релаксацию на ACh исследовали на сосудах, предсокращенных PE, также кумулятивным способом, путем поэтапного увеличения концентрации ACh в полулогарифмическом интервале после стабилизации реакции на предыдущую концентрацию. При исследовании релаксации артерий PE применяли в концентрациях, вызывающих сокращение амплитудой 50% от сокращения, вызванного раствором с 80 mM KCl (определены в предварительных экспериментах для артерий каждой группы крыс).

Сигнал от преобразователя подавали на вход усилителя INA333 (Texas Instruments Incorporated), далее – в сигма-дельта АЦП, встроенный в микроконтроллер STM32F373 (STMicroelectronics). Затем данные с частотой 50 Гц поступали на USB-порт компьютера. Полученные данные обрабатывали программой регистрации, разработанной Институтом экспериментальной медицины, которая обеспечивала непрерывную запись информации с датчика на протяжении всего эксперимента.

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

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программах MS Excel (Microsoft Corp.) и InStat 3.1 (GraphPad Software). Нормальность распределения полученных данных определяли с помощью

критерия Шапиро-Уилка. Все результаты выражены в виде среднего значения \pm SEM. При сравнении двух групп данных использовали непарный t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В нашем исследовании потребление фруктозы на протяжении 16 недель не привело к увеличению массы крыс FrDR по сравнению с животными контрольной группы. При этом крысы FrDR16 имели большую относительную массу висцерального жира. Увеличение продолжительности фруктозной диеты до 32 недель сопровождалось достоверным повышением массы крыс FrDR по отношению к контрольной группе и значительным увеличением относительной массы висцерального жира (табл. 1). Фруктозная диета на протяжении 16 и 32 недель сопровождалась значительным повышением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по сравнению с крысами контрольных групп, при этом у крыс FrDR32 САД было достоверно ниже по сравнению с крысами FrDR16.

Таблица 1

Физиологические и биохимические показатели у крыс разных групп

Показатель	CG16	FrDR16	CG32	FrDR32
Масса, г	413 \pm 21	398 \pm 18	463 \pm 26	517 \pm 25**&&
Висцеральный жир, мг/г массы	18,9	25,9*	28,1	47,8**&&
Мочевая кислота, мкмоль/л	59,3 \pm 4,2	92,2 \pm 6,5*	66,7 \pm 4,4	106,3 \pm 7,7**&&
ТГ, ммоль/л	0,6 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2*	1,0 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2*&
ХС, ммоль/л	1,3 \pm 0,2	1,6 \pm 0,1*	1,6 \pm 0,1	1,9 \pm 0,2*&
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,4 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1*	0,7 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,8 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1*	0,8 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1*
АД сист, мм рт. ст.	124 \pm 6	156 \pm 6**	117 \pm 4	144 \pm 5**&
АД диаст, мм рт. ст.	77 \pm 5	107 \pm 6**	82 \pm 6	102 \pm 6**

Примечание: Физиологические и биохимические показатели крыс, получавших фруктозу на протяжении 16 (FrDR 16) и 32 (FrDR 32) недель и крыс соответствующих контрольных групп (CG): ТГ – триглицериды; ХС – общий холестерин; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; АД – артериальное давление. Различия достоверны между показателями крыс FrDR и крыс соответствующих CG: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Различия достоверны между показателями крыс FrDR 16 и FrDR 32: & – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$

Анализ крови крыс показал более высокие уровни триглицеридов и общего холестерина у крыс FrDR. Потребление фруктозы привело к достоверному возрастанию концентрации глюкозы в крови. У крыс FrDR32 наблюдался более высокий

исходный уровень глюкозы в крови, а также повышенный уровень глюкозы при проведении тестов на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность (данные, полученные при исследовании крови крыс FrDR16, не показаны) (рис. 1).

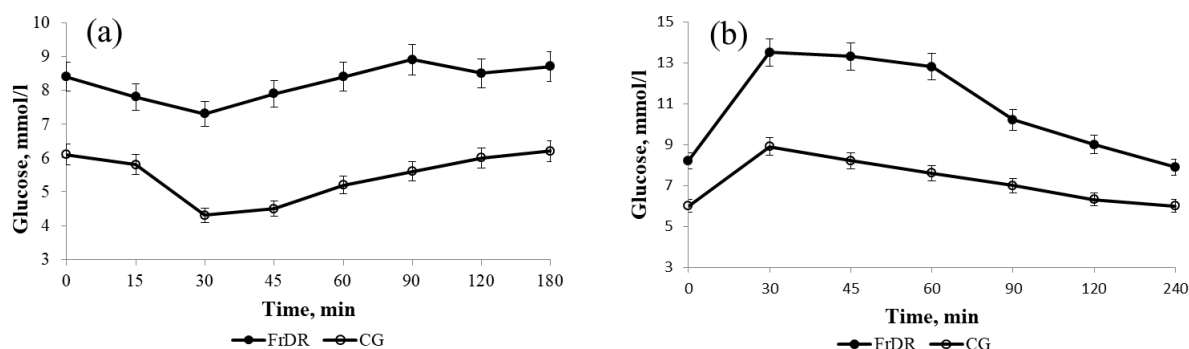


Рис. 1. Результаты тестов на инсулинорезистентность (a) и на толерантность к глюкозе (b)
Примечание: FrDR – группа крыс, получавших фруктозу на протяжении 32 недель, CG – соответствующая контрольная группа

При исследовании сократительной функции брыжеечных артерий в предварительных экспериментах применяли индометацин (1×10^{-5} М), являющийся ингибитором циклооксигеназы, а также блокирующий синтетазы простагландинов, продукцию PGI_2 и путь PGI_2 -цАМР [20]. Индометацин незначительно смещал кривую зависимости амплитуды релаксации предконтрактированных РЕ брыжеечных артерий крыс контрольных и обеих групп FrDR от концентрации ACh, эти изменения оказались недостоверными. Ранее в исследовании брыжеечных артерий крыс с диабетом также было показано, что добавление в раствор индометацина не оказывает влияния на эндотелий-зависимую релаксацию брыжеечных артерий на АХ [23]. Поэтому во всех последующих экспериментах с целью гарантированного исключения возможного

влияния простагландинов на сократительную функцию артерий в PSS был добавлен индометацин.

