



УДК 612.133:616-008

EDN CEVQID

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-83-93>

Функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла на ранней стадии метаболического синдрома у самцов и самок крыс

И. А. Царева ^{✉1, 2}, Г. Т. Иванова ¹, Г. И. Лобов ¹

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

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 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, ResearcherID: S-8862-2016, ORCID: 0000-0003-3088-4647, e-mail: lobovgi@infran.ru

Для цитирования: Царева, И. А., Иванова, Г. Т., Лобов, Г. И. (2024) Функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла на ранней стадии метаболического синдрома у самцов и самок крыс. *Интегративная физиология*, т. 5, № 1, с. 83–93. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-83-93> EDN CEVQID

Получена 18 января 2024; прошла рецензирование 13 февраля 2024; принята 14 февраля 2024.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030).

Права: © И. А. Царева, Г. Т. Иванова, Г. И. Лобов (2024). 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. Изучены механизмы дилатации артерий и сосудов микроциркуляторного русла молодых самцов и самок крыс линии Вистар при раннем моделировании метаболического синдрома (МС) фруктозной нагрузкой (FrDR — fructose diet rat). Потребление крысами раствора фруктозы сопровождалось изменениями биохимического состава плазмы крови: гипергликемией, повышением концентрации триглицеридов, снижением уровня ХС-ЛПВП и увеличением концентрации мочевой кислоты. Кровоток в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи крыс FrDR был снижен (у самцов — на 11%, у самок — на 8%, у овариогистерэктомированных самок — на 24%), повышены нейрогенный и эндотелийзависимый тонусы сосудов МЦР. В брыжеечных артериях крыс, получавших фруктозу, сократительная реакция на фенилэфрин была повышена, а ацетилхолин- и нитропруссид-индуцированные дилатации были ослаблены: максимальные изменения были обнаружены у овариогистерэктомированных самок и у самцов. Ингибирование продукции NO сопровождалось значительным уменьшением амплитуды дилатации артерий, при этом величина остаточной дилатации артерий самцов и самок крыс FrDR была достоверно больше по сравнению с крысами контрольных групп. Таким образом, потребление фруктозы крысами в раннем возрасте довольно быстро приводит к развитию признаков МС, в т. ч. к артериальной гипертензии (АГ). Изменения биохимического состава крови и АГ были более выражены у самцов крыс и овариогистерэктомированных самок. У крыс FrDR ослаблена NO-опосредованная дилатация брыжеечных артерий, при этом увеличилась амплитуда EDH-опосредованной дилатации.

Ключевые слова: метаболический синдром, артерии, микроциркуляторное русло, эндотелий, лазерная доплеровская флоуметрия, фруктозная диета

Functional state of arteries and microvasculature at the early stage of metabolic syndrome in male and female rats

I. A. Tsareva ^{1,2}, G. T. Ivanova¹, G. I. Lobov¹

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

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg 194044, 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, ResearcherID: S-8862-2016, ORCID: 0000-0003-3088-4647, e-mail: lobovgi@infran.ru

For citation: Tsareva, I. A., Ivanova, G. T., Lobov, G. I. (2024) Functional state of arteries and microvasculature at the early stage of metabolic syndrome in male and female rats. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 83–93. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-83-93> EDN CEVQID

Received 18 January 2024; reviewed 13 February 2024; accepted 14 February 2024.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030).

Copyright: © I. A. Tsareva, G. T. Ivanova, G. I. Lobov (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. We studied the mechanisms of artery and vessel dilatation in the microvasculature of young male and female Wistar rats during early modeling of the metabolic syndrome (MS) with fructose load (FrDR, fructose diet rat). Consumption of a fructose solution by rats was accompanied by changes in the biochemical composition of blood plasma: hyperglycemia, increased triglyceride concentrations, decreased HDL-C levels and increased uric acid concentrations. Blood flow in the skin MCR was reduced by 11% in males, 8% in females and 24% in ovariectomized females, and the neurogenic and endothelium-dependent vascular tone of the MCR was increased. Endothelium-dependent and endothelium-independent regulation of microcirculatory blood flow was impaired. In the mesenteric arteries of fructose-fed rats, the contractile response to phenylephrine was increased, and acetylcholine- and nitroprusside-induced dilatations were attenuated: the biggest changes were found in ovariectomized females and males. NO production inhibition was accompanied by a significant decrease in the amplitude of artery dilatation, and the value of residual artery dilatation in male and female FrDRs was reliably higher compared to rats in the control groups. Our conclusion is that fructose consumption by rats in an early age quite quickly leads to the development of MS signs, including to arterial hypertension (AH). Negative changes in the biochemical composition of blood and hypertension were more pronounced in male rats and ovariectomized females. FrDRs showed a reduced NO-mediated dilatation of mesenteric arteries but a bigger amplitude of EDH-mediated dilatation.

Keywords: metabolic syndrome, arteries, microcirculatory vessels, endothelium, laser Doppler flowmetry (LDF), fructose load

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется развитием гипергликемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения и дислипидемии (Gonzalez-Chávez et al. 2018). МС в настоящее время выявлен более чем у миллиарда человек в мире (Saklayen et al. 2018). Распространенность МС растет не только среди взрослого населения, но и среди детей и подростков (Lee et al. 2016). По разным данным, МС выявляет-

ся у 6–12% подростков, а у подростков с избыточным весом и ожирением частота встречаемости МС составляет до 28% (Crespo et al. 2007). Клиническая значимость МС связана в первую очередь с его ролью в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) (Silveira et al. 2022).

