

Литература/References

1. Zhang Y., Zhao X., Chang Y., Zhang Y., Chu X. [et al.]. Calcium channel blockers ameliorate iron overload-associated hepatic fibrosis by altering iron transport and stellate cell apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016;301:50-60. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.008>
2. Алексеев А. А., Сулима А. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаячного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(1):4-14. [Alekshev A. A., Sulima A. N. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze spaychnogo protsessa v malom tazu u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*. – *Medical Bulletin of the South Russia*. 2016;(1):4-14. (In Russ.)].
3. Alkhamesi N. A., Schlachta C. M. The role of aerosolized intraperitoneal heparin and hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(12):4663-4669. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3102-5>
4. Fortin C. N., Saed G. M., Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Human Reproduction Update*. 2015;21(4):536-551. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv021>
5. Roman H., Bourdel N., Canis M., Rigaud J., Delavierre D. [et al.]. Adhesions and chronic pelvic pain. *Progrès en Urologie*. 2010;20(12):1003-9. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.08.003>

Сведения об авторах:

Кузьякова Людмила Михайловна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации Института живых систем; тел.: 89624420068; e-mail: kuzjakova@inbox.ru

Скальский Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии; тел.: 89136012211; e-mail: sergscalskiy@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии; тел.: 89289198335; e-mail: efstepanova@yandex.ru

Огай Марина Алексеевна, доктор фармацевтических наук, профессор; тел.: 89881163575; e-mail: marinfarm@yandex.ru

Глижова Тамара Николаевна, кандидат фармацевтических наук, и.о. заведующего кафедрой фармации, доцент кафедры фармации Института живых систем; тел.: 89624381570; e-mail: glizhova68@mail.ru

Соколова Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии; тел.: 89136510251; e-mail: tfsokolova@mail.ru

Локарев Александр Владимирович, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник; тел.: 89688265026; e-mail: eko-plus@mail.ru

Ковтун Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии; тел.: 89624425246; e-mail: elena.f.73@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-008.9-092.4+615.03+616.8

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14017>

ISSN – 2073-8137

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А. С. Кучеренко¹, В. И. Петренко¹, А. В. Кубышкин¹, И. И. Фомочкина¹,
Л. Е. Сорокина¹, В. В. Ткач¹, Ю. А. Огай², Ю. И. Шрамко¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

² Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия РАН, Ялта, Россия

RESEARCH OF MECHANISMS OF NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

Kucherenko A. S.¹, Petrenko V. I.¹, Kubyshkin A. V.¹, Fomochkina I. I.¹,
Sorokina L. E.¹, Tkach V. V.¹, Ogay Yu. A.², Shramko Yu. I.¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

² Federal State Institution of Science «Russian National Research Institute Viticulture and Winemaking «RAS», Yalta, Russia

На 82 белых крысах линии Wistar получены данные о связи воспалительных изменений в крови и ткани головного мозга крыс с уровнем экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF), распределением нейрональной NO-синтазы (nNOS) в головном мозге и степенью когнитивных расстройств у крыс при экспериментальном метаболическом синдроме (МС). Выявлено морфологическое подтверждение развития нейродегенеративных процессов

в виде уменьшения толщины височно-теменной коры и плотности расположения клеток дорзального гиппокампа в головном мозге крыс при МС. Проведено комплексное обоснование патогенетического подхода к эффективной нейропротекции и профилактике нейродегенеративных изменений при МС в форме использования препаратов полифенолов, в частности ресвератрола, а также азилсартана.

Ключевые слова: нейродегенерация, метаболический синдром, BDNF, nNOS, когнитивные нарушения, гиппокамп, полифенолы, ресвератрол, азилсартан

On 82 white Wistar rats the data on the relation of inflammatory changes in blood and brain tissue of rats with the level of expression of brain neurotrophic factor (BDNF), the distribution of neuronal NO-synthase (nNOS) in the brain and the degree of cognitive disorders in rats with MS were obtained. Morphological verification of the development of neurodegenerative processes in the form of reducing the thickness of the temporo-parietal cortex and the density of arrangement of the cells of the dorsal hippocampus in the brain of rats exposed to MS was received. The complex substantiation of pathogenetic approach to effective neuroprotection and prevention of neurodegenerative changes in MS in the form of polyphenols, in particular resveratrol, as well as azilsartane has been carried out.