Чтобы изучить, влияют ли развивающиеся при потреблении фруктозы метаболические изменения на реактивность артерий при стимуляции α -адренорецепторов, было проведено исследование сократительных характеристик интактных и деэктолизированных брыжеечных артерий крыс всех групп при добавлении в PSS РЕ. Реакции артерий на РЕ в низких концентрациях во всех группах не имели достоверных различий, а в концентрациях $1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5}$ М ответы на РЕ существенно различались. Минимальные сократительные ответы на РЕ были зарегистрированы в интактных артериях крыс CG16 и CG32, в артериях крыс FrDR амплитуда сокращений была достоверно больше (рис. 2).

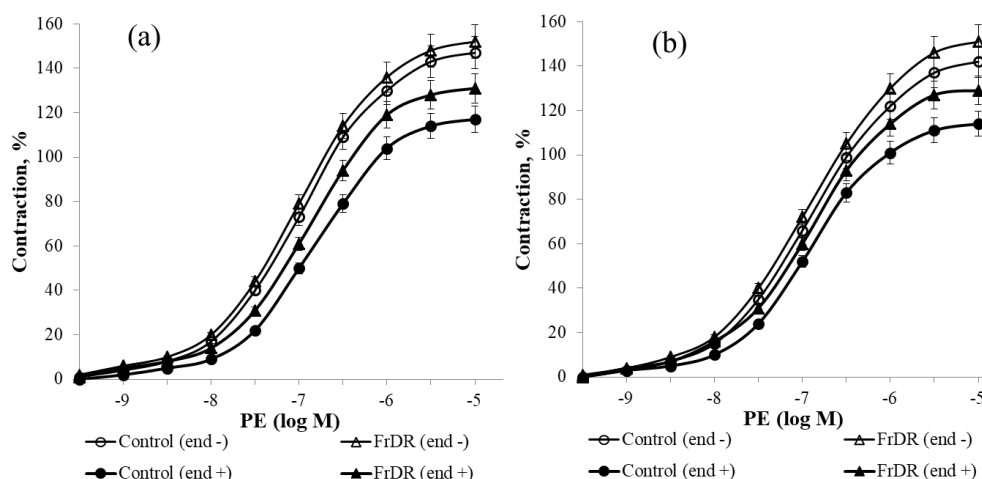


Рис. 2. Кривые «кумулятивная концентрация – реакция на фенилэфрин (PE)» интактных (end +) и деэндотелизированных (end -) брыжеечных артерий крыс

Примечание: а – контрольная группа (Control) и крысы, получавшие фруктозу в питьевой воде на протяжении 16 недель (FrDR), б – контрольная группа (Control) и крысы, получавшие фруктозу в питьевой воде на протяжении 32 недель (FrDR). Все эксперименты проводились в присутствии индометацина (1×10^{-5} М). Данные представлены в % от амплитуды сокращения в растворе, содержащем 80 мМ КСl и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных между группами Control (end +) и Control (end -), а также FrDR (end +) FrDR (end -) достоверны в диапазоне концентраций PE 1×10^{-7} – 1×10^{-5} М: $p < 0,05$

В группах крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 и 32 недель, графики, отражающие зависимость амплитуды сокращений артерий крыс от концентрации PE, были сдвинуты влево по сравнению с контрольными группами. Сравнение амплитуд сокращения интактных артерий крыс FrDR16 и FrDR32 показало, что реакции артерий крыс FrDR16 на PE в концентрациях 1×10^{-7} – 1×10^{-6} М были несколько больше по сравнению с артериями крыс FrDR32, но различия между ними оказались недостоверными. Деэндотелизированные артерии крыс FrDR16 и крыс FrDR32 в ответ на PE развивали такую же силу сокращений, как и артерии крыс контрольных групп во всем диапазоне концентраций PE.

На следующем этапе исследовали релаксацию предконтрактированных PE брыжеечных артерий при добавлении в раствор ACh. ACh является известным активатором эндотелия и широко используется при исследовании механизмов эндотелийзависимой сосудистой релаксации. Данные, полученные в этой серии опытов, представлены на рисунке 3. Высокие концентрации ACh практически полностью расслабляли брыжеечные артерии крыс CG. Максимальная релаксация артерий крыс CG составляла $96,0 \pm 1\%$ от величины PE-индуцированного сокращения, а артерий крыс FrDR16 – $84,0 \pm 4,2\%$. Кривая кумулятивная концентрация – реакция брыжеечных артерий крыс FrDR16 на ACh была существенно сдвинута вправо по сравнению с аналогичной кривой крыс CG.

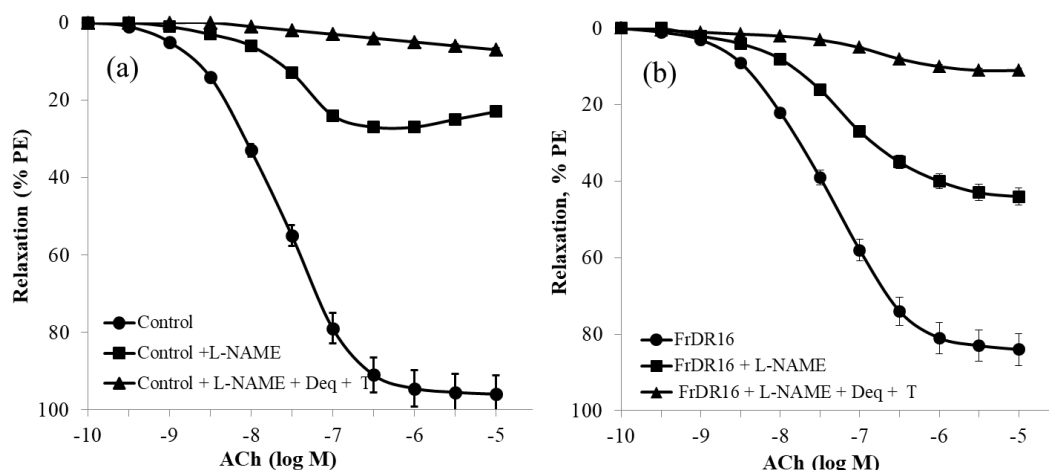


Рис. 3. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации ацетилхолина (ACh) (Control и FrDR16), при ингибировании синтаз NO (Control + L-NAME, FrDR16 + L-NAME), ингибировании синтаз NO и блокировании Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и промежуточной проводимости (Control + L-NAME + Deq + T, FrDR16 + L-NAME + Deq + T) предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс контрольной группы (a) и крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 недель (b)