Данные о гендерных различиях МС довольно скудны и противоречивы. Согласно данным нескольких мета-анализов, в Европе и США сердечно-сосудистый риск, связанный с МС, выше у женщин по сравнению с мужчинами

(Santilli et al. 2017). Отмечается также изменение частоты встречаемости МС у представителей разных полов в зависимости от возраста. В США распространенность МС у подростков в 2001–2010 годах составляла 13,0% у мальчиков и 6,4% у девочек, но с возрастом МС чаще встречался у женщин (Miller et al. 2014). Отмечается также, что распространенность МС среди мужчин и женщин изменяется со временем: в США за период с 1994 по 2006 год относительное увеличение распространенности МС среди женщин составило 22,8%, а среди мужчин — 11,2% (Mozumdar, Liguori 2011). Есть много возможных причин, объясняющих различную распространенность МС среди мужчин и женщин (Santilli et al. 2017). Это и особенности распределения жировой ткани, и гормональный статус. Метаболизм глюкозы и липидов напрямую регулируется эстрогеном и тестостероном, при этом недостаток эстрогена или относительное повышение тестостерона вызывает резистентность к инсулину и формирование проатерогенного липидного профиля.

При МС обычно обнаруживаются признаки эндотелиальной дисфункции. Все компоненты МС оказывают неблагоприятное воздействие на эндотелий. Эндотелиальная дисфункция значительно повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Zhang et al. 2022).

Влияние пола на развитие МС недостаточно изучено. Учитывая противоречивую информацию о распространенности и ранних проявлениях МС у мужчин и женщин, а также растущую заболеваемость МС детей и подростков, целью нашего исследования было изучение различий реактивности артерий при моделировании МС у молодых самцов и самок крыс.

Материал и методы

Крысы были получены из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». 25 самцов и 40 самок крыс линии Вистар в возрасте 4 недель были разделены на группы: 15 самцов и 15 самок получали 20%-ный раствор фруктозы в питьевой воде на протяжении 16 недель (группы FrDR, fructose diet rat); 10 самцов — контрольная группа и 15 самок — контрольная группа (CG, control group) получали питьевую воду. 10 самкам в возрасте 8 недель была выполнена овариогистерэктомия, используя следующую методику: крыс наркотизировали раствором Золетил 100 (Virbac, Франция) из расчета 20 мг/кг веса крысы, с предваритель-

ной премедикацией раствором Рометара (Bioveta, Чешская Республика) из расчета 5 мг ксилазина на 1 кг веса крысы; с последующим удалением яичников и матки. На протяжении 16 недель они получали 20%-ную фруктозную нагрузку в питьевой воде (группа OhFrDR, ovariohysterectomy fructose diet rat). Крысы имели свободный доступ к пище и воде (раствору фруктозы).

Крыс содержали по пять животных в стандартной клетке при температуре 20–22°C и световом режиме 12 ч свет / 12 ч темнота. Один раз в месяц измеряли уровень глюкозы в плазме натощак. На 16-й неделе проводили тесты на толерантность к глюкозе (ГТТ) и инсулинорезистентность (ИР). Артериальное давление (АД) у бодрствующих крыс измеряли манжеточным методом на хвосте, используя систему «Систола» («Нейроботикс», РФ). Предварительно с целью адаптации крыс на протяжении пяти дней на 15 минут помещали в камеру для измерения АД. Для каждой крысы выполняли три замера АД и рассчитывали среднее значение.

В конце 16-й недели измеряли кровоток в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Датчик помещали на предварительно побритую кожу спины наркотизированных крыс (20 мг/кг золетил (Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция)). ЛДФ регистрировали в исходном состоянии и после электрофореза ацетилхолина (АХ) 1% (Sigma-Aldrich, США), нитропруссиды натрия (НП) 1% (ICN Biomedicals, США) и L-NAME 1% (Sigma-Aldrich, США), а также после нанесения на кожу нимесулида в виде геля 1% (АО «Биохимик», Россия).

Реактивность брыжеечных артерий у крыс оценивали *in vivo*. Исследование проводили на установке, включающей подогреваемый столик, подогреваемую камеру, микроскоп (МСП-2, ЛОМО, Россия) и видеокамеру (Basler, Germany). Обработку результатов проводили в программе MultiMedia Catalog (ММС, Россия). У наркотизированной крысы через разрез брюшной стенки выводили петлю тонкой кишки и помещали ее в специальный желоб 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 сатураировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂. Температуру в камере поддерживали на уровне +38 ± 0,1°C. Исходный диаметр артерий, выбранных для исследования, составлял

160–230 мкм (третий порядок ветвления верхней брыжеечной артерии).

Измеряли исходный диаметр артерий, затем осуществляли предконтрактирование посредством введения в раствор фенилэфрина (ФЭ) 1×10^{-6} М (Sigma-Aldrich, США). К концу второй минуты воздействия ФЭ приводил к максимальной вазоконстрикции, вновь измеряли диаметр артерий и затем в камеру добавляли раствор АХ (1×10^6 М), НП (1×10^{-6} М) или нимесулида (1×10^5 М) (ООО «Промомедрус», Россия). В части опытов брыжеечные артерии инкубировали в течение 30 мин с блокатором NO-синтаз L-NAME (1×10^4 М) (Merck Life Science, LLC), после чего вводили ФЭ и АХ, как описано выше.

По завершении исследования осуществляли забор крови для определения липидного профиля плазмы и уровня мочевой кислоты. Биохимический анализ был выполнен на анализаторе ARCHITECT с8000 (США). При окончании исследования у крыс выделяли висцеральный жир, взвешивали и рассчитывали индекс массы висцерального жира (ИМВЖ) по формуле: ИМВЖ = масса жира/масса крысы, мг/г.

При статистической обработке результатов использовали программу Statistica v.12. Полученные данные представлены в виде среднего значения плюс-минус стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух выборок с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределения вариантов в выборке, отличном от нормального, при исследовании реактивности сосудов брыжейки при сравнении двух независимых групп применяли U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Самцы и самки FrDR по массе не имели достоверных различий от самцов и самок CG (табл. 1). У крыс групп FrDR зарегистрировано достоверное повышение систолического и диастолического АД по сравнению с группами CG, при этом у самок FrDR АД было меньше по сравнению с самцами FrDR. У самок OhFrDR АД повышалось примерно на такую же величину, как и у самцов FrDR.