Keywords: neurodegeneration, metabolic syndrome, BDNF, nNOS, cognitive impairment, hippocampus, polyphenols, resveratrol, azilsartan

Для цитирования: Кучеренко А. С., Петренко В. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Сорокина Л. Е., Ткач В. В., Огай Ю. А., Шрамко Ю. И. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):211-216. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14017>

For citation: Kucherenko A. S., Petrenko V. I., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Sorokina L. E., Tkach V. V., Ogay Yu. A., Shramko Yu. I. RESEARCH OF MECHANISMS OF NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):211-216. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14017> (In Russ.)

ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИР – инсулинорезистентность
МС – метаболический синдром
ОХС – общий холестерин
ТГ – триглицериды
ЦНС – центральная нервная система

BDNF – мозговой нейротрофический фактор
eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
FFR – fructose-fed rats
IL – интерлейкин
iNOS, nNOS – inducible nitric oxide synthase, neuronal nitric oxide synthase

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 25 % функциональных расстройств обусловлено заболеваниями нервной системы, а приблизительно 30 % населения планеты (16,8 % женщин, 14,9 % мужчин) страдает от проявлений и осложнений метаболического синдрома (МС) [1, 2]. В этом аспекте особый интерес для изучения представляет проблема развития МС как ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых катастроф, неврологических и опухолевых заболеваний [3, 4]. Неуклонное старение населения, четкая тенденция к увеличению частоты болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [5] привлекают современных исследователей для изучения патогенеза МС в аспекте именно нейродегенеративных заболеваний.

В течение долгого времени считалось, что головной мозг является инсулиннезависимым органом, способным утилизировать глюкозу без участия инсулина. Вместе с тем достоверно показано, что клетки головного мозга экспрессируют рецепторы инсулина, причем их наибольшее количество обнаружено в коре головного мозга, в обонятельных луковицах, гипоталамусе, гиппокампе, миндалинах и мозжечке [6]. В процессе онтогенеза экспрессия данных рецепторов снижается (в противовес экспрессии глюкозных транспортеров).

Существует целый ряд сигнальных молекул, которые принимают участие в процессах нейродегенерации при метаболично-когнитивном синдроме. Ключевая роль в запуске каскада реакций при МС принадлежит толл-подобному рецептору 4 типа

(TLR 4), являющемуся мембранным белком и осуществляющему через адапторные белки запуск транскрипционных факторов (NF-κB, PPAR) и выработку провоспалительных медиаторов – цитокинов (в частности, интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6)) [7]. Установлена причастность IL-1β к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим деменции, сосудистый дефицит и т. п. [8, 9, 10]. Показано особое значение в процессах развития нейродегенеративных состояний недостатка мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), – нейротрофина, поддерживающего и стимулирующего развитие нейронов, активного корректора метаболизма зрелых нейронов, модулятора синаптической пластичности [11, 12]. Существенное внимание в процессах пластичности мозга уделяют молекуле оксида азота (NO) – одному из универсальных биологических медиаторов в головном мозге [13, 14]. Показано, что инсулин является мощным стимулятором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), поэтому при недостатке этого гормона возможно снижение и продукции NO [15].

Целью данного исследования явилось изучение патогенетического значения различных молекулярных, воспалительных и дисметаболических механизмов в развитии нейродегенеративных изменений при экспериментальном моделировании МС с оценкой эффективности коррекции нарушений применением полифенольных препаратов, в частности ресвератрола, а также блокатора рецепторов ангиотензина нового поколения – азилсартана.

Материал и методы. Исследование выполнено на 82 белых крысах линии Wistar категории SPF, которые были разделены на две большие группы по возрасту с выделением подгрупп в зависимости от условий эксперимента.

