

УДК 616-008.9:616.13-008.1+615.22+615.322

Коррекция эндотелиальной дисфункции при экспериментальном метаболическом синдроме статинами и полифенольными концентратами

Заурова М.Б., Макалиш Т.П., Коврижных Е.В., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых патогенетических факторов, которые развиваются и прогрессируют на фоне метаболического синдрома. Из-за глобальной тенденции к росту метаболического синдрома и его осложнений, поиск и разработка эффективных методов коррекции, направленных на основные патогенетические звенья, остаются актуальными по сей день.

Цель. Доказать возможность использования статинов и полифенольных концентратов в качестве эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальном метаболическом синдроме.

Методы. Исследование было выполнено на 90 белых крысах-самцах Вистар, массой 150–200 г. Животные опытной группы ($n = 80$) в течение 24 недель получали твердый корм с добавлением 60% раствора фруктозы (моделирование метаболического синдрома – МС), а животные контрольной группы ($n = 10$) содержались на стандартной диете со свободным доступом к пище и воде. С 14-й недели эксперимента в рацион одной из подгрупп опытной группы ($n = 25$) был добавлен препарат розувастатин, в рацион другой экспериментальной подгруппы ($n = 25$) – концентрат полифенолов лозы винограда, оставшиеся животные ($n = 30$) с МС не подвергались его пищевой коррекции. Формирование МС оценивали путём измерения обхвата туловища, массы тела, уровня гликемии. Эндотелиальную дисфункцию оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) путём сравнения таких показателей, как содержание в венозной крови синтазы оксида азота и непосредственно оксида азота (eNOS и NO), эндотелина-1 (ET-1), сосудистого фактора роста (VEGF-A), уровень системного воспаления отражал С-реактивный белок (СРБ) и адипонектин.

Результаты. В ходе эксперимента у животных развитие МС сопровождалось достоверным снижением концентраций VEGF-A на 72%, NO на 71 %, eNOS на 10 % и адипонектина на 21% ($p = 0,001$), также отмечался рост уровня ET-1 на 430 % и СРБ на 7,8 % ($p = 0,001$). Коррекция полифенолами нормализует концентрацию eNOS на 29% и NO на 35% ($p = 0,002$). Использование розувастатина привело к увеличению eNOS по сравнению с группой МС лишь на 23%, и NO на 12%. Применение полифенолов продемонстрировало двухкратное ($p = 0,008$) снижение ET-1, а применение розувастатина блокировало рост до значений контроля ($p = 0,009$). Применяемые способы коррекции незначительно повлияли на прирост VEGF-A, так полифенолы увеличили его концентрацию на 20% ($p = 0,08$), а розувастатин никак не повлиял на его нормализацию ($p = 0,002$). Данное вмешательство также оказало влияние на маркеры воспаления: снижение СРБ на 15% и повышение адипонектина на 68% относительно значений у особей с МС.

Заключение. Использованные способы пищевой коррекции МС подтвердили плейотропные эффекты статинов и полифенолов, среди которых ключевую роль занимают противовоспалительный и ангиопротекторный эффекты. В исследовании отмечена более выраженная корригирующая роль полифенолов на маркеры воспаления и NO по сравнению с статинами. Поэтому дальнейшие исследования позволят оценить результативность комбинированной терапии полифенолами и гиполипидемическими препаратами из группы статинов для усиления эффективности при коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; метаболический синдром; специфические маркеры; статины; полифенолы

Для цитирования: Заурова М.Б., Макалиш Т.П., Коврижных Е.В., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при экспериментальном метаболическом синдроме статинами и полифенольными концентратами. Патогенез. 2026; 24(1): 55–63

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.55-63

Для корреспонденции: Заурова Мариам Борисовна, e-mail: zaurova.mariam@bk.ru

Финансирование. Эксперимент выполнен при финансовой поддержке ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» в рамках проекта МОЛ/2024/4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.12.2025.

Correction of endothelial dysfunction in experimental metabolic syndrome with statins and polyphenol concentrates

Zaurova M.B., Makalish T.P., Kovrizhnykh E.V., Fomochkina I.I., Kubyskhin A.V.

Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University
Lenina Boulevard 5/7, Simferopol 295051, Russian Federation

Endothelial dysfunction is one of the key pathogenetic factors that develop and progress in the context of metabolic syndrome. Due to the global prevalence of metabolic syndrome and its consequences, the search for and development of correction methods targeting the main pathogenetic links continues today.

Objective. To demonstrate the feasibility of using statins and polyphenol concentrates as effective treatments for endothelial dysfunction in experimental metabolic syndrome.

Methods. The study was conducted on 90 male Wistar albino rats weighing 150–200 g. Animals in the experimental group ($n = 80$) were fed solid food supplemented with a 60% fructose solution (modeling metabolic syndrome – MS) for 24 weeks, while animals in the control group ($n = 10$) were kept on a standard diet with free access to food and water. Starting from the 14th week of the experiment, rosuvastatin was added to the diet of one of the experimental group subgroups ($n = 25$), a concentrate of grapevine polyphenols was added to the diet of the other experimental subgroup ($n = 25$), and the remaining animals ($n = 30$) with MS did not undergo dietary correction. The development of MS was assessed by measuring body circumference, body weight, and glycemia levels. Endothelial dysfunction was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by comparing such parameters as the content of nitric oxide synthase and nitric oxide itself (eNOS and NO), endothelin-1 (ET-1), vascular growth factor (VEGF-A) in venous blood, and the level of systemic inflammation was reflected by C-reactive protein (CRP) and adiponectin.

Results. In the course of the experiment in animals, the development of MS was accompanied by a reliable decrease in the concentrations of VEGF-A by 72%, NO by 71%, eNOS by 10% and adiponectin by 21% ($p = 0.001$), as well as an increase in the level of ET-1 by 430% and CRP by 7.8% ($p = 0.001$). Correction with polyphenols normalizes the concentration of eNOS by 29% and NO by 35% ($p = 0.002$). The use of rosuvastatin led to an increase in eNOS compared to the MS group by only 23%, and NO by 12%. The use of polyphenols demonstrated a twofold ($p = 0.008$) decrease in ET-1, and the use of rosuvastatin blocked the growth to control values ($p = 0.009$). The applied correction methods had a minor impact on the increase in VEGF-A, with polyphenols increasing its concentration by 20% ($p = 0.08$), while rosuvastatin had no effect on its normalization ($p = 0.002$). This intervention also affected inflammatory markers: a 15% decrease in CRP and a 68% increase in adiponectin, relative to values in individuals with MS.

Conclusion. The methods used for nutritional correction of MS confirmed the pleiotropic effects of statins and polyphenols, among which the anti-inflammatory and angioprotective effects play a key role. Therefore, a more pronounced corrective role of polyphenols in nitric oxide markers was noted compared to statins. Therefore, further studies will evaluate the effectiveness of combination therapy with polyphenols and lipid-lowering drugs from the statin group to enhance the effectiveness of correcting metabolic changes.

Key words: endothelial dysfunction; metabolic syndrome; specific markers; statins; polyphenols

For citation: Zaurova M.B., Makalish T.P., Kovrizhnykh E.V., Fomochkina I.I. Kubyskhin A.V. [Correction of endothelial dysfunction in experimental metabolic syndrome with statins and polyphenol concentrates]. *PatogeneZ [Pathogenesis]*. 2026; 24(1): 2026; 24(1): 55–63 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.55-63

For correspondence: Zaurova Mariam Borisovna, e-mail: zaurova.mariam@bk.ru

Funding. The research was carried out with the financial support of the V.I. Vernadsky CFU within the framework of the project MOL/2024/4.

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

Received: 09.12.2025.

Введение

Одним из ключевых патогенетических факторов, которые сопровождают развитие и прогрессирование метаболического синдрома (МС) является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в нарушении синтеза и экспрессии вазоактивных молекул [1]. При МС наблюдается увеличение продукции сосудосуживающих агентов, в частности эндотелина-1 (ET-1), при одновременном уменьшении сосудорасширяющих – синтазы оксида азота и непосредственно оксида азота (eNOS и NO); также претерпевает изменения концентрация эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Эндотелиальная дисфункция также сопровождается разви-

тием низкоинтенсивного воспаления, что проявляется изменением уровней адипонектина и С-реактивного белка (СРБ).