Табл. 1. Физиологические и биохимические показатели у крыс, получавших фруктозу

Показатель	Самцы CG (n = 10)	Самцы FrDR (n = 15)	Самки CG (n = 15)	Самки FrDR (n = 15)	Самки OhFrDR (n = 10)
Масса, г	413 ± 14	398 ± 13	282 ± 12 [#]	286 ± 19 ^{&}	294 ± 16 ^{&}
Глюкоза, тест на ИР, ммоль/л	5,6 ± 0,5	7,6 ± 0,4 [#]	5,2 ± 0,1	6,9 ± 0,2 ^{*&}	7,3 ± 0,3 [*]
Глюкоза, ГТТ, ммоль/л	5,6 ± 0,1	7,0 ± 0,4 [#]	5,2 ± 0,2	7,1 ± 0,1 [*]	7,6 ± 0,3 [*]
ТГ, ммоль/л	0,6 ± 0,2	1,2 ± 0,2 ^{##}	0,8 ± 0,3	1,8 ± 0,1 ^{*&}	1,9 ± 0,08 ^{&}
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,03 [#]	0,8 ± 0,04 ^{&}	0,8 ± 0,06 ^{&}
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,1 [#]	0,7 ± 0,2 [#]	1,1 ± 0,2 ^{*&}	1,0 ± 0,2 ^{&}
ХС, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1 [#]	2,4 ± 0,1 [#]	1,8 ± 0,1 ^{*&}	1,9 ± 0,2 ^{&}
Мочевая кислота, мкмоль/л	68 ± 4,1	92,2 ± 4,6 [#]	60,4 ± 4,2	71,2 ± 5,4 ^{*&}	79,3 ± 4,8 ^{*&}
ИМВЖ, мг/г	17 ± 1,1	26,3 ± 2,7 [#]	31,6 ± 1,7 [#]	45,7 ± 3,2 ^{&}	38,6 ± 2,1 ^{*Δ}
САД мм рт. ст.	129 ± 4	156 ± 7 [#]	128 ± 5	137 ± 5 ^{*&}	152 ± 6 ^{*Δ}
ДАД мм рт. ст.	77 ± 5	112 ± 6 [#]	79 ± 4	92 ± 4 ^{*&}	106 ± 5 [*]

Примечание: Глюкоза, тест на ИР — финальный уровень глюкозы в крови при тесте на инсулинорезистентность, Глюкоза, ГТТ — финальный уровень глюкозы в крови при глюкозо-толерантном тесте, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ИМВЖ — индекс массы висцерального жира, САД — систолическое и ДАД — диастолическое артериальное давление. CG — контрольная группа, FrDR — группа, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде, OhFrDR — группа крыс, подвергнутая овариогистерэктомии, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * — $p < 0,05$ — по сравнению с самками CG-группы, # — $p < 0,05$ — по сравнению с самцами CG группы, & — $p < 0,05$ по сравнению с самцами FrDR-группы, Δ — $p < 0,05$ по сравнению с самками FrDR-группы.

Table 1. Physiological and biochemical parameters in fructose-fed rats

Indices	Males CG (n = 10)	Males FrDR (n = 15)	Females CG (n = 15)	Females FrDR (n = 15)	Females OhFrDR (n = 10)
Weight, g	413 ± 14	398 ± 13	282 ± 12 [‡]	286 ± 19 [‡]	294 ± 16 [‡]
Final blood glucose level during IR test, mmol/L	5.6 ± 0.5	7.6 ± 0.4 [‡]	5.2 ± 0.1	6.9 ± 0.2 ^{*‡}	7.3 ± 0.3 [*]
Final blood glucose level during GTT, mmol/L	5.6 ± 0.1	7.0 ± 0.4 [‡]	5.2 ± 0.2	7.1 ± 0.1 [*]	7.6 ± 0.3 [*]
TG, mmol/L	0.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2 ^{‡‡}	0.8 ± 0.3	1.8 ± 0.1 ^{**‡}	1.9 ± 0.08 [‡]
HDL-C, mmol/L	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.9 ± 0.03 [‡]	0.8 ± 0.04 [‡]	0.8 ± 0.06 [‡]
LDL-C, mmol/L	0.6 ± 0.1	1.0 ± 0.1 [‡]	0.7 ± 0.2 [‡]	1.1 ± 0.2 ^{*‡}	1.0 ± 0.2 [‡]
TC, mmol/L	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1 [‡]	2.4 ± 0.1 [‡]	1.8 ± 0.1 ^{*‡}	1.9 ± 0.2 [‡]
Uric acid, μmol/L	68 ± 4.1	92.2 ± 4.6 [‡]	60.4 ± 4.2	71.2 ± 5.4 [‡]	79.3 ± 4.8 ^{*‡}
Visceral fat mass index, mg/g	17 ± 1.1	26.3 ± 2.7 [‡]	31.6 ± 1.7 [‡]	45.7 ± 3.2 [‡]	38.6 ± 2.1 ^{*Δ}
SBP, mmHg	129 ± 4	156 ± 7 [‡]	128 ± 5	137 ± 5 ^{*‡}	152 ± 6 ^{*Δ}
DBP, mm Hg	77 ± 5	112 ± 6 [‡]	79 ± 4	92 ± 4 ^{*‡}	106 ± 5 [*]

Note: Data presented characterize the final level of glucose in the blood of rats during the insulin resistance test and the glucose tolerance test. GTT — glucose tolerance test, IR — insulin resistance, BP — blood pressure, TG — triglycerides, HDL — high density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol — low density lipoprotein cholesterol. SBP and DBP — systolic and diastolic blood pressure. CG = control group, FrDR = group receiving 20% fructose in drinking water, OhFrDR = group of ovariectomized rats receiving 20% fructose in drinking water. Data are presented as mean ± standard error. The differences compared to the control are significant: * — p < 0.05 — compared to females CG, ‡ — p < 0.05 — compared to males CG, & — p < 0.05 compared to females FrDR.