Разделение животных на группы и подгруппы:

I – эксперименты на взрослых крысах (возраст 6–12 месяцев, масса тела 420–450 г, n=32) 4 подгруппы по 8 крыс в каждой:

MC + «Natural Resveratrol» («NowFoods», USA), с 5-й недели кормления фруктозой и до конца 16-й недели;

MC + «Фэнкор» (RU 150139 патент на полезную модель. Дата приоритета 05.03.2013, заявка 2014150400/93), с 5-й недели кормления фруктозой и до конца 16-й недели;

MC без коррекции – 16 недель кормления фруктозой;

контроль – интактные животные.

II – эксперименты на молодых крысах (возраст 2,5 месяца (10 недель), масса тела 280–290 г, n=50), 5 подгрупп по 10 крыс в каждой:

MC + «Стильбеновый концентрат» (ООО «РЕСС-ФУД», РФ), с 15-й недели кормления фруктозой и до конца 24-й недели;

MC + «Стильбеновый концентрат», с 19-й недели кормления фруктозой и до конца 24-й недели;

MC + Азилсартана медоксомил (Эдарби®), с 15-й недели кормления фруктозой и до конца 24-й недели;

MC без коррекции – 24 недели кормления фруктозой;

контроль – интактные животные.

Для моделирования метаболического синдрома животных кормили кормом с 60 % содержанием фруктозы на основе стандартного твердого корма (fructose-fed rats; FFR) (Research Diet, USA) [16] в течение либо 24 недель (молодых крыс), либо 16 недель (взрослых). Для подтверждения развития MC использовали критерии Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, 2005).

Препараты ресвератрола использовали в рекомендуемой дозе в перерасчете на ресвератрол 2 мг/кг (FDA, Российский центр надзора за пищевыми продуктами), фэнкор – 1 мл/кг; азилсартан медоксомил – в дозе 1 мг/кг. Препараты вводили с помощью желудочного зонда один раз в сутки. Препараты на основе ресвератрола вводили в виде готового раствора, азилсартан предварительно растворяли в воде.

В ходе эксперимента использовали следующие методы исследования:

1. Соматометрические: взвешивание крыс и висцеральной жировой клетчатки (использовали электронные портативные весы 0,01–500 г, Китай) проводили вначале эксперимента, каждые 4 недели кормления и в конце эксперимента, для висцерального жира – после эвтанази.

2. Биохимические: определение глюкозы в крови каждые 4 недели (использовали глюкометр «One Touch Select», США), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) (на биохимическом анализаторе «ERBA XL», Чехия). Кровь получали из надреза тканей десны крыс под эфирным наркозом.

3. Иммуноферментный анализ (ИФА): определение BDNF в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Использовали наборы «CUSABIO BIOTECH Co., Ltd» (США). Исследование проводили в начале эксперимента, на 14-й неделе и на 19-й неделе в I и II возрастных группах соответственно, а также перед выведением животных из эксперимента.

4. Когнитивные тесты: проводили в конце эксперимента для группы взрослых крыс, оценивали трек

(см), скорость (см/с) при нахождении крысой цели в тесте Барнса («Лабиринт Барнс», НПК «Открытая Наука», РФ). Предварительный отбор животных для теста проводили с помощью теста открытого поля.

Эвтаназию выполняли по завершении эксперимента методом декапитации после ингаляции 96 % диэтилового эфира с целью изучения структуры головного мозга и органов висцеральных систем.

5. Общая морфология: исследование головного мозга животных с помощью световой микроскопии при окраске парафиновых срезов гематоксилином и эозином, толлуидиновым синим; морфометрия толщины височно-теменной коры (мкм) и подсчет плотности расположения клеток дорзального гиппокампа (количество нейронов на единицу площади гиппокампа в мкм²).

