



УДК 57.023

EDN DHDXDJ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-500-507>

Дисфункция артерий и сосудов микроциркуляторного русла у крыс при метаболическом синдроме, вызванном диетой с высоким содержанием фруктозы

И. А. Царева^{✉1}, Г. Т. Иванова¹, Г. И. Лобов¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Инна Анатольевна Царева, SPIN-код: 7426-6606, ORCID: 0000-0002-4231-0600, e-mail: tsarevaia@infran.ru

Галина Тажимовна Иванова, SPIN-код: 5398-7584, Scopus AuthorID: 57210290363, ResearcherID: ABD-2457-2020, ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru

Геннадий Иванович Лобов, SPIN-код: 6436-1404, Scopus AuthorID: 7003862926, Researcher ID: S-8862-2016, ORCID: 0000-0003-3088-4647, e-mail: lobovgi@infran.ru

Для цитирования: Царева, И. А., Иванова, Г. Т., Лобов, Г. И. (2022) Дисфункция артерий и сосудов микроциркуляторного русла у крыс при метаболическом синдроме, вызванном диетой с высоким содержанием фруктозы. *Интегративная физиология*, т. 3, № 4, с. 500–507. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-500-507> EDN DHDXDJ

Получена 29 августа 2022; прошла рецензирование 13 сентября 2022; принята 15 сентября 2022.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» (47_110_ДРиОК, раздел 64.1).

Права: © И. А. Царева, Г. Т. Иванова, Г. И. Лобов (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Мы изучили начальные изменения функционального состояния артерий и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) у молодых крыс Wistar при моделировании метаболического синдрома применением фруктозной нагрузки. У экспериментальной группы были выявлены признаки метаболического синдрома: гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышение активности симпатической нервной системы и артериальная гипертензия. Выявлены изменения со стороны брыжеечных артерий: повышение реактивности на фенилэфрин и ослабление ацетилхолин-индуцированной дилатации, что объясняется снижением продукции эндотелием NO. Но данное снижение в определенной степени компенсируется повышением производства эндотелиального гиперполяризующего фактора, реализующего свой эффект через активацию Ca²⁺-чувствительных K⁺-каналов промежуточной проводимости. Изменения в гладкомышечных клетках артерий крыс, вызванные фруктозной нагрузкой, заключались в ингибировании растворимой гуанилатциклазы. Используя метод лазерной доплеровской флоуметрии, нами проанализировано состояние сосудов МЦР кожи крыс. У особей, получавших фруктозную нагрузку, перфузия сохранялась на уровне, характерном для крыс контрольной группы, отмечено повышение нейрогенного тонуса и ослабление эндотелийзависимого тонуса микрососудов кожи. Показано также уменьшение продукции NO в сосудах МЦР, которое компенсируется производством эндотелием других вазодилатирующих факторов.

Ключевые слова: метаболический синдром, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), оксид азота, эндотелиальная дисфункция, фруктозная нагрузка

Dysfunction of arteries and microcirculatory vessels in rats with metabolic syndrome caused by a diet high in fructose

I. A. Tsareva^{✉1}, G. T. Ivanova¹, G. I. Lobov¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Inna A. Tsareva, SPIN: 7426-6606, ORCID: 0000-0002-4231-0600, e-mail: tsarevaia@infran.ru

Galina T. Ivanova, SPIN: 5398-7584, Scopus AuthorID: 57210290363, ResearcherID: ABD-2457-2020, ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru

Gennady I. Lobov, SPIN: 6436-1404, Scopus AuthorID: 7003862926, Researcher ID: S-8862-2016, ORCID: 0000-0003-3088-4647, e-mail: lobovgi@infran.ru

For citation: Tsareva, I. A., Ivanova, G. T., Lobov, G. I. (2022) Dysfunction of arteries and microcirculatory vessels in rats with metabolic syndrome caused by a diet high in fructose. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 500–507. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-500-507> EDN DHDXDJ

Received 29 August 2022; reviewed 13 September 2022; accepted 15 September 2022.

Funding: The study was supported by the Program “Basic Scientific Research for Long-Term Development and Competitiveness of State and Society” (47_110_DRiOK, section 64.1).