Примечание: данные представлены в % от величины PE-индуцированного сокращения и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных в группах Control и FrDR16 между значениями, полученными в физиологическом растворе, при добавлении L-NAME и добавлении L-NAME + Deq + T достоверны в диапазоне концентраций ACh $1 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-5}$ M: $p < 0,01$

Относительный вклад NO и эндотелиальной гиперполяризации (EDH) в вазорелаксацию, индуцированную АХ, оценивали путем последовательного ингибирования NOS и применения комбинации ингибиторов: L-NAME + деквалиний (блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой проводимости (SK(Ca) + TRAM-34 (блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной проводимости (IK)Ca). Исследование показало, что добавление в PSS L-NAME сопровождалось значительным уменьшением величины АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий обеих групп во всем диапазоне концентраций АХ. В контрольной группе крыс L-NAME уменьшал релаксацию брыжеечных артерий при применении максимальной концентрации АХ на 73% от амплитуды РЕ-индуцируемого сокращения, а в группе FrDR16 – на 40%. Различными были реакции артерий крыс разных групп и при применении комбинации L-NAME + деквалиний + TRAM-34. Применение

комплекса ингибиторов привело к дополнительному ослаблению АХ-индуцируемой релаксации в группе CG на 16%, а в группе FrDR – на 33%.

Увеличение продолжительности потребления крысами фруктозы до 32 недель сопровождалось дальнейшими изменениями реактивности брыжеечных артерий. Результаты экспериментов с применением АХ в PSS на фоне L-NAME и комбинации ингибиторов: L-NAME + деквалиний + TRAM-34 представлены на рисунке 4. Применение L-NAME приводило к уменьшению АХ-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс обеих групп. В группе CG L-NAME уменьшал релаксацию брыжеечных артерий при применении максимальной концентрации релаксацию АХ на 41% от амплитуды РЕ-индуцируемого сокращения, а в группе FrDR – на 25%. Применение комплекса ингибиторов L-NAME + деквалиний + TRAM-34 сопровождалось дополнительным ослаблением АХ-индуцируемой релаксации

артерий: в группе крыс CG на 43%, а в группе FrDR32 – на 46%.

Эндотелий-независимую релаксацию брыжеечных артерий крыс исследовали посредством добавления в PSS донора NO –

нитропруссид натрия (SNP) (от 1×10^{-10} до 1×10^{-5} M). Реакции релаксации артерий на кумулятивные концентрации SNP были практически одинаковыми во всех группах крыс (рис. 5)

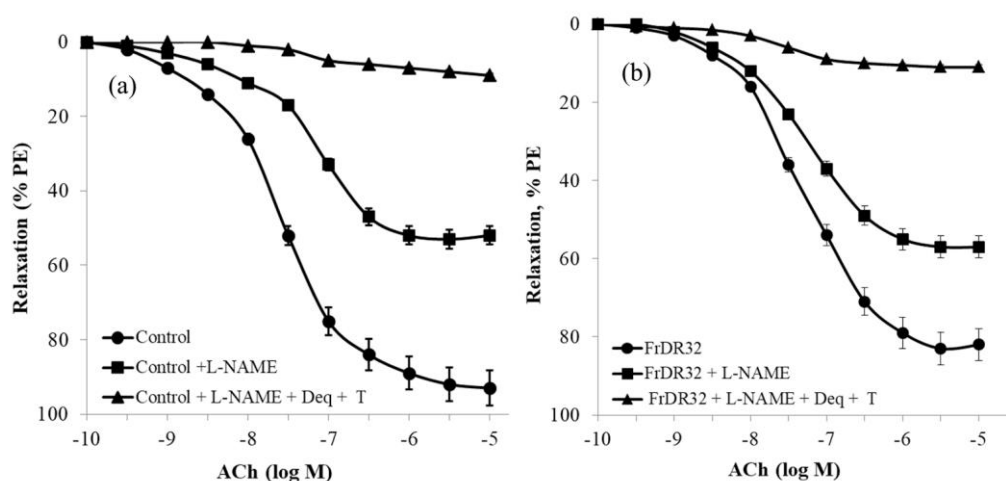


Рис. 4. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации ацетилхолина (ACh) (Control и FrDR32), при ингибировании синтаз NO (Control + L-NAME, FrDR32 + L-NAME), ингибировании синтаз NO и блокировании Ca^{2+} -чувствительных K^{+} -каналов малой и промежуточной проводимости (Control + L-NAME + Deq + T, FrDR32 + L-NAME + Deq + T) предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс контрольной группы (a) и крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 32 недель (b)

Примечание: данные представлены в % от величины PE-индуцированного сокращения и представляют собой средние значения \pm ошибка среднего. Различия данных в группах Control и FrDR32, между значениями, полученными в физиологическом растворе, при добавлении L-NAME и добавлении L-NAME + Deq + T достоверны в диапазоне концентраций ACh 1×10^{-8} - 1×10^{-5} M: $p < 0,01$