6. Иммуногистохимический (ИГХ) метод: определение нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в клетках головного мозга с использованием концентрированных антител к nNOS (BD Biosciences) в разведении 1:800. Для визуализации использовали систему детекции на основе полимера Novolinc Polymer Detection System (Leica, Германия). С целью контроля метода в раунде окраски экспериментальных образцов поставлены реакции с использованием позитивных и негативных контролей. Считали количество иммунопозитивных клеток в единице площади среза (в %).

Для морфологических методик использовали оборудование: станция вырезки LEEC ltd (Leica, Германия), гибридный гистологический процессор LOGOS (Milestone, Италия), модульный центр для заливки Leica EG 1150 (Leica, Германия), автоматический ротационный микротом Leica RM 2255 (Leica, Германия), лабораторный микроскоп Leica DM2000 (Leica, Германия), иммуногистостейнер Bond Max (Leica, Германия), цифровой сканер препаратов Aperio CS2 (Leica, Германия).

7. Статистические методы – с помощью программы Statistica 10.0 с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (W-критерий Вилкоксона) определяли средние величины и степень их отличий в группах.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования получена модель MC с развитием классических признаков: висцеральным ожирением животных, гипергликемией и гипертриглицеридемией. Выраженность и сроки наступления данных нарушений у разных возрастных групп оказались различными. Так, масса висцерального жира крыс в экспериментальной группе с моделью MC без коррекции увеличивается более чем в 2 раза (p<0,001) по отношению к контрольным значениям. В то же время применение препаратов «Natural Resveratrol» и «Фэнкор» на фоне развития MC предотвращает развитие ожирения.

Развитие MC сопровождается к концу 4-й недели кормления фруктозой развитием гипергликемии у взрослых крыс до 8,3 ммоль/л, что превышает значение контроля (6,0 ммоль/л) (p<0,01). Применение полифенольных препаратов «Natural Resveratrol» и «Фэнкор» с 5-й недели оказывает выраженный гипогликемический эффект и к концу 8-й недели для «Natural Resveratrol» и 12-й недели для «Фэнкора» концентрация глюкозы снижается до 4,6 и 4,9 ммоль/л соответственно.

Экспериментальное моделирование MC у молодых крыс в течение длительного времени не сопровождается развитием висцерального ожирения и гипергликемии. По-видимому, это объясняется дли-

тельной компенсацией за счет гиперинсулинемии. Лишь с 18-й недели фруктозной диеты уровень глюкозы начинает повышаться по отношению к контролю, а к 24-й неделе кормления достигает значений 6,8 ммоль/л ($p < 0,05$), что является свидетельством развития ИР. На фоне применения «Стильбенowego концентрата» и азилсартана с 15-й недели кормления средний уровень глюкозы снизился даже по отношению к контролю и составил 4,3 и 5,0 ммоль/л соответственно, что на 36 % ($p < 0,01$) ниже, чем в аналогичной группе без лечения.

Экспериментальное моделирование МС сопровождается повышением уровня ОХС на 6,5 % ($p < 0,01$), уровня ТГ – на 33,0 % ($p < 0,001$), а применение полифенольных препаратов и азилсартана на фоне моделирования МС приводит к снижению уровня ОХС на 9,3 % ($p < 0,05$), а ТГ – на 30,1 % ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями крыс с МС без коррекции, достигая значений контрольных животных.

Основным критерием при проведении оценки когнитивных способностей крыс стал анализ трека и скорости достижения цели в тесте Барнса (рис. 1). Были зафиксированы достоверные данные снижения трека и скорости у животных с МС без фармакологической коррекции по сравнению с группой, принимавшей «Natural Resveratrol» ($p < 0,05$), «Фэнкор» ($p = 0,03$). Кроме того, получены результаты, свидетельствующие об увеличении трека и скорости при приеме препаратов «Фэнкор» и «Natural Resveratrol» в сравнении с контролем ($p < 0,01$).