Распространённость и стойкая тенденция к росту частоты встречаемости МС обуславливают необходимость своевременной и результативной фармакотерапии, в связи с чем поиск новых методов коррекции основных патогенетических звеньев МС представляет актуальную проблему для здравоохранения. С течением времени препараты группы статинов, ингибирующие 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, показали свою эффективность в коррекции дислипидемического компонента МС. Также в последние годы внимание исследователей обращено на полифенольные соединения – потенциальные лекарственные

средства из растительного сырья, применение которых приводит к положительной динамике изменения всех компонентов данного симптомокомплекса [2–4]. Однако, несмотря на наличие большого количества плейотропных эффектов со стороны статинов и полифенольных концентратов, в литературных источниках малочисленна достоверная информация об их влиянии на маркеры сосудистого повреждения при метаболических нарушениях.

Таким образом, цель нашего исследования – доказать возможность использования статинов и полифенольных концентратов в качестве эффективной коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальном метаболическом синдроме.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 90 белых крысах-самцах Вистар возрастом 2–2,5 месяца, масса тела которых на момент начала проведения эксперимента составляла 150–200 г. Животные были получены из ФИБХ РАН «Питомник лабораторных животных» (г. Пущино). Животных содержали в стандартных условиях вивария ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», по 10 особей в клетке, со свободным доступом к воде и пище. Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с международными нормами и законодательством Российской Федерации по работе с экспериментальными животными и одобрены локальным комитетом по этике (№7 от 25.06.2024 г.) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Моделирование МС осуществляли на 80 крысах на протяжении 24 недель путём кормления твёрдым кормом с добавлением 60% раствора фруктозы (ФМК) [5], 10 животных контрольной группы находились на стандартном питании (группа контроля – К). Доступ к еде и питьевой режим у животных опытной и контрольной групп был *ad libitum*. В ходе эксперимента в опытной группе было сформировано 3 подгруппы:

- 1) метаболический синдром без коррекции (МС) – ФМК в течение 24 нед. ($n = 30$);
- 2) метаболический синдром с коррекцией гиполлипидемическим препаратом из группы статинов (МС-С) – розувастатином (АО «АЛСИ Фарма», Россия): начиная с 14-й недели исследования животные получали препарат в форме водного раствора в суточной дозе 0,5 мг розувастатина на каждую крысу ($n = 25$).
- 3) метаболический синдром с коррекцией концентратом полифенолов (МС-П) лозы винограда безалкогольным пищевым (БКЛВ) (ФГБУН «ВНИИ-ВиВ «Магарач» РАН, Россия), который вводили ежедневно, начиная с 14-й недели эксперимента, в объёме 0,5 мл на крысу ($n = 25$).

Развитие МС контролировали на протяжении 24 недель с помощью измерения уровня гликемии (усл.ед.), массы тела (г) и обхвата туловища (см). Данные измерения проводились каждые 4 недели, начиная с 0-й недели и заканчи-

вая 24-й недель. По завершению исследования, животных вводили в ингаляционный наркоз с использованием изофлурана (PIRAMAL ENTERPRICES, Индия) методом открытой капли и контролировали глубину наркоза визуально, после чего осуществляли забор венозной крови в объёме 4 мл путем терминальной пункции левого желудочка сердца. Эвтаназию животных осуществляли путем декаптации под воздействием увеличенной дозы ингаляционного наркоза изофлураном.