Copyright: © I. A. Tsareva, G. T. Ivanova, G. I. Lobov (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. We studied the initial changes in the cardiovascular system of young Wistar rats when modeling the metabolic syndrome using fructose load. The experimental group showed signs of metabolic syndrome: hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, increased activity of the sympathetic nervous system, and arterial hypertension. Changes in the mesenteric arteries were revealed: an increase in reactivity to phenylephrine and a weakening of acetylcholine-induced dilatation, which is explained by a decrease in endothelial NO production. This was compensated to some extent by increased production of endothelial hyperpolarizing factor, which realizes its effect through the activation of Ca²⁺-sensitive K⁺-channels of intermediate conduction. Arterial smooth muscle cells in rats showed changes induced by fructose load: inhibition of soluble guanylate cyclase. In the MCR skin of rats that received fructose load, perfusion remained at the level characteristic of rats in the control group, while an increase in neurogenic tone and a weakening of the endothelium-dependent tone of skin microvessels was found. A decrease in NO production in the MCR vessels was also shown, which is compensated by the production of other vasodilating factors by the endothelium.

Keywords: metabolic syndrome, laser Doppler flowmetry (LDF), nitric oxide, endothelial dysfunction, fructose load

Введение

В настоящее время метаболический синдром (МС) представляет собой серьезную проблему для мирового здравоохранения. Данный недуг поразил уже более миллиарда человек во всем мире. МС определяется как патологическое состояние, включающее наличие абдоминального ожирения, резистентности к инсулину (ИР), гипертонии, гиперлипидемии и других метаболических нарушений, которые рассматриваются как факторы сердечно-сосудистого риска и приводят к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2) (Rodríguez-Correa et al. 2020). Ядром синдрома являются четыре фактора риска: резистентность к инсулину (ИР), артериальная гипертензия, висцеральное ожирение и дислипидемия (Bovolini et al. 2021).

В современном обществе это состояние представляет собой основную причину заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, оказывая огромное влияние на их экономику (Rodríguez-Correa et al. 2020). В России распространенность МС высокая и составляет в различных городах среди населения в возрасте от 25 до 74 лет от 35,3% до 53,1% (при использовании трех вариантов критериев МС) (Rotar et al. 2012).

Способы определения МС у детей и подростков остаются спорными, но исследования в этой области демонстрируют, что МС серьезно затронул и эту когорту населения. Одна из причин — повышение потребления детьми и подростками высококалорийной пищи с фруктозой, которая приводит к развитию у них МС.

Распространенность МС у детей в США составляет до 9,8%, у подростков — до 6,3% (DeBoer 2019; Lee et al. 2016).

У детей часто не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия (Lee et al. 2016).

Исследование метаболизма фруктозы выявило преимущество фруктозной диеты в индукции метаболического синдрома на животных моделях по сравнению с глюкозой или крахмалом. Существует высокая корреляция между хроническим высоким потреблением фруктозы с повышенным потреблением энергии, массой тела, ожирением, гипертриглицеридемией, гиперлипидемией, АГ и снижением чувствительности к инсулину у лабораторных животных, приводящих к метаболическому синдрому (Johnson et al. 2007; Коо et al. 2008).

Целью настоящей работы было исследование ранних функциональных изменений в артериях и сосудах микроциркуляторного русла молодых крыс при моделировании МС с использованием фруктозной нагрузки.

Материалы и методы

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). 26 самцов крыс линии Wistar в возрасте четырех недель были разделены случайным образом на две группы: 15 особей получали 20% фруктозную нагрузку в питьевой воде на протяжении 16 недель (крысы high-fructose diet (HFrD); 11 особей — контрольная группа, получали обычную питьевую воду. Обе группы крыс имели свободный доступ к пище и воде (раствору фруктозы). Животных содержали в одинаковых условиях: по пять крыс в стандартной клетке при температуре в помещении 20–22°C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота. На протяжении 16 недель четырежды (один раз в месяц), с помощью глюкометра измеряли уровень глюкозы в плазме натошак.

На протяжении всего исследования один раз в месяц у крыс измеряли артериальное давление (АД), используя манжеточный метод (на хвосте). Для этого использовали систему неинвазивного измерения кровяного давления у грызунов «Систола» («Нейроботикс», Москва). АД измеряли три раза для каждой особи и рассчитывали среднее значение измерений.