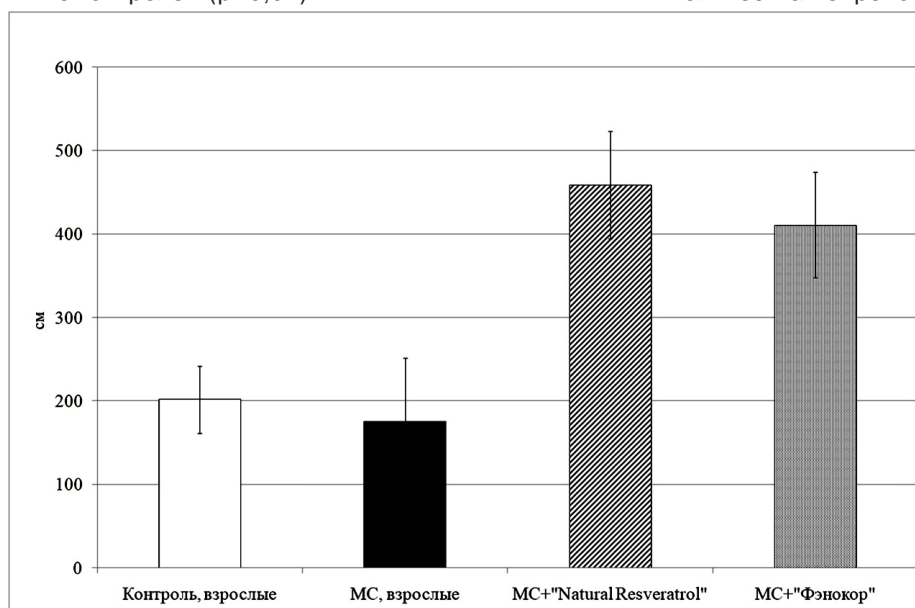


Рис. 1. Изменение трека (в см) взрослых крыс в тесте Барнса

Показаны значительные отличия в содержании мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у групп МС без коррекции и группы контроля. В первом случае имеет место значительное снижение показателей BDNF при развитии МС по сравнению с контролем – $p < 0,001$ (рис. 2) и статистически значимое повышение у экспериментальных групп, находящихся на фармакокоррекции «Natural Resveratrol» ($p = 0,02$), «Стильбенowym концентратом» и азилсартаном ($p = 0,004$). Зафиксированный результат свидетельствует о благоприятном влиянии препаратов на процессы нейропластичности в условиях гипергликемии и об их нейропротекторном действии.

Полученные данные подчеркивают важную роль определения BDNF для оценки степени нейродегенерации и свидетельствуют о позитивном воздействии применяемых препаратов на церебральную микроциркуляцию и нейропластичность в условиях моделирования МС.

При морфологическом исследовании выявлено уменьшение толщины коркового слоя полушарий в области височно-теменной коры в группе крыс старшей возрастной группы в группе с МС в сроке 16 недель без коррекции в сравнении с контрольной группой интактных животных ($p < 0,00001$) (рис. 3). Это указывает на морфологическую основу нейродегенеративных эффектов метаболических нарушений при МС. «Фэнкор» продемонстрировал нейропротекторный эффект ($p < 0,0001$) в данной группе животных. При сравнении результатов измерения толщины коры в группе крыс с МС на фоне приема ресвератрола («Natural Resveratrol») с группой крыс с моделью МС без коррекции статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0,66$).

В группе молодых животных также наблюдается уменьшение толщины коры головного мозга при развитии МС при $p < 0,001$ по сравнению с контролем. Прием «Стильбенowego концентрата» и азилсартана на 15-й и 19-й неделе моделирования МС статистически значимо препятствует уменьшению толщины полушарий в области височно-теменной коры.

Исследование плотности клеток в составе дорзальной части гиппокампа крыс с помощью подсчета количества нейронов на единицу площади среза показало изменения, схожие с влиянием на клетки коры полушарий. Так, выявлено уменьшение данного параметра при развитии МС при сравнении с контрольными значениями группы интактных крыс ($p < 0,0001$), что коррелирует с когнитивными нарушениями, показывая морфофункциональное единство нейрогенных изменений в организме при данной патологии. Наиболее значимые отличия в сторону улучшения морфофункциональных данных были получены в группе МС + «Стильбеновой концентрат» с 15-й недели фруктозой, что позволяет говорить об эффективности раннего применения полифенольных препаратов: плотность расположения клеток дорзального гиппо-

кампа оказалась больше значений даже в сравнении с контролем. Прием азилсартана, так же как и полифенольных препаратов, предотвращает повреждение гиппокампа ($p < 0,01$).