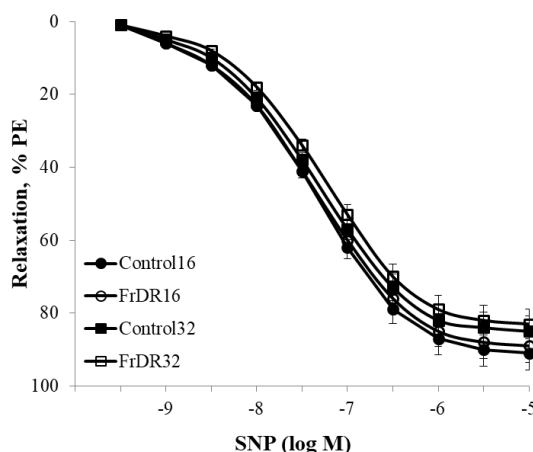


Рис. 5. Реакции релаксации на кумулятивные концентрации нитропруссид натрия (SNP) брыжеечных артерий крыс контрольных групп (Control16 и Control32) и групп, получавших фруктозу на протяжении 16 (FrDR16) и 32 недель (FrDR32), предварительно сокращенных фенилэфрином

Примечание: данные представлены как средние значения \pm ошибка среднего

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире [24]. В основе многих из них лежит эндотелиальная дисфункция, которая увеличивает риск развития АГ, атеросклероза и тромбоза [25]. МетС является одним из важнейших факторов риска развития АГ. Основные физиологические механизмы, задействованные в индукции АГ при МетС, сложны и до конца не выяснены. Имеются данные, что МетС оказывает выраженное негативное влияние на эндотелий различных сосудистых регионов, и прежде всего, артерий [6]. В этом отношении брыжеечные артерии представляют особый интерес, поскольку кровеносные сосуды брыжейки является крупнейшим сосудистым руслом и оказывают выраженное влияние на величину системного АД.

Моделирование различной патологии на животных широко распространено, поскольку позволяет получить данные, которые невозможно зарегистрировать при обследовании человека. Ранее при моделировании МетС на крысах были выявлены изменения сосудистого русла, характерные для людей с МетС [26]. В нашем исследовании индукцию МетС начинали у крыс в возрасте 4 недель посредством замены питьевой воды 20% раствором фруктозы, т.е. модель была приближена к МетС, развивающемуся у детей и подростков [27].

У крыс через 16 недель потребления фруктозы наблюдалось заметное увеличение массы висцерального жира и повышение содержания общего холестерина и триглицеридов, при этом увеличения массы крыс не отмечалось. Потребление фруктозы на протяжении 32 недель приводило к существенному увеличению массы крыс, выраженному увеличению относительной массы висцерального жира и дальнейшему повышению концентрации холестерина и триглицеридов (табл. 1). В обеих группах крыс FrDR также было выявлено повышенное содержание глюкозы в крови и резистентность к инсулину (рис. 1). Таким образом, примененный нами вариант фруктозной нагрузки привел к развитию у крыс Wistar классических компонентов МетС.

Потребление крысами фруктозы сопровождалось значительным повышением САД и ДАД. Брыжеечные артерии, сочетая в себе свойства проводников, по которым кровь поступает в более мелкие артерии, и свойства резистивных сосудов, вносят важный гемодинамический вклад в регуляцию АД и развитие АГ. Они имеют мощную мышечную оболочку и хорошо развитую периваскулярную иннервацию [28], их диаметр и гидродинамическое сопротивление варьируются в значительной степени в зависимости от активности периваскулярных симпатических нервов [29]. Известно, что важной причиной АГ, часто выявляемой при ожирении и метаболических нарушениях, является выраженная симпатическая активация, провоцируемая различными компонентами МетС [30], в ряде работ установлено, что значительный вклад в развитие АГ вносит также уменьшение производства эндотелием вазодилататоров [31]. При этом в разных работах мнения о роли эндотелиальных вазодилататоров в развитии АГ при МетС и диабете, сильно отличаются [32-33].

Поскольку основной задачей нашей работы было изучение роли NO и EDH в релаксации брыжеечных артерий крыс с МетС и учитывая противоречивые сведения об участии простаноидов в регуляции сокращений брыжеечных артерий при стимуляции α -адренорецепторов [23, 34], все исследования изолированных артерий проводили в присутствии индометацина, исключающего производство простаноидов в стенке артерий [23].

Исследование реакций изолированных брыжеечных артерий крыс на PE показало, что амплитуда PE-индуцированных сокращений интактных артерий крыс FrDR16 и FrDR32 была достоверно выше по сравнению с артериями крыс соответствующих контрольных групп. Зарегистрированное нами возрастание амплитуды сокращений интактных брыжеечных артерий крыс FrDR на PE могло быть вызвано несколькими причинами: с одной стороны, усилением реакции ГМК артерий при активации α -адренорецепторов, с другой – дисфункциональным состоянием эндотелия или

снижением чувствительности ГМК артерий к эндотелиальным вазодилататорам [35].

Участие эндотелия в модуляции реакций артерий крыс на РЕ проверяли путем механического удаления эндотелия в артериях. У деэндотелизированных артерий крыс всех групп сократительный ответ на РЕ был усилен по сравнению с интактными артериями. Эти результаты доказывают, что эндотелий брыжеечных артерий ограничивает сосудосуживающий эффект РЕ как у здоровых крыс, так и у крыс FrDR. Ранее аналогичные данные были получены при исследовании брыжеечных артерий крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [36]. Важно отметить, что в наших опытах деэндотелизированные артерии крыс контрольных групп и крыс FrDR16 и FrDR32 в ответ на применение РЕ развивали практически одинаковую силу сокращений, из чего можно сделать заключение о том, что ГМК артерий крыс при развитии MetC претерпевают минимальные изменения, и их способность реагировать на стимуляцию α -адренорецепторов не изменяется. Компоненты MetC оказывают негативное влияние преимущественно на эндотелий брыжеечных артерий, ослабляя его способность продуцировать вазодилататоры при стимуляции α -адренорецепторов.

Каким образом сосудистый эндотелий способен модулировать степень сужения артерий, вызванного стимуляцией α -адренорецепторов? Dora K.A. и соавт. (2000), исследуя в брыжеечных артериях крыс механизмы, объясняющие связь активации α -адренорецепторов с повышенным производством NO, пришли к заключению, что сигналы от возбужденных ГМК через щелевые соединения передаются к эндотелиальным клеткам, что приводит к высвобождению ими NO [37]. Эта NO-опосредованная десенсибилизация вазоконстрикции при стимуляции α_1 -адренорецепторов представляет собой физиологический «тормоз» — защитный механизм для противодействия эффектам чрезмерной стимуляции катехоламинами ГМК сосудов [38], при этом источником NO

является нейрональная NOS, присутствующая в эндотелиальных клетках артерий [38–39]. Имеются также данные о том, что часть эндотелиоцитов при воздействии α -адренергических агонистов выделяют АТФ и таким образом активируют пуринорецепторы на эндотелии, что приводит к увеличению продукции NO [40].