Один раз в месяц осуществляли забор крови для определения уровня гликемии натошак у экспериментальной и контрольной групп. Данную манипуляцию проводили под местной анестезией, (крем EMLA; 2,5% лидокаин, 2,5% прилокаин, Швеция). У животного надрезали скальпелем кончик хвоста и каплю крови помещали на тестовую полоску глюкометра Accu Chek Active (Германия) и считывали результат.

На 16 неделе исследования проводили тесты на толерантность к глюкозе (ГТТ) и инсулинорезистентность (ИР).

В конце 16 недели производили оценку кровотока в микроциркуляторном русле кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора лазерной микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (НПП «Лазма», Россия). ЛДФ регистрировали в три этапа, каждый продолжительностью по восемь минут: в исходном состоянии, после 2-минутного ионофореза ацетилхолина с помощью прибора для гальванизации и лекарственного ионофореза, после 2-минутного введения нитропрусида натрия. В результате данного исследования были зарегистрированы: показатель микроциркуляции (ПМ), максимальные значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах и среднее квадратическое отклонение. Затем рассчитывали эндотелиальный, нейрогенный и миогенный компоненты сосудистого тонуса, которые характеризуют активные механизмы контроля микрогемодинамики.

На следующем этапе исследования *in vivo* оценивали реактивность артерий брыжейки. Крыс наркотизировали раствором Zoletil 100 (Vibras, Франция) из расчета тилетамин/золазепам — 10 мг/кг веса крысы, с предварительной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета ксилазин — 5 мг/кг веса крысы. У наркотизированной крысы через разрез брюшной стенки выводили петлю тонкого кишечника и помещали ее в специальный желоб в термостатируемой камере с протекающим физиологическим солевым раствором (PSS) следующего состава (ммоль/л): NaCl — 120,4; KCl — 5,9; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; NaH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 15,5; глюкоза — 11,5. PSS сатурировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂. Температуру в камере поддерживали на уровне +37±0,1 °C. Исходный диаметр артерий, выбранных для исследования, составлял 160–330 мкм (второй/третий порядок ветвления от верхней брыжеечной артерии).

В процессе исследования оценивали исходный диаметр артерий, затем осуществляли предконтрактирование посредством введения в омывающий раствор фенилэфрина (ФЭ). Через две минуты воздействия ФЭ приводил к максимальной вазоконстрикции, и далее вновь оценивали диаметр артерий, затем в камеру добавляли ацетилхолин (АХ) и вновь измеряли диаметр сосудов. В последующем вводили L-NAME — неселективный ингибитор NO-синтазы, или TRAM-34, или ODQ (NO-sGC-cGMP). Через 15 минут добавляли ФЭ и на фоне максимальной вазоконстрикции вводили АХ. Амплитуду дилатации на АХ и нитропруссид натрия (НП) выражали в % от амплитуды констрикции сосуда на ФЭ.

По завершении всех этапов исследования крыс декапитировали, осуществляли забор крови для определения липидного профиля плазмы (триглицериды (ТГ), холестерин общий (ХС), холестерин-ЛПНП и холестерин-ЛПВП). Биохимический анализ был выполнен на анализаторе ARCHITECT c8000 (США).

При статистической обработке результатов использовали программу Statistica v.12. Полученные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух выборок с нормальным

распределением использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределения вариант в выборке, отличным от нормального, при сравнении двух независимых групп применяли U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 1 представлены графики, иллюстрирующие динамику изменения концентрации глюкозы в крови крыс HFrD и крыс контрольной групп. Значимое увеличение уровня глюкозы произошло к восьмой неделе фруктозной диеты, и далее уровень глюкозы непрерывно повышался.

На рисунке 2 представлены графики, иллюстрирующие данные, полученные в ходе проведения ГТТ и теста на ИР. Анализ графиков показывает, что толерантность к глюкозе у крыс HFrD снижена по сравнению с крысами контрольной группы (рис. 2, а). Максимальную разницу в концентрации глюкозы в крови наблюдали в первые 15–30 минут после введения глюкозы. Тест на инсулинорезистентность продемонстрировал повышение резистентности к инсулину у крыс HFrD (рис. 2, б).