Эндотелиальную дисфункцию определяли с помощью оценки таких показателей, как eNOS и NO, ET-1, VEGF-A, СРБ и адипонектина методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови крыс контрольной и опытных групп с использованием тест-систем компании Wuhan Fine Biotech (Китай). Исследование проводили в лаборатории инжинирингового центра «Генетические и клеточные технологии» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0. Методом Шапиро-Уилка определили, что распределение значений в подавляющем большинстве отличается от нормального. Для выявления отличий между группами в одинаковый срок исследования применяли метод Краскела-Уоллиса. Для выявления отличий внутри группы в разные сроки исследования использовали непараметрический критерий Фридмана для связанных выборок. Методами описательной статистики вычисляли медиану, а также первый и третий квартили. Данные по тексту представлены в виде Ме (Q1; Q3). Различия между группами определяли методом попарных сравнений с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Во избежание ошибки первого рода применили поправку Бонферрони, при которой использовалось шесть сравнений по формуле $p = 0,05/0,5N(N-1)$, где N – число исследуемых групп. Значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Формирование МС проявлялось изменениями показателей массы тела, общей гликемии и обхвата туловища. На начало эксперимента масса животных составляла в среднем $218,1 \pm 16,1$ г. На протяжении всего периода наблюдений масса тела животных контрольной группы увеличилась незначительно (рис. 1). К 12 неделе эксперимента в группах с моделированием МС прирост массы тела составил в среднем 32,5%, что статистически достоверно отличалось от массы животных контрольной группы в этот же срок. Применение розувастатина с 14-ой по 24-ю неделю продемонстрировало снижение массы тела на 28% по сравнению с группой без коррекции в этот же срок. Полифенолы в данном случае уменьшили прирост на 26,5%. Таким образом, после начала применения средств коррекции прирост массы тела в экспериментальных группах замедлился, и к 24-й неделе исследования статистически отличался от веса животных в группе без коррекции.