Несмотря на многочисленные сообщения об эндотелиальной дисфункции, вызванной MetC или диабетом, механизмы этого негативного эффекта остаются плохо изученными [20, 41], в частности, данные об относительном вкладе NO и EDH в релаксацию резистивных артерий значительно отличаются [36]. С целью изучения роли различных эндотелиальных вазодилататоров в модуляции сократительных реакций артерий на РЕ, на первом этапе мы исследовали роль NO. Мы протестировали действие блокатора NOS — L-NAME, который приводил к существенному уменьшению амплитуды ACh-индуцируемой релаксации артерий. Эти данные указывают на то, что NO является важным модулятором РЕ-индуцированного сокращения брыжеечных артерий крыс. Максимальное различие между графиками, отражающими зависимость амплитуды релаксации артерий от концентрации ACh в растворе без L-NAME и в присутствии L-NAME, было зарегистрировано при исследовании брыжеечных артерий крыс контрольной группы CG16 (рис. 3). При концентрации ACh 1×10^{-5} М разность амплитуд релаксации артерий крыс CG16 в отсутствие и присутствии L-NAME составила 69% от амплитуды сокращения артерий на РЕ, т.е. более 2/3 ACh-индуцируемой релаксации брыжеечных артерий здоровых крыс было вызвано NO. Развивающийся MetC приводил к значительному уменьшению разности амплитуд релаксации, в артериях крыс FrDR16 она составила 40%, т.е. компоненты MetC ингибировали продукцию (биодоступность) NO. В контрольной группе крыс, получавших фруктозу на протяжении 32 недель, в аналогичных экспериментах разность амплитуд релаксации брыжеечных

артерий контрольных крыс составила 51%, а в артериях крыс FrDR32 – 29% (рис. 4). Из этих данных можно сделать вывод, что увеличение продолжительности потребления фруктозы до 32 недель сопровождалось дальнейшим снижением роли NO в ACh-индуцируемой релаксации артерий. Похожие изменения эндотелийзависимой релаксации ранее были обнаружены в брыжеечных артериях крыс при индукции диабета [36].

Нами также были проведены эксперименты по оценке релаксации брыжеечных артерий крыс на экзогенный NO (нитропруссид натрия). В этой серии опытов не было выявлено какой-либо разницы в релаксации артерий крыс всех четырех групп на НП во всем диапазоне концентраций (рис. 5). Таким образом, в настоящем исследовании компоненты MetC приводили к развитию эндотелиальной дисфункции, что проявлялось нарушениями эндотелийзависимой релаксации, но не влияли на эндотелий-независимую релаксацию брыжеечных артерий крыс.

В отличие от NO, о роли эндотелиальной гиперполяризации (EDH) в процессе вазоконстрикции, опосредованной α -адренорецепторами, известно значительно меньше [36]. Механизм эндотелиальной гиперполяризации сложен, в большинстве случаев он реализуется за счет открывания IK(Ca) и SK(Ca)-каналов на мембране эндотелиальных клеток и передаче различными способами развивающейся гиперполяризации на ГМК артерий, приводя к их расслаблению [42].

Для изучения роли EDH в релаксации брыжеечных артерий крыс оценивали ответы на ACh в присутствии в растворе L-NAME и в присутствии комбинации ингибиторов: L-NAME + TRAM-34 (блокатор IK(Ca)-каналов [43]) + деквалиний (селективный блокатор апамин-чувствительных SK(Ca)-каналов [44]). Добавление TRAM-34 и деквалиния к раствору с L-NAME значительно ослабляло оставшуюся ACh-индуцированную релаксацию в артериях крыс контрольных групп и групп FrDR. В артериях крыс CG16 добавление блокаторов уменьшало реакцию на ACh на 20%, а в

артериях крыс FrDR16 – на 33%, крыс CG32 – на 33%, а крыс FrDR32 – на 42%. Полученные данные показывают, что в брыжеечных артериях здоровых крыс функционирует механизм ACh-индуцируемой релаксации посредством EDH (открывание на мембране эндотелиоцитов IK(Ca)- и SK(Ca)-каналов → гиперполяризация мембраны эндотелиальных клеток → передача гиперполяризации через миоэндотелиальные контакты на мембрану ГМК → ослабление входа Ca^{2+} в ГМК → расслабление ГМК [42]). У молодых крыс его роль в дилатации артерий небольшая, но повышается с возрастом. Компоненты MetC оказывают влияние на этот механизм эндотелийзависимой релаксации, способствуя увеличению его доли в общей величине ACh-индуцируемой релаксации брыжеечных крыс, получавших фруктозу. Каков механизм подобного влияния? Мы не исследовали детально взаимоотношения NO и EDH в брыжеечных артериях крыс. Но в литературе имеются данные о том, что в физиологических условиях в брыжеечных артериях крыс продукция EDHF ограничивается активностью NO [41]. EDH может функционировать как «резервная» система, которая усиливается, когда нарушается синтез NO [45]. Нарушение производства (биодоступности) NO при диабете ослабляет этот «тормозный» эффект NO, что приводит к повышенной продукции EDHF и возрастанию роли EDH в релаксации артерий. EDH-опосредованный компонент релаксации не только компенсирует снижение биодоступности NO в базальных условиях, но и противодействует усилению сокращений артерий [41]. Мы полагаем, что в нашем исследовании компоненты MetC (гипергликемия, инсулинорезистентность) так же, как и при диабете, оказывая ингибирующее влияние на производство NO, способствуют «растормаживанию» системы EDH и усилению ее роли в ACh-индуцируемой релаксации брыжеечных крыс.