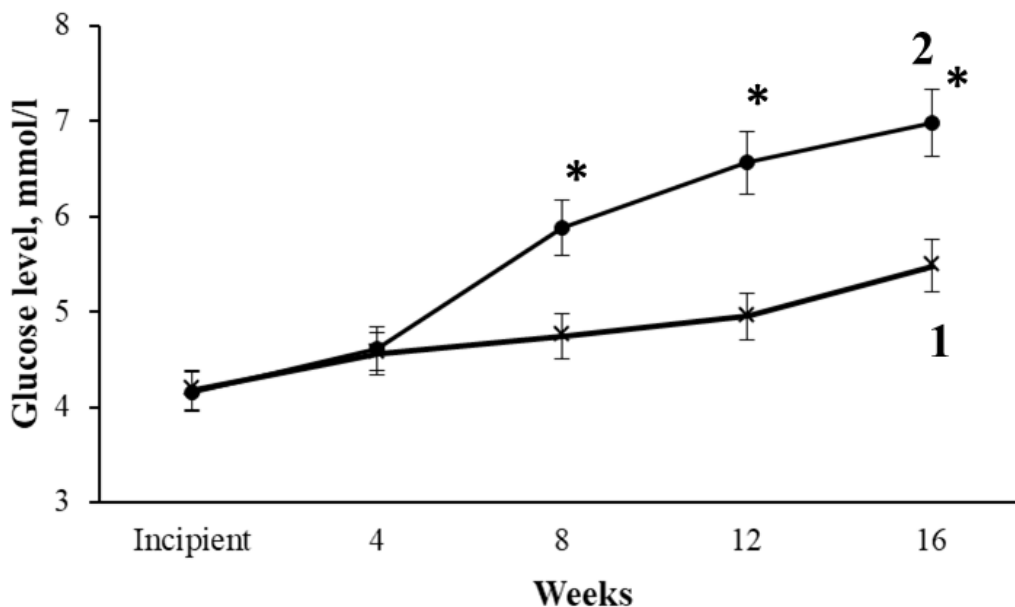


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови крыс, получавших фруктозу (2) и крыс контрольной группы (1) на протяжении 16 недель. * — различия достоверны, $p < 0,05$

Fig. 1. Blood glucose concentration in fructose-treated rats (2) and control rats (1) during 16 weeks. *—differences are significant, $p < 0.05$

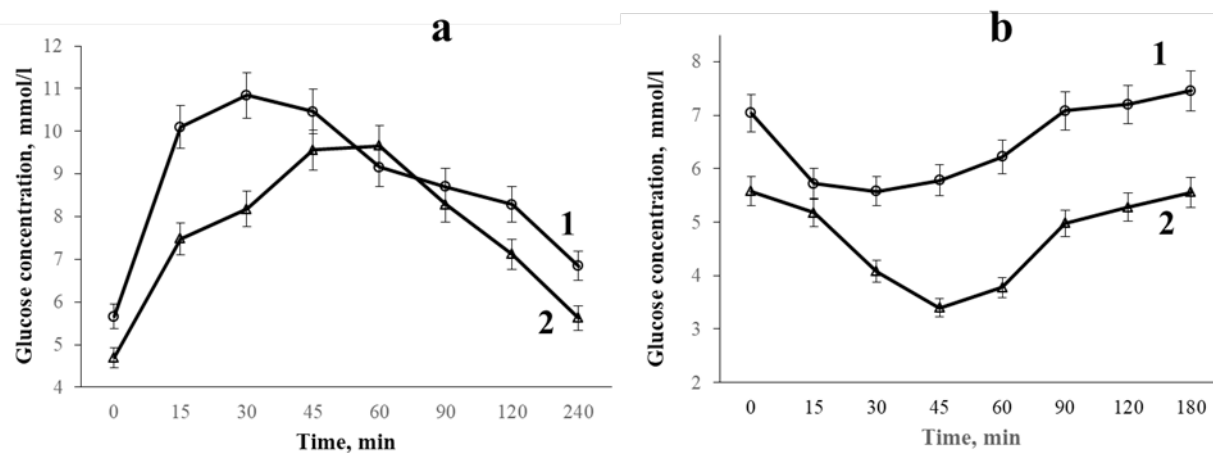


Рис. 2. Тесты на гликемию: а — глюкозотолерантный тест, б — тест на резистентность к инсулину. 1 — график, отражающий динамику концентрации глюкозы в крови крыс, получавших фруктозу, 2 — график, отражающий динамику концентрации глюкозы в крови крыс контрольной группы.

Fig. 2. Glycemia tests: a—glucose-tolerant test, b—insulin resistance test. Graph 1 shows the dynamics of glucose concentration in the blood of fructose-treated rats. Graph 2 shows the dynamics of glucose concentration in the blood of control rats.