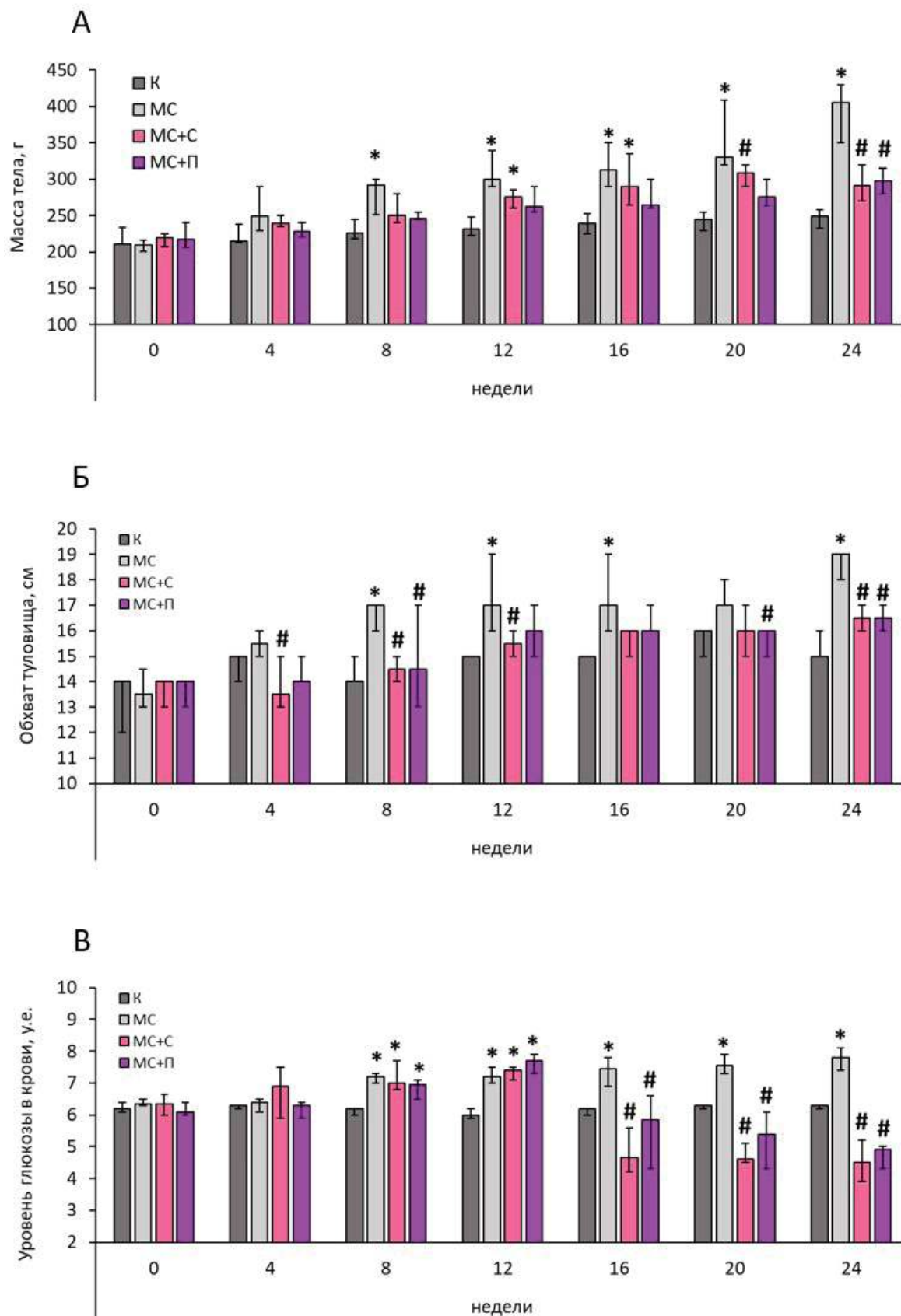


Рис. 1. Графики изменения массы тела (А), обхвата туловища (Б) и уровня гликемии (В) в группах животных. Обозначения: К – контрольная группа, MC – метаболический синдром без коррекции, MC+C – метаболический синдром с коррекцией розувастатином, MC+П – метаболический синдром с коррекцией концентратом полифенолов виноградной лозы. Статистическая значимость отличий: * – от группы контроля, # – от группы MC без коррекции.

Аналогичную динамику имел обхват туловища животных. На момент начала эксперимента он составил $13,6 \pm 1$ см. Прирост объёма был незначительным в контрольной группе, а при моделировании МС составил в среднем 17,6%. И розувастатин, и полифенолы приводили к сопоставимому снижению темпов прироста массы, составляющему 13%, что было статистически не значимо.

Средний уровень глюкозы в крови животных на момент начала исследования составил $6,3 \pm 0,3$ усл.ед., что соответствует норме. При моделировании МС к 12-й неделе уровень глюкозы в крови вырос до $7,4 \pm 0,5$, что отличалось от контрольной группы на 20% ($p = 0,040$), а при достижении 24 недель – на 23,8%. При коррекции МС выявилось плавное стабильное снижение уровня глюкозы, даже несколько ниже нормы, что носило статистически значимый характер.

Проведенное исследование также продемонстрировало изменение уровней общих воспалительных и специфических маркеров эндотелиальной дисфункции, которая развивается на фоне экспериментального МС. Так, концентрация СРБ на 24-й неделе значимо превышала показатели контроля на 7,8% что было статистически незначимо (рис. 2). После применения розувастатина его уровень снизился на 10,5%, при коррекции полифенолами на 15,1% соответственно, по сравнению с опытной группой без коррекции в этот же срок, что также оказалось статистически незначимо.

Однако наблюдалось значимое снижение концентрации адипонектина. В группе с метаболическим синдромом

этот показатель был ниже контрольных значений на 21% ($p \leq 0,001$). Существенно отличались результаты при использовании коррекции. Так, применение полифенолов повысило концентрацию адипонектина на 67,6% ($p \leq 0,001$), в то время как применение розувастатина повысило показатель на 48,1% ($p \leq 0,001$).

Уровень eNOS в крови животных с метаболическим синдромом снижался на 10% по сравнению с контрольными показателями, что было статистически незначимо, тогда как уровень NO снижался на 71% ($p \leq 0,001$). Коррекция полифенолами повышала концентрацию eNOS на 29,2% и NO – на 35,1%, и достигнутые показатели даже несколько превышали контрольные значения ($p = 0,002$). Обращает на себя внимание тот факт, что применение полифенолов более выражено нормализовало уровень NO, чем применение статинов. При применении розувастатина увеличение концентрации eNOS по сравнению с группой МС было лишь на 23% и оксида азота на 12%.