Представляется интересным, что присутствие в PSS трех ингибиторов (L-NAME, TRAM-34 и деквалиний) не приводило к полному подавлению ACh-

индуцируемой релаксации брыжеечных артерий крыс контрольных групп и групп FrDR. Остаточная релаксация составляла от 7 до 11% от величины РЕ-индуцированного сокращения. Эти данные позволяют предположить, что в брыжеечных артериях крыс, наряду с классическим механизмом EDH, функционирует неклассический механизм эндотелиальной гиперполяризации, вызывающий гиперполяризацию и релаксацию ГМК артерий способом, не зависящим от ИКСа и SKCa-каналов, как это было показано ранее в ряде работ [46].

В нашем исследовании было зарегистрировано значительное повышение АД у бодрствующих крыс FrDR16 (САД было повышено на 27% по сравнению с САД крыс контрольной группы, а ДАД – на 39%). При этом увеличение амплитуды РЕ-индуцированного сокращения изолированных интактных брыжеечных артерий крыс FrDR при максимальной концентрации РЕ составляло лишь 11% от амплитуды сокращения артерий крыс контрольной группы. Учитывая важность брыжеечного артериального русла в регуляции АД, естественно встает вопрос: чем обусловлено столь высокое АД у крыс FrDR? Мы полагаем, что значительное повышение АД у крыс с MetC обусловлено активацией симпатической нервной системы. Ранее гиперактивность симпатических нервов была выявлена у людей с MetC [47] и *in vivo* у крыс с MetC, вызванным фруктозной диетой [48]. Также на изолированных перфузируемых брыжеечных сосудистых руслах крыс Wistar, содержащихся на фруктозной диете, было зарегистрировано усиление адренергической нервно-опосредованной вазоконстрикции, при этом норадреналин оказывал слабое влияние на вазоконстрикцию [49]. Также при исследовании на крысах с гипергликемией было обнаружено усиление сосудосуживающей функции периваскулярных адренергических нервов, при этом сосудорасширяющая функция периваскулярных CGRP-ергических нервов была ослаблена [50]. О повышении активности симпатических нервов, иннервирующих

сосуды МЦР кожи крыс Wistar с MetC, свидетельствуют и наши данные, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии. Нейрогенный тонус микрососудов кожи спины крыс, потреблявших фруктозу, был повышен в 2,8 раза по сравнению с крысами контрольной группы (неопубликованные данные).

Что касается различий в величинах АД у крыс, потреблявших фруктозу на протяжении 16 и 32 недель, мы полагаем, что это связано с ослаблением симпатической стимуляции сосудов у крыс FrDR32 вследствие развивающейся со временем симпатической нейропатии. Известно, что при диабете инсулинорезистентность и гипергликемия способствуют развитию в брыжеечных нервах прогрессирующей атрофии нервных волокон и их гибели. Повреждаются также пресинаптические структуры в окончаниях этих нервов. Так, было показано, что средняя площадь окончаний пресинаптических аксонов у мышей с диабетом была уменьшена на 15% по сравнению с их братьями и сестрами, не страдающими диабетом [51]. Автономная нейропатия, проявляющаяся в патологии симпатических и парасимпатических нервных волокон, снабжающих сердце и кровеносные сосуды, выявлена также при MetC [52]. Поскольку в наших опытах у крыс с MetC были обнаружены инсулинорезистентность и гипергликемия, есть основания полагать, что у них также развивалась симпатическая нейропатия. А поскольку основным механизмом развития АГ у крыс с MetC была активация симпатических нервов, то развивающаяся со временем нейропатия приводила к ослаблению симпатической активации и снижению АД у крыс FrDR32.

В нашем исследовании в крови крыс FrDR также было выявлено значительное повышение уровня мочевой кислоты: у крыс FrDR16 на 56%, у крыс FrDR32 на 56% по сравнению с контрольными группами. Последние данные показывают, что хроническая гиперурикемия играет определенную роль в генезе артериальной гипертензии и

МетС у грызунов и у человека, возможно, из-за ее способности ингибировать функцию эндотелия [53]. Высокая концентрация мочевой кислоты может ускорять заболевание почек и таким образом, способствовать повышению АД [4]. Возможно, в нашей работе гиперурикемия также способствовала повышению АД у крыс FrDR.

Заключение. Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, показывают, что потребление фруктозы молодыми крысами приводит к развитию симптомов, характерных для МетС. Важнейшим из них является АГ, развивающаяся уже после 16-недельного потребления фруктозы. Наши результаты убедительно свидетельствуют о том, что в процессе развития АГ при МетС способность ГМК брыжеечных артерий крыс реагировать на стимуляцию α -адренорецепторов не изменяется. Усиленная вазоконстрикция интактных брыжеечных артерий крыс с МетС обусловлена снижением производства эндотелием вазодилататоров. Компоненты

МетС способствовали развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия продуцировать NO. При этом, одновременно с уменьшением NO-опосредованной релаксации в артериях крыс FrDR возрастала роль EDH. Установлено, что механизм EDH в брыжеечных артериях крыс реализуется преимущественно посредством открывания IKCa и SKCa-каналов на эндотелиальных клетках артерий, при этом часть EDH-релаксации обусловлена неклассическим механизмом эндотелиальной гиперполяризации. Снижение производства эндотелиальных вазодилататоров в артериях крыс FrDR играет важную роль в развитии АГ при МетС, но не является единственной причиной. Мы полагаем, что в развитии АГ у крыс, потреблявших фруктозу, существенную роль играет симпатическая активация. Также определенный вклад в развитие АГ у крыс с МетС, по-видимому, вносит и гиперурикемия, развивающаяся при потреблении фруктозы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 03/13 от 13 марта 2023 г.).

Источники финансирования. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8)

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

Statement on compliance with ethical standards. All applied international, national and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed. All procedures performed in studies involving animals complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Bioethical Commission of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (Protocol No 03/13 dated March 13, 2023).