Интересные результаты получены при исследовании локализации в нейронах nNOS: наибольшее содержание nNOS выявлено в сером веществе, телах нейронов (ядро и цитоплазма) коры и подкорковых структур конечного мозга у животных с МС без коррекции (96,5 %). Из препаратов коррекции статистически значимое действие на содержание nNOS оказало только применение азилсартана: наблюдалось снижение синтеза оксида азота на 41,6 %.

Интересные результаты получены при исследовании локализации в нейронах nNOS: наибольшее содержание nNOS выявлено в сером веществе, телах нейронов (ядро и цитоплазма) коры и подкорковых структур конечного мозга у животных с МС без коррекции (96,5 %). Из препаратов коррекции статистически значимое действие на содержание nNOS оказало только применение азилсартана: наблюдалось снижение синтеза оксида азота на 41,6 %.

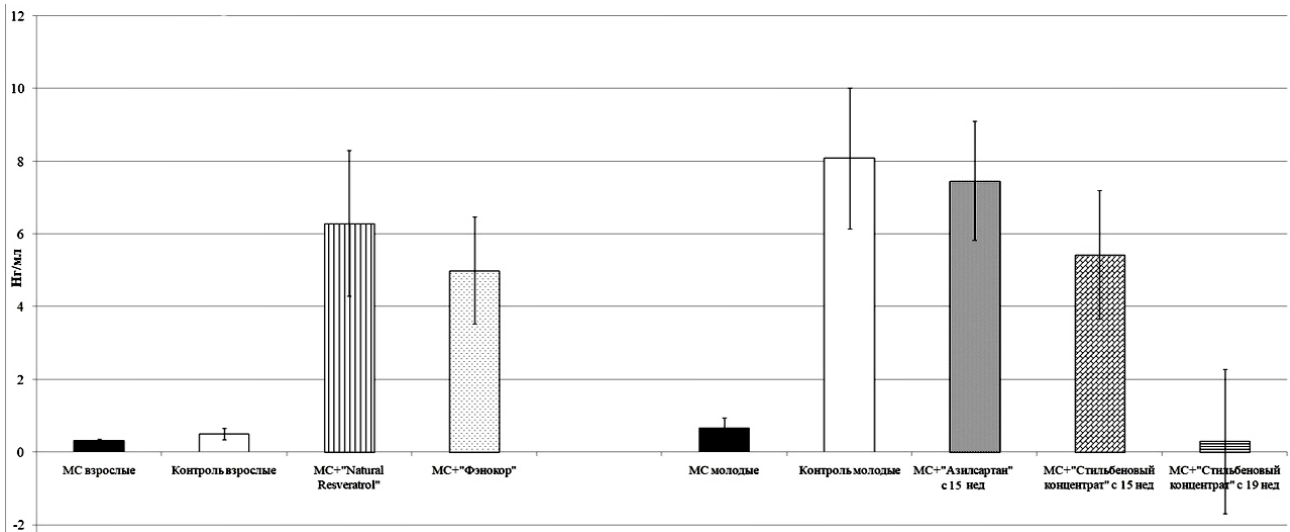


Рис. 2. Концентрация BDNF в ходе эксперимента у взрослых и молодых крыс

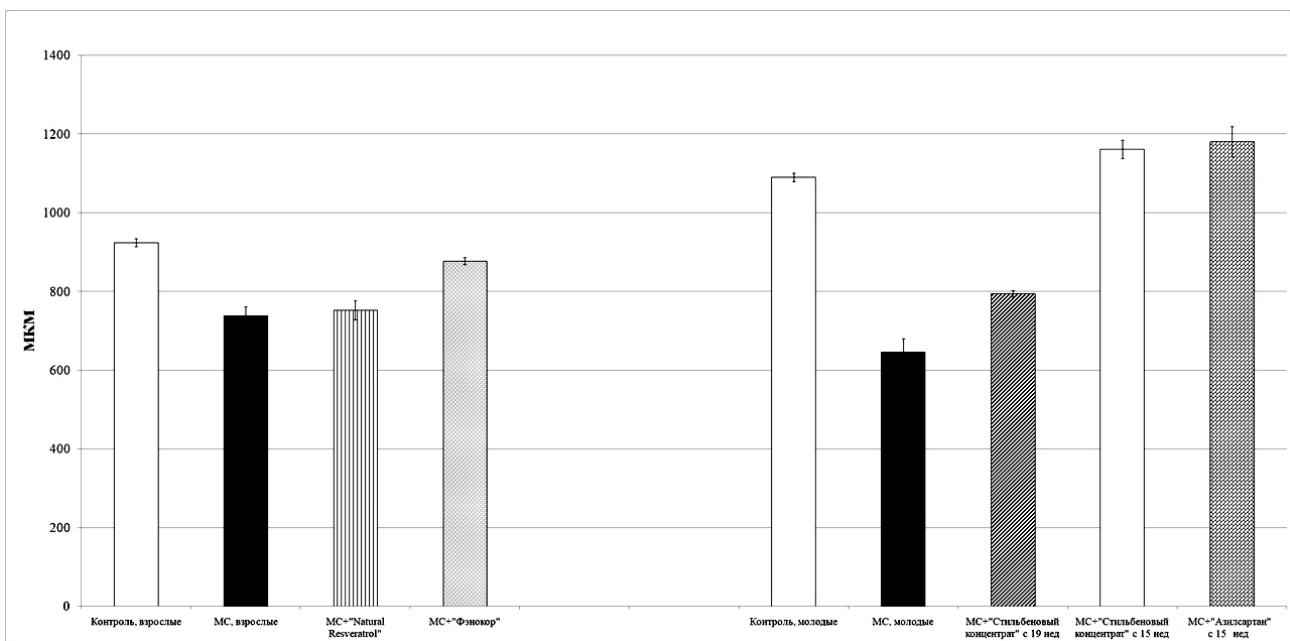


Рис. 3. Толщина височно-теменной коры (в мкм) взрослых и молодых крыс в ходе эксперимента

При анализе окраски в области дорзального гиппокампа обнаружено, что у контрольной группы имеется 75,9 % окрашенных нейронов, а нейроны группы MC без коррекции и группы MC с коррекцией окрашены на 100 %, что может свидетельствовать об активации окислительного фосфорилирования как механизма компенсации при MC, а также на фоне приема препаратов.