Стоит отметить, что наибольшую вариабельность продемонстрировал уровень ET-1 в периферической крови. В проведенном исследовании его уровень достоверно увеличился в 6 раз при моделировании метаболического синдрома по сравнению с контрольной группой. В группах с коррекцией уровень ET-1 также существенно различался между собой. Так, применение розувастатина снизило показатель до значений контроля ($p = 0,009$), а коррекция полифенолами давала лишь двухкратное ($p = 0,008$) сни-

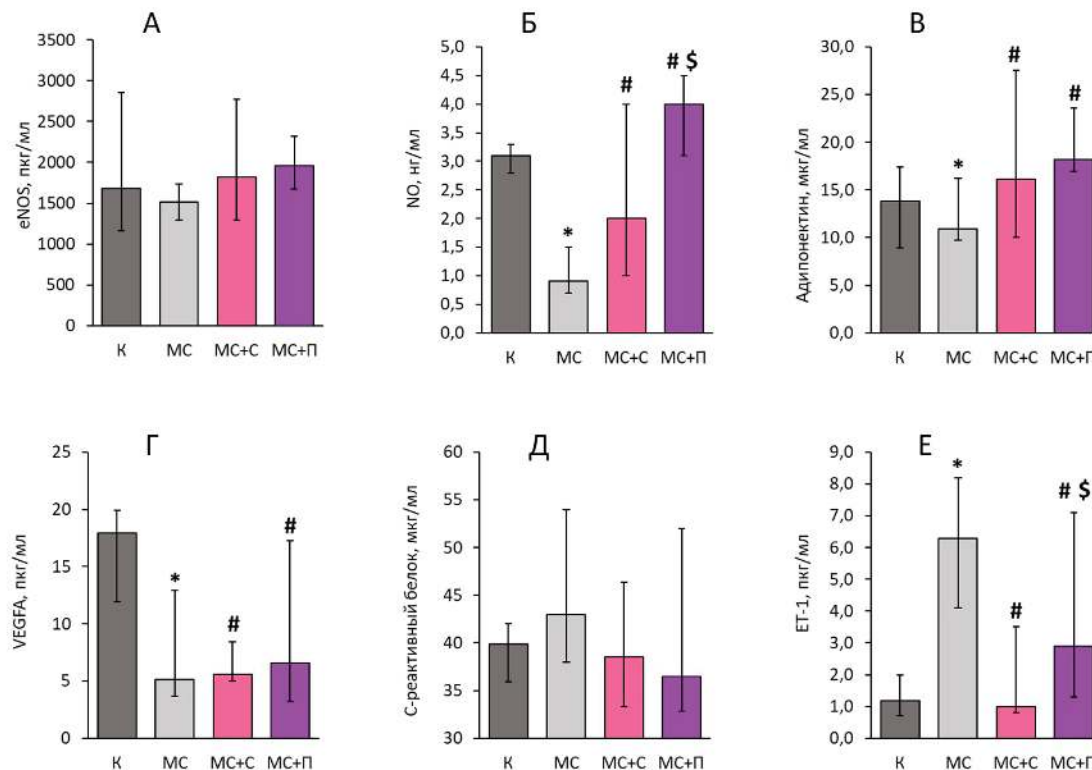


Рис. 2. Содержание вазопротективных (А, Б, В) и дисфункциональных (Г, Д, Е) маркеров крови через 24 недели формирования МС. Обозначения: К – контрольная группа, МС – метаболический синдром без коррекции, МС+С – метаболический синдром с коррекцией розувастатином, МС+П – метаболический синдром с коррекцией концентратом полифенолов виноградной лозы. Статистическая значимость отличий: * – от группы контроля, # – от группы МС без коррекции, \\$ – различия между группами МС+С и МС+П.

жение показателя. Эти значения также достоверно отличались от группы с моделью МС без коррекции.

При моделировании метаболического синдрома нами было выявлено снижение VEGF-A на 72% ($p = 0,010$) по сравнению с контрольными значениями. Однако применяемые способы коррекции незначительно повлияли на его прирост: полифенолы увеличили его концентрацию на 20% ($p = 0,080$), а розувастатин никак не повлиял на его нормализацию.