Результаты тестов на ИР и ГТТ у самцов и самок FrDR достоверно отличались от аналогичных показателей в группах CG (табл. 1). У крыс FrDR была выявлена выраженная дислипидемия: значительно повысилась концентрация триглицеридов в крови, при этом максимальные изменения были выявлены в группе самок OhFrDR (прирост составил 138%). У крыс FrDR достоверное повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, максимальные изменения были зарегистрированы в группах самцов FrDR и самок OhFrDR (табл. 1).

По истечении 16 недель эксперимента было проведено исследование кровотока в коже (табл. 2). Различия величин показателя микроциркуляции (ПМ) у самцов и самок CG и групп

FrDR были небольшими, но достоверными. Средний ПМ в коже самок OhFrDR был существенно снижен. Ионофорез АХ сопровождался выраженным увеличением кожного кровотока, прирост ПМ у самцов CG составил 67,5%, у самок — 45,0%, у самцов и у самок FrDR прирост составил 24,3% и 23,4%, соответственно. В группе самок OhFrDR увеличение кровотока составило 26,9%. Прирост ПМ после ионофореза НП также был максимальным в группах крыс CG и уменьшался у крыс групп FrDR. Воздействие на кожу нимесулида также сопровождалось достоверными изменениями кожного кровотока у крыс всех групп, но эти изменения были намного меньшими по сравнению с эффектами АХ и НП.

Табл. 2. Показатель микроциркуляции в коже крыс после ионофореза ацетилхолина, нитропрусида натрия, нимесулида

Показатель микроциркуляции, п. е.	Самцы CG (n = 10)	Самцы FrDR (n = 15)	Самки CG (n = 15)	Самки, FrDR (n = 15)	Самки OhFrDR (n = 10)
Исходный	7,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3 [‡]	10,2 ± 0,3 [‡]	9,4 ± 0,2 ^{*‡}	7,8 ± 0,4 ^{*‡}
После ионофореза АХ	12,1 ± 0,5	8,7 ± 0,4 [‡]	14,8 ± 0,4 [‡]	11,3 ± 0,4 ^{*‡}	9,9 ± 0,3 [‡]
После ионофореза НП	11,6 ± 0,4	10,1 ± 0,4 [‡]	13,8 ± 0,4 [‡]	12,9 ± 0,4 [‡]	11,8 ± 0,4 ^{*‡}
После нимесулида	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,5	10,4 ± 0,5 [‡]	10,1 ± 0,4 [‡]	8,5 ± 0,4 [*]

Примечание: CG — контрольная группа крыс, FrDR — группа, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде, OhFrDR — группа крыс, подвергнутая овариогистерэктомии, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде. АХ — ацетилхолин, НП — нитропруссид натрия. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * — p < 0,05 — по сравнению с самками CG-группы, ‡ — p < 0,05 — по сравнению с самцами CG-группы, & — p < 0,05 по сравнению с самцами FrDR-группы, Δ — p < 0,05 по сравнению с самками FrDR-группы.

Table 2. Skin microcirculation index (SMI) in rats after the iontophoresis of acetylcholine (ACh), sodium nitroprusside (NP) and nimesulid

Indices	Males CG (n=10)	Males FrDR (n = 15)	Females CG (n = 15)	Females FrDR (n = 15)	Females OhFrDR (n = 10)
Initial SMI, p. u.	7.9 ± 0.3	7.0 ± 0.3 [#]	10.2 ± 0.3 [#]	9.4 ± 0.2 ^{*&}	7.8 ± 0.4 ^{*&}
SMI after ACh iontophoresis, p. u.	12.1 ± 0.5	8.7 ± 0.4 [#]	14.8 ± 0.4 [#]	11.3 ± 0.4 ^{*&}	9.9 ± 0.3 ^{*&}
SMI after NP iontophoresis, p. u.	11.6 ± 0.4	10.1 ± 0.4 [#]	13.8 ± 0.4 [#]	12.9 ± 0.4 ^{&}	11.8 ± 0.4 ^{*&}
SMI after nimesulid iontophoresis, p. u.	7.8 ± 0.4	7.9 ± 0.5	10.4 ± 0.5 [#]	10.1 ± 0.4 ^{&}	8.5 ± 0.4 [*]

Note: CG = control group, FrDR = group receiving 20% fructose in drinking water, OhFrDR = group of ovariohysterectomized rats receiving 20% fructose in drinking water. Data are presented as: mean ± standard error. The differences compared to the control are significant: * — p < 0.05 — compared to females CG, [#] — p < 0.05 — compared to males CG, [&] — p < 0.05 compared to females FrDR. p. u. — perfusion units. ACh — acetylcholine, NP — sodium nitroprusside.

В процессе обработки данных ЛДФ были рассчитаны значения эндотелиального тонуса (ЭТ), нейрогенного тонуса (НТ) и миогенного тонуса (МТ) сосудов МЦР кожи крыс (табл. 3). Анализ показывает, что минимальный уровень ЭТ был у самок CG, в группе FrDR он возрастал, но еще больше повышался в группах самок OhFrDR. НТ и МТ также претерпевали значительные изменения.

На следующем этапе исследовали дилатацию брыжеечных артерий крыс в ответ на применение АХ, НП и нимесулида после их предвари-

тельной констрикции фенилэфрином. Было установлено, что уменьшение диаметра было максимальным при концентрации ФЭ 1 мкМ. Для оценки сократительной функции артерий использовали концентрацию ФЭ 0,3 мкМ, вызывающую сократительную реакцию артерий крыс контрольной группы 50% от максимальной. При этой концентрации сокращение брыжеечных артерий самцов FrDR составило 114% (за 100% принято сокращение артерий крыс контрольной группы), артерий самок FrDR — 108%, артерий самок OhFrDR — 113% (рис. 1).