Заключение. Развитие экспериментального MC у животных ассоциировано с нарушениями на всех уровнях, инициированными дисметаболическими процессами. При этом на биохимическом уровне наблюдается нарушение углеводного и липидного видов обмена, что проявляется в виде роста уровня глюкозы, ОХС и ТГ, инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением. При экспериментальном MC неврологические расстройства проявляются ухудшением когнитивных функций, нарушением функций памяти, обучения и ориентировки животных в пространстве; на молекулярном уровне снижается вы-

работка мозгового нейротрофического фактора, что нарушает нормальное функционирование нейронов и синаптическую передачу, усугубляя когнитивный дефицит и замыкая порочный круг. Морфологически когнитивный и нейротрофический дефицит подтверждается уменьшением толщины коры височно-теменных долей головного мозга и уменьшением плотности гиппокампа, что указывает на вовлечение этих структур в патологический каскад как органов-мишеней при MC. Также MC сопровождается активацией реакции окислительного фосфорилирования и активацией нейрональной NO-синтазы в нейронах коры и гиппокампа головного мозга. Использование полифенольных препаратов, азилсартана предотвращает развитие патологии, нормализуя углеводный обмен, оказывая гипогликемическое, липидоснижающее и нейропротекторное действие на всех уровнях, улучшая когнитивные способности, память и обучение, что может использоваться в дальнейшем при подборе препаратов коррекции для лече-

ния и профилактики нейродегенеративных процессов при МС.