Изучив реакции брыжеечных артерий крыс на АХ и НП, необходимо отметить различия в реакциях артерий на ФЭ: средняя амплитуда ФЭ-индуцированного уменьшения диаметра артерий у крыс HFrD составляла $136,4 \pm 8,7\%$ (уменьшение диаметра артерий крыс контрольной группы было принято за 100%). Амплитуда дилатации предконтрактированных артерий на АХ в двух группах крыс была разной: у крыс HFrD она составила $57,3 \pm 4,2\%$ от ФЭ-индуцированного сокращения, а в контрольной группе — $71,6 \pm 5,5\%$. Также отличались и реакции артерий на НП: амплитуда дилатации предконтрактированных артерий крыс HFrD составила $47,4 \pm 2,9\%$, а артерий крыс контрольной группы — $63,2 \pm 3,4\%$.

С целью оценки роли NO в дилатации брыжеечных артерий была проведена серия экспериментов с ингибированием эндотелиальной NO-синтазы. Мы использовали ингибитор NO-синтаз L-NAME. На фоне действия L-NAME амплитуда АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий значительно уменьшилась: в артериях крыс HFrD дилатация уменьшилась на 36%, а в артериях крыс контрольной группы — на 56%.

С целью изучения роли растворимой гуанилатциклазы гладкомышечных клеток (ГМК) в АХ-индуцированной дилатации артерий мы ингибировали этот фермент посредством добавления в раствор ODQ. На фоне ингибирования

растворимой гуанилатциклазы эффект АХ значительно уменьшился (дилатация брыжеечных артерий крыс HFrD составила $21,6 \pm 1,7\%$, а артерий крыс контрольной группы — $11,3 \pm 1,1\%$). Применение блокатора Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов TRAM-34 также привело к уменьшению амплитуды АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий, при этом в артериях крыс HFrD ингибиторный эффект TRAM-34 был более выражен.

Как было отмечено во введении, МС представляет собой сложный симптомокомплекс метаболических нарушений, как правило, сопровождающихся артериальной гипертензией, приводящей к тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниям (Rotar et al. 2012; Saklayen 2018). МС широко распространен среди взрослого населения, а в последние десятилетия все чаще выявляется у детей и подростков (Lee et al. 2016). Однако развитие МС у детей и подростков остается спорным вопросом, несмотря на обширные исследования в этой области (Serbis et al. 2020). Именно по этой причине в нашем исследовании моделирование МС было начато на крысах в 4-недельном возрасте. Необходимо отметить, что «идеальной модели» для индуцирования МС не существует. Требования к моделям предусматривают, что они должны быть воспроизводимыми и надежными (Moreno-Fernández et al. 2018). Крысы Wistar в достаточной степени соответствуют этим требованиям

(Estadella et al. 2004). Мы остановились на диете с 20% содержанием фруктозы в питьевой воде. Фруктоза оказывает выраженное влияние на метаболизм и важна при моделировании МС, поскольку приводит не только к гипергликемии, но и индуцирует ИР и резистентность к лептину (Sheludiakova et al. 2012).

Через четыре недели фруктозной нагрузки концентрация глюкозы в крови крыс достоверно повысилась и держалась повышенной на протяжении всего эксперимента (рис. 1). Были выявлены и другие признаки нарушения углеводного обмена: повышенный уровень глюкозы в крови при проведении ГТТ и теста на ИР (рис. 2). Наряду с этими изменениями метаболизма была зарегистрирована выраженная дислипидемия. Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) изменения заключались в достоверном повышении систолического и диастолического давления.

Таким образом, несмотря на то, что вес крыс HFrD был меньше по сравнению с крысами контрольной группы, гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия являются проявлениями МС. Отсутствие ожирения при моделировании МС у крыс встречается довольно часто, диетические вмешательства вызывают только отдельные симптомы МС (Bertram et al. 2001), например, у крыс Sprague Dawley при фруктозной диете развивается ИР, гиперинсулинемия и гипертензия, а вес изменяется незначительно (Oron-Herman et al. 2008). Также у детей и подростков не всегда гиперинсулинемия и ИР связаны с количеством жировой ткани (Litwin et al. 2021).