Табл. 3. Компоненты сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле кожи крыс

	Самцы CG (n = 10)	Самцы FrDR (n = 15)	Самки CG (n = 15)	Самки FrDR (n = 15)	Самки OhFrDR (n = 10)
ЭТ (y. e.)	84,2 ± 5,4	97,1 ± 4,7 [#]	64,0 ± 4,0 [#]	73,1 ± 2,7 [*]	90,2 ± 3,7 ^{*&}
НТ (y. e.)	78,4 ± 4,5	84,3 ± 5,2 [#]	73,7 ± 4,0	82,0 ± 3,6 [*]	88,2 ± 3,8 ^{*Δ}
МТ (y. e.)	67,4 ± 3,7	81,6 ± 3,1 [#]	53,9 ± 4,3 [#]	61,4 ± 4,0 ^{&}	66,2 ± 2,9 ^{&}

Примечание: ЭТ — эндотелийзависимый тонус, НТ — нейрогенный тонус, МТ — миогенный тонус. Величины сосудистого тонуса представлены в условных единицах (y. e.). CG — контрольная группа, FrDR — группа, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде, OhFrDR — группа крыс, подвергнутая овариогистерэктомии, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в виде: среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * — p < 0,05 — по сравнению с самками CG-группы, [#] — p < 0,05 — по сравнению с самцами CG-группы, [&] — p < 0,05 по сравнению с самцами FrDR-группы, ^Δ — p < 0,05 по сравнению с самками FrDR-группы

Table 3. Vascular tone components in the rat skin microcirculatory bed

	Males CG (n = 10)	Males FrDR (n = 15)	Females CG (n = 15)	Females FrDR (n = 15)	Females OhFrDR (n = 10)
ET (c. u.)	84.2 ± 5.4	97.1 ± 4.7 [#]	64.0 ± 4.0 [#]	73.1 ± 2.7 [*]	90.2 ± 3.7 ^{*&}
NT (c. u.)	78.4 ± 4.5	84.3 ± 5.2 [#]	73.7 ± 4.0	82.0 ± 3.6 [*]	88.2 ± 3.8 ^{*Δ}
MT (c. u.)	67.4 ± 3.7	81.6 ± 3.1 [#]	53.9 ± 4.3 [#]	61.4 ± 4.0 ^{&}	66.2 ± 2.9 ^{&}

Note: CG = control group, FrDR = group receiving 20% fructose in drinking water, OhFrDR = group of ovariohysterectomized rats receiving 20% fructose in drinking water. Data are presented as mean ± standard error. The differences compared to the control are significant: * — p < 0.05 — compared to females CG, [#] — p < 0.05 — compared to males CG, [&] — p < 0.05 compared to females FrDR. ET — endothelium-dependent tone, NT — neurogenic tone, MT — myogenic tone. The vascular tone values are presented in conventional units — c. u.

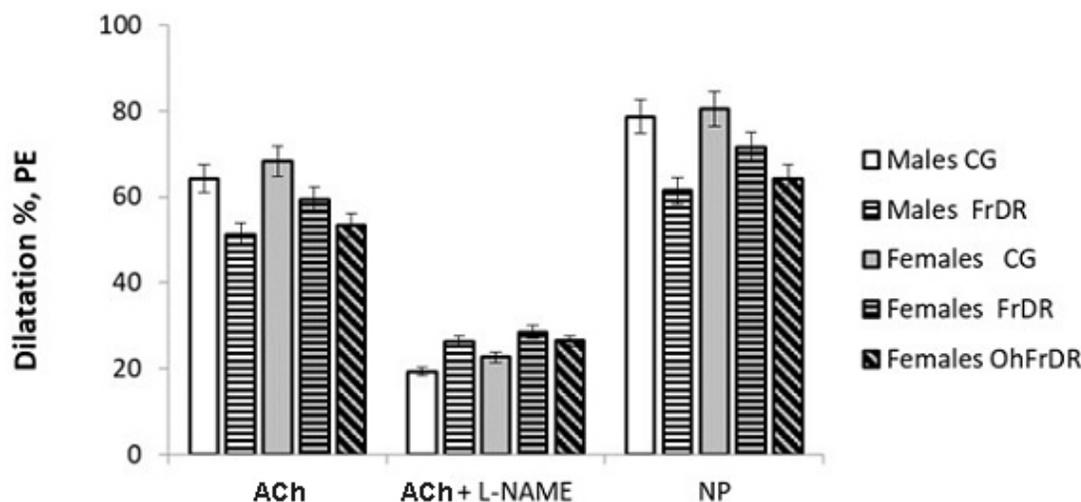


Рис. 1. Дилатация брыжеечных артерий крыс при действии ацетилхолина (ACh), ацетилхолина в присутствии L-NAME (ACh + L-NAME) и нитропруссид натрия (NP). CG — контрольная группа, FrDR — группа, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде, OhFrDR — группа крыс, подвергнутая овариогистерэктомии, получавшая 20% фруктозы в питьевой воде. Данные представлены в % от величины фенилэфрин-индуцированного сокращения (0,3 мкМ) в виде: среднее ± стандартная ошибка

Fig. 1. Dilation of rat mesenteric arteries under acetylcholine (ACh), acetylcholine in the presence of L-NAME (ACh + L-NAME) and sodium nitroprusside (NP). CG — control group, FrDR — group receiving 20% fructose in drinking water, OhFrDR — group of rats subjected to ovariogysterectomy receiving 20% fructose in drinking water. Data presented as % of the value of PE-induced reduction (0.3 μM) as: mean ± standard error

Дилатация артерий самцов и самок FrDR на АХ была достоверно меньшей по сравнению с крысами CG, у самок FrDR была больше по сравнению с самцами FrDR и достоверно уменьшалась у самок OhFrDR. Предварительное введение в раствор L-NAME резко ослабляло АХ-индуцированную дилатацию артерий всех групп животных.