Funding. This study was supported by the State Program “Scientific and Technological Development of the Russian Federation”, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, (No 1021062411784-3-3.1.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saklayen, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M. G. Saklayen // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20(2). – P. 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
2. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies / Das D., Shruthi N. R., Banerjee A. [et al] // *Front Nutr.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1221438. DOI: 10.3389/fnut.2023.1221438.
3. Huang, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome / P. L. Huang // *Dis Model Mech.* – 2009. – Vol. 2(5-6). – P. 231-237. DOI: 10.1242/dmm.001180.
4. Pathogenesis of Hypertension in Metabolic Syndrome: The Role of Fructose and Salt / M. Soleimani, S. Barone, H. Luo, K. Zahedi // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 4294. DOI: 10.3390/ijms24054294.
5. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N. V. Pothineni, S. Kovelamudi, J. L. Mehta // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 11(8). – P. 215-225. DOI: 10.1177/1753944717711379.
6. The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies / Tran V., De Silva T. M., Sobey C. G. [et al] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 148. DOI: 10.3389/fphar.2020.00148.
7. DeBoer, M. D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives / M. D. DeBoer // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(8). – P. 1788. DOI: 10.3390/nu11081788.
8. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management / H. Jebeile, A. S. Kelly, G. O'Malley, L. A. Baur // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. 351-365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
9. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness / E. Simşek, H. Balta, Z. Balta, Y. Dallar // *Turk J Pediatr.* – 2010. – Vol. 52(6). – P. 602-611.
10. Taskinen, M. R. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome / M. R. Taskinen, C. J. Packard, J. Borén // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(9). – P. 1987. DOI: 10.3390/nu11091987.
11. Sugar-Sweetened Beverages and Metabolic Risk in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review / Calcaterra V., Cena H., Magenes V. C. [et al] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15(3). – P. 702. DOI: 10.3390/nu15030702.
12. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E. H. Tang // *Acta Physiol (Oxf).* – 2017. – Vol. 219. – P. 22-96. DOI: 10.1111/apha.12646.
13. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension / Jonk A. M., Houben A. J., de Jongh R. T. [et al] // *Physiology (Bethesda).* – 2007. – Vol. 22. – P. 252-260. DOI: 10.1152/physiol.00012.2007.
14. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance / Kim F., Pham M., Maloney E. [et al] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28(11). – P. 1982-1988. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169722.
15. Grandl, G. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome / G. Grandl, C. Wolfrum // *Semin Immunopathol.* – 2018. – Vol. 40(2). – P. 215-224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.
16. Nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor, and smooth muscle-dependent mechanisms contribute to magnesium-dependent vascular relaxation in mouse arteries / O. Kudryavtseva, K. S. Lyngsø, B. L. Jensen, H. Dimke // *Acta Physiol (Oxf).* – 2024. – P. e14096. DOI: 10.1111/apha.14096.
17. Garland, C. J. Endothelium-Dependent Hyperpolarization: The Evolution of Myoendothelial Microdomains / C. J. Garland, K. A. Dora // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2021. – Vol. 78(S.6). – P. S3-S12. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001087.
18. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity / J. J. DiNicolantonio, V. Mehta, N. Onkaramurthy, J. H. O'Keefe // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 61. – P. 3-9. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.12.001.
19. Hayden, M. R. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019 / M. R. Hayden // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48(7). – P. 30006-0520939746. DOI: 10.1177/0300060520939746.
20. Marzoug, B. A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target / B. A. Marzoug // *J Diabetes Metab Disord.*

- 2022. – Vol. 21(2). – P. 1903-1911. DOI: 10.1007/s40200-022-01088-y.
21. Царева, И. А. Ранние изменения функционального состояния артерий и сосудов микроциркуляторного русла при моделировании метаболического синдрома / И. А. Царева, Г. Т. Иванова, Г. И. Лобов // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 108. – № 9. – С. 1134-1147. DOI: 10.31857/S0869813922090084. [In English] Tsareva I.A., Ivanova G.T., Lobov G.I. Early Changes in the Functional State of the Arteries and Vessels of the Microcirculatory Bed in Modeling the Metabolic Syndrome. *Russian Journal of Physiology*, 2022, vol. 108, no. 9, pp. 1134-1147. DOI: 10.31857/S0869813922090084. (in Russ.)
22. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway / J. D. Raffetto, F. Calanni, P. Mattana, R. A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2019. – Vol. 166. – P. 347-356. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.04.021.
23. Comparison of effects of diabetes mellitus on an EDHF-dependent and an EDHF-independent artery / Wigg S. J., Tare M., Tonta M. A. [et al] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – Vol. 281(1). – P. H232-H240. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H232.
24. Reamy, B. V. Prevention of Cardiovascular Disease / B. V. Reamy, P. M. Williams, D. P. Kuckel // *Prim Care.* – 2018. – Vol. 45(1). – P. 25-44. DOI: 10.1016/j.pop.2017.11.003.
25. Daiber, A. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies / A. Daiber, S. Chlopicki // *Free Radic Biol.* – 2020. – Vol. 157. – P. 15-37. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.
26. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome / Battault S., Meziat C., Nascimento A. [et al] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2018. – Vol. 314(3). – P. H497-H507. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2017.
27. Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents / Seral-Cortes M., Larroy-García A., De Miguel-Etayo P. [et al] // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13(3). – P. 420. DOI: 10.3390/genes13030420.
28. Christensen, K. L. Location of resistance arteries / K. L. Christensen, M. J. Mulvany // *J Vasc Res.* – 2001. – Vol. 38(1). – P. 1-12. DOI: 10.1159/000051024.
29. Perivascular innervation of the superior mesenteric artery: pathophysiological implications / E. Sastre, I. Márquez-Rodas, J. Blanco-Rivero, G. Balfagón // *Rev Neurol.* – 2010. – Vol. 50(12). – P. 727-737.
30. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications / Lambert G. W., Straznicki N. E., Lambert E. A. [et al] // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 126(2). – P. 159-172. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.02.002.
31. Paracrine Role of the Endothelium in Metabolic Homeostasis in Health and Nutrient Excess / C. Luk, N. J. Haywood, K. I. Bridge, M. T. Kearney // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 882923. DOI: 10.3389/fcvm.2022.882923.
32. Huang, P. L. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease / P. L. Huang // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 20(6). – P. 295-302. DOI: 10.1016/j.tem.2009.03.005.
33. Masked hypertension, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: a pilot study/ Takeno K., Mita T., Nakayama S. [et al] // *Am J Hypertens.* – 2012. – Vol. 25(2). – P. 165-170. DOI: 10.1038/ajh.2011.158
34. Increased cyclooxygenase-2-derived prostanoids contributes to the hyperreactivity to noradrenaline in mesenteric resistance arteries from offspring of diabetic rats / Ramos-Alves F. E., de Queiroz D. B., Santos-Rocha J. [et al] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(11). – P. e50593. DOI: 10.1371/journal.pone.0050593
35. Tuttle, J. L. Nitric oxide release during α 1-adrenoceptor-mediated constriction of arterioles / J. L. Tuttle, J. C. Falcone // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – Vol. 281(2). – P. H873-H881. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.2.H873
36. Leo, C. H. Impairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes / C. H. Leo, J. L. Hart, O. L. Woodman // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 162(2). – P. 365-377. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01023.x.
37. An indirect influence of phenylephrine on the release of endothelium-derived vasodilators in rat small mesenteric artery / K. A. Dora, J. M. Hinton, S. D. Walker, C. J. Garland // *Br J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 129(2). – P. 381-387. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703052.
38. Activation of α 1A-adrenoceptors desensitizes the rat aorta response to phenylephrine through a neuronal NOS pathway, a mechanism lost with