Финансирование: Исследование было частично поддержано Программой развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» в 2015–2024 гг.

Информированное согласие: Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, данным в Приказе Минздрава России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики

в Российской Федерации», этическим принципам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге в 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). Эксперимент одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол № 1 от 17.01.2018).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2016.
2. Balkau B., Charles M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16:442-443.
3. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Parise H., Sullivan L., Meigs J. B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066-3072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528>
4. Mazza A., Pessina A. C., Zamboni S., Casiglia E. Prognostic role of metabolic syndrome in the elderly is not greater than the sum of its components. *Aging Health*. 2010;6(2):217-228. <https://doi.org/10.2217/ahe.10.9>
5. Crichton G. E., Elias M. F., Buckley J. D., Murphy K. J., Bryan J. [et al.]. Metabolic syndrome, cognitive performance, and dementia. *Journal of Alzheimers Disease*. 2012;30(Suppl 2):S77-87. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111022>
6. Siervo M., Harrison S. L., Jagger C., Robinson L., Stephan B. C. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimers Disease*. 2014;41(1):151-161. <https://doi.org/10.3233/JAD-132279>
7. Craft S., Watson G. S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2004;3:169-178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00681-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00681-7)
8. Panza F., Frisardi V., Capurso C., Imbimbo B. P., Vendemiale G. [et al.]. Metabolic syndrome and cognitive impairment: Current epidemiology and possible underlying mechanisms. *Journal of Alzheimers Disease*. 2010;21:691-724. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091669>
9. Ishimoto T., Lanasa M. A., MyPhuong T. L., Garcia G. E. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2012;109(11):4320-4325. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119908109>
10. Krikun G., Trezza J., Shaw J., Rahman M., Guller S. Lipopolysaccharide appears to activate human endometrial endothelial cells through TLR-4-dependent and TLR-4-independent mechanisms. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012;68:233-237. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01164.x>
11. Motamedi S., Karimi I., Jafari F. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone. *Metabolic Brain Disease*. 2017;32:651. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-9997-0>
12. Frisardi V., Imbimbo B. P. Metabolic-cognitive syndrome: Metabolic approach for the management of Alzheimer's disease risk. *Journal of Alzheimers Disease*. 2012;30(S1):S1-S4. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.007>
13. Bredt D. S., Glatt C., Hwang P. M. Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron*. 1991;7:615-620. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90374-9](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90374-9)
14. Zahedi As. S., Ghasemi A., Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2008;41:1342-1347. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.08.076>
15. Vincent S. R. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*. 1994;42:129-131. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90023-X)
16. Park J. H., Kho M. C., Kim H. Y., Ahn Y. M., Lee Y. J. Blackcurrant Suppresses Metabolic Syndrome Induced by High-Fructose Diet in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;385976. <https://doi.org/10.1155/2015/385976>

Сведения об авторах:

Кучеренко Александр Сергеевич, лаборант кафедры судебной медицины, студент; тел.: 89780680177; e-mail: aleksandr-kucherenko@bk.ru

Петренко Виталина Игоревна, лаборант-исследователь, студент; тел.: 897806617-92; e-mail: petrenko-vitalina@mail.ru

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии; тел.: 83652554940; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Фомочкина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, профессор; тел.: 89787316780; e-mail: fomochkina_i@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Сорокина Лея Евгеньевна, студент; тел.: 89782094673; e-mail: leya.sorokina@mail.ru

Ткач Владислав Владиславович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии; тел.: 89787602069; e-mail: veber281@gmail.com

Огай Юрий Алексеевич, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных продуктов переработки винограда; тел.: 83654322248; e-mail: enoant@yandex.ru

Шрамко Юлианна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии; тел.: 89785065601; e-mail: ageevaeliz@rambler.ru