Сравнение амплитуд НП-индуцированных дилатаций брыжеечных артерий самцов и самок контрольных групп показало отсутствие различий. В группах FrDR амплитуда НП-индуцированных дилатаций артерий у самцов и самок достоверно снижались по сравнению с крысами CG, при этом дилатация артерий у самок FrDR была достоверно больше по сравнению с самцами FrDR. Овариогистерэктомия сопровождалась достоверным ослаблением дилатации артерий на НП по сравнению с самками FrDR. Нимесулид в контрольных группах животных приводил к небольшой дилатации предконтрактированных ФЭ артерий у самцов и самок от (4,7 до 5,6%). В группах самцов и самок FrDR нимесулид вызывал достоверный прирост амплитуды дилатации артерий (от 9,1 до 12,4%).

У самок OhFrDR наблюдалась большая дилатация артерий в ответ на применение нимесулида по сравнению с самками FrDR (fructose diet rat).

Обсуждение

Половые гормоны участвуют в регуляции обмена веществ и по-разному делают женщин и мужчин восприимчивыми к развитию некоторых патологических состояний (Colafella, Denton 2018). МС в этом отношении не является исключением. Так, если у молодых женщин с МС обычно обнаруживается ожирение при небольшом увеличении АД, то у молодых мужчин часто выявляется АГ (Pradhan 2014). МС как кластер факторов, приводящих к развитию ССЗ и СД2, интенсивно изучается, при этом работ по исследованию развития и значимости МС среди детей и подростков разного пола немного. В нашем исследовании моделирование МС проведено на молодых крысах обоих полов и внимание было сконцентрировано преимущественно на изменениях в ССС, в основном — на изменениях функциональных характеристик артерий мышечного типа и сосудов МЦР.

Первое, что необходимо отметить при анализе полученных данных, это развитие у всех крыс опытных групп признаков МС: увеличение концентрации триглицеридов, ХС-ЛПНП и глюкозы при проведении тестов на ИР и ГТТ, а также значительное увеличение систолического и диастолического АД. Индекс массы висцерального жира в опытных группах самцов

и самок был достоверно выше по сравнению с контрольными группами. Как известно, накопление висцерального жира является маркером дисметаболического состояния и причиной развития МС (Després et al. 2008).

Необходимо отметить также негативную динамику содержания в плазме крови мочевой кислоты при длительном потреблении крысами фруктозы. У самцов FrDR концентрация мочевой кислоты возросла на 35%, у самок FrDR на — 18%, у самок OhFrDR — на 32%. Известно, что в высоких концентрациях мочевая кислота выступает в роли прооксидантного агента и способствует окислительному стрессу. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между повышенным уровнем мочевой кислоты и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, МС, резистентностью к инсулину и ожирением (Ndrepera 2018).

Важнейшим механизмом регуляции тонуса кровеносных сосудов является эндотелийзависимый механизм (Hall 2012). Оценка функций эндотелия в микроциркуляторном русле может дать важную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы. Мы исследовали микрокровоток в коже спины крыс, поскольку в этой области преобладает нутритивный кровоток (Rendell et al. 1998). Базальный кровоток в коже самок контрольной группы (CG — control group) был значительно больше по сравнению с самцами. В коже крыс FrDR (самцов и самок) базальный кровоток был несколько ниже по сравнению с крысами CG. Овариогистерэктомия приводила к дополнительному снижению базального кровотока в коже крыс. Учитывая особенности регуляции микрокровотока в этой области, мы предположили, что МС оказывает негативное влияние прежде всего на эндотелиальный механизм регуляции. Применение АХ приводило к значительному увеличению кровотока у самцов и самок контрольных групп (на 53% и 43%, соответственно). В группах, получавших фруктозную нагрузку (FrDR), ионофорез АХ также сопровождался возрастанием ПМ, но прирост кровотока был меньшим (45% и 32%, соответственно), в группе самок, подвергшихся овариогистерэктомии и получавших фруктозную нагрузку (OhFrDR), — 27%. Сравнение полученных данных показывает, что МС приводит к достоверному уменьшению базального микрокровотока в коже крыс и значительному ослаблению реакции на ионофорез АХ, по-видимому за счет нарушения продукции (биодоступности) NO (судя по данным, полученным при исследовании брыжечных артерий). Абсолютная величина АХ-индуцированного кожного микро-

кровотока у самок была значительно выше по сравнению с самцами, т. е. половые различия у крыс проявлялись не только в величинах базального кровотока, но и в величинах АХ-индуцированного прироста кровотока. У крыс OhFrDR отсутствие эстрогенов привело к ослаблению базального и АХ-индуцированного кровотока (по сравнению с показателями самок FrDR).

Действие НП во всех группах крыс сопровождалось увеличением кожного кровотока. Зарегистрированная величина НП-индуцированного кровотока в коже самцов и самок контрольных групп была несколько ниже по сравнению с АХ-индуцированным кровотоком. Мы полагаем, это вызвано тем, что АХ-индуцированная дилатация микрососудов в коже крыс реализуется не только активацией сигнального пути $NO \rightarrow sGC \rightarrow cGMP$, но осуществляется с участием и других сигнальных молекул (простагландинов и продуцируемых эндотелием гиперполяризующих факторов). В группах самцов и самок FrDR НП-индуцированная гиперемия также была достоверно меньшей по сравнению с АХ-индуцированным возрастанием кровотока в коже. Увеличение разницы между АХ- и НП-индуцированным ПМ у крыс FrDR по сравнению с крысами CG позволяет предположить, что у них при развитии МС активируется механизм эндотелиальной гиперполяризации (Liu et al. 2020). В группах самок OhFrDR прирост кровотока при ионофорезе НП был несколько меньше по сравнению с самками FrDR, что может свидетельствовать об ингибировании сигнальной цепочки $NO \rightarrow sGC \rightarrow cGMP$ в гладкомышечных клетках сосудов МЦР у самок OhFrDR из-за отсутствия эстрогенов.