- ageing / Arce C., Vicente D., Segura V. [et al] // *Br J Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174(13). – P. 2015-2030. DOI: 10.1111/bph.13800.
39. Capettini, L. S. Relative contribution of eNOS and nNOS to endothelium-dependent vasodilation in the mouse aorta / L. S. Capettini, S. F. Cortes, V. S. Lemos // *Eur J Pharmacol.* – 2010. – Vol. 643(2-3). – P. 260-266. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.06.066.
40. Kamata, K. comparative study on the rat aorta and mesenteric arterial bed of the possible role of nitric oxide in the desensitization of the vasoconstrictor response to an 1-adrenoceptor agonist / K. Kamata, A. Makino // *Br J Pharmacol.* – 1997. – Vol. 120(7). – P. 1221-1228. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701031.
41. Augmented endothelium-derived hyperpolarization factor mediated relaxation attenuates endothelial dysfunction in femoral and mesenteric, but not in carotid arteries from type 1 diabetic rats / Y. Shi, D. K. Ku, R. Y. K. Man, P. M. Vanhoutte // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2006. – Vol. 318(1). – P. 276-281. DOI: 10.1124/jpet.105.099739.
42. Félétou, M. EDHF: an update / M. Félétou, P. M. Vanhoutte // *Clin Sci (Lond).* – 2009. – Vol. 117(4). – P. 139-155. DOI: 10.1042/CS20090096.
43. Type 2 diabetes: increased expression and contribution of IKCa channels to vasodilation in small mesenteric arteries of ZDF rats / Schach C., Resch M., Schmid P. M. [et al] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol. 15;307(8). – P. H1093-H1102. DOI: 10.1152/ajpheart.00240.2013.
44. Modulation of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry / Liégeois J. F., Mercier F., Graulich A. [et al] // *Curr Med Chem.* – 2003. – Vol. 10(8). – P. 625-647. DOI: 10.2174/0929867033457908.
45. Endothelium-derived hyperpolarizing factor as an in vivo back-up mechanism in the cutaneous microcirculation in old mice / Gaubert M. L., Sigaudou-Roussel D., Tartas M. [et al] // *J Physiol.* – 2007. – Vol. 585(Pt 2). – P. 617-626. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.143750.
46. Edwards, G. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis / G. Edwards, M. M. Félétou, A. H. Weston // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459(6). – P. 863-879. DOI: 10.1007/s00424-010-0817-1.
47. A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome / Straznický N. E., Grima M. T., Sari C. I. [et al] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99(9). – P. E1701-1707. DOI: 10.1210/jc.2014-1976.
48. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development / Moraes-Silva I. C., Mostarda C., Moreira E. D. [et al] // *J Appl Physiol* (1985). – 2013. – Vol. 114(6). – P. 786-791. DOI: 10.1152/japplphysiol.00586.2012.
49. Hyperinsulinemia induces hypertension associated with neurogenic vascular dysfunction resulting from abnormal perivascular innervations in rat mesenteric resistance arteries / Zamami Y., Takatori S., Hobara N. [et al] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34(11). – P. 1190-1196. DOI: 10.1038/hr.2011.97.
50. Takatori, S. Function of Perivascular Nerves in Insulin Resistance-induced Hypertension / S. Takatori // *Yakugaku Zasshi.* – 2017. – Vol. 137(11). – P. 1367-1371. DOI: 10.1248/yakushi.17-00149.
51. Schmidt, R. E. Synaptic ultrastructural alterations anticipate the development of neuroaxonal dystrophy in sympathetic ganglia of aged and diabetic mice / R. E. Schmidt, C. A. Parvin, K. G. Green // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2008. – Vol. 67(12). – P. 1166-1186. DOI: 10.1097/NEN.0b013e318190d6db.
52. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review / Williams S. M., Eleftheriadou A., Alam U. [et al] // *Diabetes Ther.* – 2019. – Vol. 10(6). – P. 1995-2021. DOI: 10.1007/s13300-019-00693-0.
53. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations / Sánchez-Lozada L. G., Lanaspa M. A., Cristóbal-García M. [et al] // *Nephron Exp Nephrol.* – 2012. – Vol. 121(3-4). – P. e71-e78. DOI: 10.1159/000345509.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Инна Анатольевна Царева – старший лаборант лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: tsarevaia@infran.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Inna A. Tsareva – Senior Laboratory Assistant of the Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, e-mail: tsarevaia@infran.ru.

Для цитирования: Царева И. А. Эндотелиальная дисфункция в брыжеечных артериях крыс при моделировании метаболического синдрома / И. А. Царева // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_02_20

For citation: Tsareva I.A. Endothelial dysfunction in rat mesenteric arteries under modeling of metabolic syndrome. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_02_20