Обсуждение

Известно, что одними из главных патогенетических механизмов, сопровождающих развитие и прогрессирование МС, являются системное воспаление и эндотелиальная дисфункция. В нашем исследовании уровень СРБ значимо не менялся, однако по литературным данным известно, что уровень СРБ в плазме крови обычно повышается, что указывает на низкоинтенсивное воспаление, которое наблюдается при ожирении [6]. При применении же полифенолов [2], ресвератрола [7, 8] и статинов [9, 10] в клинических исследованиях описана нормализация данного показателя.

В отличие от большинства гормонов адипоцитов, уровень противовоспалительного цитокина адипонектина снижается при ожирении и повышается в ответ на снижение массы тела. В недавно проведенном исследовании было показано, что мыши с дефицитом адипонектина проявляют тяжёлую резистентность к инсулину, вызванную диетой, и более выраженное утолщение неоинтимы после повреждения сосудов [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что адипонектин обладает противовоспалительными свойствами и действует как эндогенный модулятор заболеваний, связанных с ожирением. Кроме того, введение адипонектина мышам, страдающим ожирением или диабетом, приводит к снижению массы тела, а также повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень глюкозы в плазме [8]. В проведенном нами исследовании обнаружено снижение уровня адипонектина в плазме крови у крыс с МС. Применение статинов и полифенолов продемонстрировало положительную динамику изменения концентрации адипонектина, при этом эффект полифенолов был более выраженным. Скорее всего это может быть связано с более выраженной противовоспалительной реакцией на применение полифенолов и опосредованным действием на процессы ингибирования липогенеза, что в свою очередь проявляется снижением массы тела и увеличением уровня адипонектина. Применение розувастатина также приводит к повышению концентрации адипонектина, что подтверждает данные метаанализа о значительном повышении уровня адипонектина, независимо от дозы как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [11, 12].

Эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется дисбалансом между вазоактивными компонентами, сопровождается изменением концентрации секретируемых маркеров. Одним из таких показателей является eNOS и непосредственно NO, которые регулируют вазодилатацию. В проведенном нами исследовании при моделиро-

вании МС наблюдалось только снижение концентрации NO. Коррекция полифенолами привела к восстановлению уровня данного маркера и нормализации его уровня в крови опытных групп животных. Это может быть связано с прямым ангиопротекторным свойством полифенолов, а также с антиоксидантным воздействием, при котором они ингибируют действие свободных радикалов на эндотелий сосудов. В ранее проведенных исследованиях показано, что применение полифенолов резко повышает ферментативную активность eNOS, усиливает экспрессию mPDK и белка eNOS [13]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что применение ресвератрола индуцирует образование и снижает разобщение эндотелиальной NO-синтазы, в связи с чем ресвератрол может быть полезен для улучшения состояния сосудов у пациентов с артериальной гипертензией [14]. В другом исследовании после однократного приёма полифенолов были выявлены значительные эффекты, проявляющиеся увеличением значений NO [15]. В свою очередь применение розувастатина привело к увеличению уровня вазодилататоров, однако в меньшем процентном соотношении, чем при использовании полифенолов, что также может быть связано с повышением общей экспрессии белка eNOS и увеличением концентрации NO [16].

Дисбаланс между вазоактивными компонентами эндотелия при его дисфункции также характеризуется повышением уровня вазоконстрикторов. В нашем исследовании при развитии МС было зарегистрировано повышение концентрации ET-1. Применяемые способы коррекции снизили данный показатель по сравнению с группой без фармакотерапии. Влияние полифенолов продемонстрировало положительный эффект, однако в меньшей степени, чем розувастатин. Высокая эффективность со стороны статинов может быть связана с прямым влиянием на регенерацию сосудистой стенки и увеличением количества предшественников эндотелиальных клеток, что отражается в нормализации баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами. В частности, ряд исследований свидетельствует об ингибирующем влиянии полифенолов на секрецию ET-1, вызванную ангиотензином II, причем их эффективность в низкой концентрации достоверно была выше, чем в высокой [17]. Также сообщалось, что однократное применение полифенольных концентратов достоверно снижало уровень ET-1 ($p < 0,05$), на фоне повышения содержания NO [15]. Проведенный метаанализ показал, что терапия статинами значительно снижает концентрацию ET-1 в крови независимо от продолжительности лечения или дозы [18, 19].