В заключительной части экспериментов по исследованию влияния МС на кожный кровоток у крыс мы оценили возможный вклад простагландинов в регуляцию сосудов МЦР в коже крыс. Небольшое увеличение ПМ в коже самцов и самок FrDR при действии нимесулида (ингибитора COX-2), по нашему мнению, может быть объяснено возрастанием производства у крыс с МС простагландинов, обладающих вазоконстрикторным эффектом, как это было показано при артериальной гипертензии и диабете (Matsumoto et al. 2015).

Анализируя величины тонуса микрососудов кожи, следует отметить, что нейрогенный тонус (НТ) сосудов МЦР кожи оказался слабо выраженным и претерпевал небольшие изменения у всех крыс, получавших фруктозу. Это может быть связано с тем, что в области спины артериолы, регулирующие кровоток через нутритивные

капилляры, имеют невысокую плотность симпатической иннервации и контролируются преимущественно местными (не нервными) факторами. В то же время эндотелийзависимый компонент тонуса (ЭТ) сосудов МЦР кожи в процессе развития МС у крыс претерпевал значительно большие изменения. В физиологических условиях эндотелий играет решающую роль в модуляции функции и структуры сосудов разного калибра, главным образом за счет выработки NO, который обеспечивает вазодилатацию и защищает сосуды от развития атеросклероза и тромбоза (Czacowski et al. 2020). ЭТ у самок FrDR повышался в значительно меньшей степени по сравнению с самцами FrDR. У крыс OhFrDR ЭТ был выше по сравнению с группой FrDR. Различия данных в группах самцов и самок FrDR и в группах самок FrDR и OhFrDR позволяют сделать заключение, что эстрогены оказывают определенный протективный эффект на эндотелий микрососудов в коже крыс в процессе развития МС, а их отсутствие способствует усилению негативного влияния МС на состояние эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Ранее уже было показано благотворное влияние эстрогенов на эндотелий сосудов в отношении продукции им NO (Kauser, Rubanyi 1994).

Миогенный тонус (МТ) сосудов МЦР в контрольной группе самок был достоверно ниже по сравнению с самцами. Вызванный фруктозой диетой прирост МТ составил у самцов 21%, у самок — 14%, у самок OhFrDR — 24%. Причиной повышения МТ у крыс FrDR в наших опытах является, по-видимому, развивающаяся при МС дислипидемия (Krentz et al. 2009). Ранее было установлено, что дислипидемия увеличивает приток жирных кислот в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к активации протеинкиназы С и фосфорилированию белков, регулирующих процесс взаимодействия актина и миозина (Serné et al. 2006).

Мы также оценили функциональное состояние артерий мышечного типа (ветви верхней брыжеечной артерии третьего порядка) у крыс, получавших фруктозу. Первое, что необходимо отметить, это достоверное увеличение сократительной реакции артерий на ФЭ. Подобное увеличение сократительного ответа на ФЭ характерно и для спонтанно гипертензивных крыс. Показано, что такая реакция опосредована активными формами кислорода (АФК), генерируемыми НАД(Ф)Н-оксидазой (Cruzado et al. 2005). Поскольку крысы, потреблявшие фруктозу, имели повышенное АД, мы полагаем, что у этих животных реализуется такой же механизм активации ГМК артерий.

Введение в раствор с ФЭ АХ приводило к дилатации исследуемых артерий. Максимальная амплитуда АХ-индуцированной дилатации была зарегистрирована в артериях самцов и самок CG. У самцов FrDR дилатация была менее выраженной по сравнению с самками FrDR. Овариогистерэктомия приводила к уменьшению амплитуды дилатации, вызванной АХ. При исследовании АХ-индуцированной дилатации артерий на фоне L-NAME было установлено, что ингибирование NO-синтаз не полностью устраняет дилататорный эффект АХ. На фоне L-NAME амплитуда дилатации составляла от 19 до 28% от величины PE-индуцированного сокращения. Минимальная остаточная дилатация регистрировалась в брыжеечных артериях самцов CG. У крыс групп FrDR (самцов и самок) дилатация была достоверно большей по сравнению с контрольными группами. В группе OhFrDR дилатация артерий несколько снижалась по сравнению с крысами группы FrDR. Мы полагаем, что эти данные подтверждают, что в артериях крыс мышечного типа эндотелийзависимая дилатация опосредуется не только NO, но и посредством активации механизма эндотелиальной гиперполяризации. При развитии МС роль этого механизма дилатации в брыжеечных артериях крыс возрастает. Ранее сходные данные были получены при исследовании почечных артерий крыс, страдающих диабетом (Yin et al. 2017).

Исследование роли простагланинов (PGs) в формировании тонуса артерий у крыс, получавших фруктозу, показало достоверное увеличение дилатации артерий у самцов FrDR и самок OhFrDR на фоне нимесулида. Нимесулид является селективным ингибитором COX2 (Cyclooxygenase-2), поэтому минимальные изменения диаметра артерий крыс CG позволяют заключить, что у здоровых животных COX2 не играет значимой роли в регуляции АД. Потребление фруктозы приводило к возрастанию эффекта нимесулида, что свидетельствует об экспрессии COX2 в стенке артерий. Повышенная активность COX2 сопровождалась, по нашему мнению, синтезом PGs, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Дилатирующий эффект нимесулида на артерии крыс FrDR можно объяснить ингибированием синтеза этих PGs (Matsumoto et al. 2015).

Таким образом, МС, развивающийся у молодых крыс обоих полов, потреблявших фруктозу, оказывает негативное влияние на эндотелийзависимую дилатацию сосудов МЦР и артерий, что является одним из факторов, способствующих развитию АГ. Сравнение амплитуд

АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий в контрольных группах и группах FrDR и данные, полученные при ингибировании NO-синтазы, позволяют сделать заключение, что при развитии МС ослабление АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий крыс связано преимущественно с уменьшением продукции NO эндотелиоцитами артерий. При этом возрастает роль эндотелиальной гиперполяризации в АХ-индуцированной дилатации артерий. Роль простагландинов в нарушении эндотелийзависимой дилатации брыжеечных артерий при МС незначительна.