В нашей работе особое внимание было уделено изменениям в ССС, развивающимся при моделировании МС. Как уже отмечалось, у крыс HFrD достоверно повышались систолическое и диастолическое АД. Известно, что ИР, характерная для МС, приводит к активации симпатической нервной системы, это важнейший механизм повышения АД (da Silva et al. 2020). Гипертриглицеридемия, выявленная в нашем исследовании у крыс HFrD, также является важным фактором сердечно-сосудистого риска и еще одним механизмом развития АГ (Hert et al. 2014). Одновременно с этими изменениями при МС выявляется эндотелиальная дисфункция (Tziomalos et al. 2010), выражающаяся, в частности, в снижении продукции эндотелиоцитами вазодилататоров. Неповрежденный эндотелий продуцирует вазодилатирующие факторы: NO, простаглицлин и эндотелиальный гиперполярирующий фактор, тем самым обеспечивая баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией,

которые определяют диаметр артерий и, следовательно, АД (Spieker et al. 2000).

Исследование брыжеечных артерий крыс обеих групп позволило выявить определенные функциональные изменения в артериях крыс HFrD. В частности, констрикция артерий крыс HFrD на фенилэфрин была значительно большей по сравнению с артериями крыс контрольной группы, что, по-видимому, является проявлением повышенной симпатической активации и повышения экспрессии $\alpha 1$ -адренорецепторов на мембране ГМК артерий, характерной для АГ (Clements et al. 1997).

Также было установлено снижение амплитуды АХ- и НП-индуцированной дилатации брыжеечных артерий крыс HFrD (на 14 и 16%, соответственно). Известно, что неповрежденный эндотелий продуцирует вазодилатирующие факторы, тем самым обеспечивая баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, которые определяют диаметр артерий и, следовательно, АД (Félétou et al. 2012).

Изучение вазодилатирующего влияния НП на брыжеечные артерии крыс продемонстрировало различия в величине НП-опосредованной дилатации в двух группах, амплитуда дилатации артерий крыс HFrD была достоверно меньше. Наблюдалось снижение амплитуды дилатации в артериях крыс контрольной группы на 60%, а в артериях крыс HFrD — 36% ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют заключить, что в ГМК брыжеечных артерий крыс HFrD наблюдается ингибирование растворимой гуанилатциклазы, что приводит к ослаблению NO-опосредованной дилатации.

Исследование состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) кожи крыс HFrD, проведенное методом ЛДФ, показало незначительное уменьшение перфузии кожи по сравнению с крысами контрольной группы. В микрососудах кожи крыс HFrD было зарегистрировано увеличение НТ, что является подтверждением повышения у них симпатической активности.

Заключение

Нами изучены начальные изменения в сердечно-сосудистой системе молодых крыс при моделировании МС с применением фруктозной нагрузки. Отмечено некоторое снижение веса у крыс, находившихся на фруктозной диете, по сравнению с крысами контрольной группы, и у этих животных были выявлены признаки МС: гипергликемия, ИР, дислипидемия, повышение активности симпатической нервной

системы и АГ. Выявленные изменения со стороны брыжеечных артерий заключались в повышении реактивности на ФЭ и ослаблении АХ-индуцированной дилатации, что объясняется снижением продукции эндотелием NO. При этом было установлено, что в этих артериях повышается продукция эндотелиального гиперполяризующего фактора, компенсирующего в определенной степени дефицит NO. Изменения в ГМК артерий заключались в ослаблении эффективности NO-опосредованной сигнализации: было выявлено ингибирование растворимой гуанилатциклазы. В МЦР кожи крыс, получавших фруктозную нагрузку, перфузия сохранялась на уровне, характерном для крыс контрольной группы, но при этом было обнаружено повышение нейрогенного тонуса и ослабление эндотелийзависимого тонуса микрососудов кожи. Отмечено уменьшение продукции NO в сосудах МЦР, которое компенсируется производством эндотелием других вазодилатирующих факторов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

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.

Ethics Approval

All manipulations with animals complied with ethical standards approved by the Russian legislation and the principles of the Basel Declaration. The research protocol was approved by the Ethical Commission of the I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов

- a. Царева Инна Анатольевна — обзор литературы, проведение исследования, анализ данных;
- b. Иванова Галина Тажимовна — обзор литературы, проведение исследования, анализ данных;
- c. Лобов Геннадий Иванович — идея работы и планирование эксперимента, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Inna A. Tsareva screened the literature, conducted the study, analyzed the data;
- b. Galina T. Ivanova screened the literature, conducted the study, analyzed the data;
- c. Gennady I. Lobov developed the research concept, planned the experiment, edited the manuscript.