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, утвержденными актами РФ, принципами Базельской декларации. Протокол исследования одобрен этической комиссией Института физиологии им. И. П. Павлова, РАН по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных № 03/13 от 13 марта 2023 года.

Ethics Approval

All the animal manipulations complied with the ethical standards approved by the regulations of the Russian Federation and the principles of the Basel Declaration. The study protocol was approved by the ethics commission of the Pavlov Institute of Physiology, RAS, for monitoring the keeping and use of laboratory animals No. 03/13 dated March 13, 2023.

Вклад авторов

а. Царева Инна Анатольевна — обзор литературы, проведение экспериментов, исследование, анализ, написание рукописи;

б. Иванова Галина Тажимовна — обзор литературы, проведение экспериментов, исследование, анализ, написание рукописи;

в. Лобов Геннадий Иванович — идея работы и планирование эксперимента, редактирование.

Author Contributions

a. Inna A. Tsareva — literature review, conducting the experiments, study, analysis, drafting the manuscript;

b. Galina T. Ivanova — literature review, conducting the experiments, study, analysis, drafting the manuscript;

c. Gennady I. Lobov — concept, planning the experiment, editing.

References

- Colafella, K. M. M., Denton, K. M. (2018) Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*, vol. 14, no. 3, pp. 185–201. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189> (In English)
- Cracowski, J. L., Roustit, M. (2020) Human skin microcirculation. *Comprehensive Physiology*, vol. 10, no. 3, pp. 1105–1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008> <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008> (In English)
- Crespo, P. S., Prieto Perera, J. A., Lodeiro, F. A., Azuara, L. A. (2007) Metabolic syndrome in childhood. *Public Health Nutrition*, vol. 10, no. 10A, pp. 1121–1125. <https://doi.org/10.1017/s1368980007000596> <https://doi.org/10.1017/S1368980007000596> (In English)
- Cruzado, M. C., Risler, N. R., Miatello, R. M. et al. (2005) Vascular smooth muscle cell NAD(P)H oxidase activity during the development of hypertension: Effect of angiotensin II and role of insulin like growth factor-1 receptor transactivation. *American Journal of Hypertension*, vol. 18, pp. 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.09.001> (In English)
- Després, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J. et al. (2008) Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 28, no. 6, pp. 1039–1049. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.159228> (In English)
- Gonzalez-Chávez, A., Chávez-Fernández, J. A., Elizondo-Argueta, S. (2018) Metabolic syndrome and cardiovascular disease: A health challenge. *Archives of Medical Research*, vol. 49, no. 8, pp. 516–521. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.10.003> (In English)
- Hall, J. E. (2012) *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12 ed. Philadelphia: Saunders, 1120 p. (In English)

- Kauser, K., Rubanyi, G. M. (1994) Gender difference in bioassayable endothelium-derived nitric oxide from isolated rat aortae. *American Journal of Physiology*, vol. 267, no. 6, pp. 2311–2317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.6.h2311> (In English)
- Krentz, A. J., Clough, G., Byrne, C. D. (2009) Vascular disease in the metabolic syndrome: Do we need to target the microcirculation to treat large vessel disease? *Journal of Vascular Research*, vol. 46, no. 6, pp. 515–526. <https://doi.org/10.1159/000226220> (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)
- Liu, Y., Kabakov, A. Y., Xie, A. (2020) Metabolic regulation of endothelial SK channels and human coronary microvascular function. *International Journal of Cardiology*, vol. 312, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.028> (In English)
- Matsumoto, T., Goulopoulou, S., Taguchi, K. et al. (2015) Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: Vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes. *British Journal of Pharmacology*, vol. 172, no. 16, pp. 3980–4001. <https://doi.org/10.1111/bph.13205> (In English)
- Miller, J. M., Kaylor, M. B., Johannsson, M. et al. (2014) Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 12, no. 10, pp. 527–532. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0055> (In English)
- Mozumdar, A., Liguori, G. (2011) Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 216–219. <https://doi.org/10.2337/dc10-0879> (In English)
- Ndrepepa, G. (2018) Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, vol. 484, pp. 150–163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046> (In English)
- Pradhan, A. D. (2014) Sex differences in the metabolic syndrome: Implications for cardiovascular health in women. *Clinical Chemistry*, vol. 60, no. 1, pp. 44–52. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.202549> (In English)
- Rendell, M. S., Finnegan, M. F., Healy, J. C. et al. (1998) The relationship of laser-Doppler skin blood flow measurements to the cutaneous microvascular anatomy. *Microvascular Research*, vol. 55, no. 1, pp. 3–13. <https://doi.org/10.1006/mvre.1997.2049> (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)
- Santilli, F., D'Ardes, D., Guagnano, M. T., Davi, G. (2017) Metabolic syndrome: Sex-related cardiovascular risk and therapeutic approach. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 24, no. 24, pp. 2602–2627. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170710121145> (In English)
- Serné, E. H., de Jongh, R. T., Eringa, E. C. et al. (2006) Microvascular dysfunction: Causative role in the association between hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome? *Essays in Biochemistry*, no. 42, pp. 163–176. <https://doi.org/10.1042/bse0420163> (In English)
- Silveira Rossi, J. L., Barbalho, S. M., Reverete de Araujo, R. et al. (2022) Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 38, no. 3, article e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502> (In English)
- Yin, D. D., Wang, Q. C., Zhou, X., Li, Y. (2017) Endothelial dysfunction in renal arcuate arteries of obese Zucker rats: The roles of nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factors, and calcium-activated K⁺ channels. *PLoS One*, vol. 127, no. 812, article e0183124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183124> (In English)
- Zhang, H., Sun, T., Cheng, Y. et al. (2022) Impact of metabolic syndrome and systemic inflammation on endothelial function in postmenopausal women. *Turk Kardiyol Dern Ars*, vol. 50, no. 1, pp. 57–65. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.47443> (In English)