References

- Bertram, C. E., Hanson, M. A. (2001) Animal models and programming of the metabolic syndrome. *British Medical Bulletin*, vol. 60, no. 1, pp. 103–121. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.103> (In English)
- Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A. et al. (2021) Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 42, no. 3, pp. 199–214. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0898> (In English)
- Clements, M. L., Banes, A. J., Faber, J. E. (1997) Effect of mechanical loading on vascular α_{1D} - and α_{1B} -adrenergic receptor expression. *Hypertension*, vol. 29, no. 5, pp. 1156–1164. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.29.5.1156> (In English)
- Da Silva, A. A., do Carmo, J. M., Li, X. (2020) Role of Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited. *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 36, no. 5, pp. 671–682. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066> (In English)
- DeBoer, M. D. (2019) Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*, vol. 11, no. 8, article 1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788> (In English)
- Estadella, D., Oyama, L. M., Dâmaso, A. R. et al. (2004) Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition*, vol. 20, no. 2, pp. 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2003.10.008> (In English)
- Féletou, M., Köhler, R., Vanhoutte, P. M. (2012) Nitric oxide: Orchestrator of endothelium-dependent responses. *Annals of Medicine*, vol. 44, no. 7, pp. 694–716. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.585658> (In English)

- Hert, K. A., Fisk, P. S., Rhee, Y. S., Brunt, A. R. (2014) Decreased consumption of sugar-sweetened beverages improved selected biomarkers of chronic disease risk among US adults: 1999 to 2010. *Nutrition Research*, vol. 34, no. 1, pp. 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.10.005> (In English)
- Johnson, R. J., Segal, M. S., Sautin, Y. et al. (2007) Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 86, no. 4, pp. 899–906. PMID: 17921363 (In English)
- Koo, H.-Y., Wallig, M. A., Chung, B. H. et al. (2008) Dietary fructose induces a wide range of genes with distinct shift in carbohydrate and lipid metabolism in fed and fasted rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, vol. 1782, no. 5, pp. 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.02.007> (In English)
- Lee, A. M., Gurka, M. J., DeBoer, M. D. (2016) Trends in metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Pediatrics*, vol. 137, no. 3, article e20153177. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3177> (In English)
- Litwin, M., Kułaga, Z. (2021) Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, vol. 36, no. 4, pp. 825–837. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3> (In English)
- Moreno-Fernández, S., Garcés-Rimón, M., Vera, G. et al. (2018) High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*, vol. 10, no. 10, article 1502. <https://doi.org/10.3390/nu10101502> (In English)
- Oron-Herman, M., Kamari, Y., Grossman, E. (2008) Metabolic syndrome: Comparison of the two commonly used animal models. *American Journal of Hypertension*, vol. 21, no. 9, pp. 1018–1022. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.218> (In English)
- Rotar, O. P., Libis, R. A., Isaeva, E. N. et al. (2012) Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznykh gorodakh RF [Metabolic syndrome prevalence in Russian cities]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal — Russian Journal of Cardiology*, vol. 17, no. 2, pp. 55–62. (In Russian)
- Rodríguez-Correa, E., González-Pérez, I., Clavel-Pérez, P. I. et al. (2020) Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: What is the best choice? *Nutrition & Diabetes*, vol. 10, no. 1, article 24. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0127-4> (In English)
- Saklayen, M. G. (2018) The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, vol. 20, no. 2, article 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z> (In English)
- Serbis, A., Giapros, V., Galli-Tsinopoulou, A. (2020) Metabolic syndrome in children and adolescents: Is there a universally accepted definition? Does it matter? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 18, no. 10, pp. 462–470. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0076> (In English)
- Sheludiakova, A., Rooney, K., Boakes, R. A. (2012) Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European Journal of Nutrition*, vol. 51, no. 4, pp. 445–454. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0228-x> (In English)
- Spieker, L. E., Noll, G., Ruschitzka, F. T. et al. (2000) Working under pressure: The vascular endothelium in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*, vol. 14, no. 10-11, pp. 617–630. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001012> (In English)
- Tziomalos, K., Athyros, V. G., Karagiannis, A. et al. (2010) Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 20, no. 2, pp. 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.08.006> (In English)