Развивающийся МС также может способствовать нарушению регенераторных свойств эндотелия, что и показало наше исследование. Уровень VEGF-A снижался в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля. Применяемые способы коррекции не оказали существенного влияния на его восстановление. Данные других исследований также демонстрируют различие эффективности применения полифенолов и статинов. Например, в клиническом

рандомизированном исследовании показано, что применение полифенолов снижало экспрессию VEGF по сравнению с группой, принимавшей плацебо (контроль) [20], в то время как в другом проспективном исследовании отмечено увеличение концентрации VEGF при применении статинов [16].

Заключение

Таким образом, проведенные эксперименты по моделированию метаболического синдрома позволили установить, что развитие метаболического синдрома сопровождается изменением маркеров эндотелиальной дисфункции. В ис-

следовании было зарегистрировано снижение уровней оксида азота, эндотелиального фактора роста VEGF-A и адипонектина, при одновременном увеличении содержания эндотелина-1. Коррекция полифенолами и гиполипидемическими препаратами из группы статинов продемонстрировала восстановление уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, в некоторых случаях до контрольных значений. Отмечено, что полифенолы оказывают более выраженное корригирующее влияние на маркеры воспаления и уровень оксида азота по сравнению со статинами. Это указывает на потенциальную эффективность их совместного применения со статинами для коррекции метаболических нарушений.

Список литературы

1. Das D., Shruthi N.R., Banerjee A., Jothamani G., Duttaroy A.K., Pathak S. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Nutrition*. 2023; 10: 1221438. DOI: 10.3389/fnut.2023.1221438
2. Capomolla A.S., Janda E., Paone S., Parafati M., Sawicki T., Mollace R., Ragusa S., Mollace V. Atherogenic Index Reduction and Weight Loss in Metabolic Syndrome Patients Treated with A Novel Pectin-Enriched Formulation of Bergamot Polyphenols. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1271. DOI: 10.3390/nu11061271
3. Kubyshev A.V., Ogai Yu., Fomochkina I., Chernousova I., Zaitsev G., Shramko Yu.I. Polyphenols of red grape wines and alcohol-free food concentrates in rehabilitation technologies. *Polyphenols*. 2018; 5: 99-120. DOI: 10.5772/intechopen.76655
4. Кубышкин А.В., Авидзба А.М., Фомочкина И.И., Огай Ю.А., Ханферьян Р.А., Шрамко Ю.И., Маркосов В.А., Гутучкина Т.И., Агеева Н.М., Зайцев Г.П., Черноусова И.В. Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте. *Вопросы питания*. 2017; 86(1): 100-107.
5. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю., Сакута Г.А., Кудрявцев В.Н. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений. *Медицинский академический журнал*. 2011; 11(3): 23-27. DOI: 10.17816/MAJ11323-27
6. Terra X., Pallarés V., Ardèvol A., Bladé C., Fernández-Larrea J., Pujadas G., Salvadó J., Arola L., Blay M. Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats. *J. Nutr. Biochem*. 2011; 22(4): 380-387. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.006
7. Mahjabeena W., Khan D.A., Mirza Sh.A. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement. Ther. Med*. 2022; 66: 102819. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102819
8. Mao T., Zhang Y., Kaushik R., Mohan M.S. Effects of polyphenols on gut microbiota and inflammatory markers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2025; 65(29): 6158-6175. DOI: 10.1080/10408398.2024.2436644
9. Alikiaii B., Heidari Z., Bagherniya M., Askari G., Sathyapalan T., Sahebkar A. The Effect of Statins on C-Reactive Protein in Stroke Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Mediators Inflamm*. 2021; 2021: 7104934. DOI: 10.1155/2021/7104934
10. Premnath S.M., Nanda S.K., Ray L., Arokiaraj M.C. Effect of Statins on the Inflammatory Markers in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Lab. Physicians*. 2023; 15(4): 498-502. DOI: 10.1055/s-0043-1768167
11. Kaya H.K., Demirtas B. The effect of hydrophilic statins on adiponectin, leptin, visfatin, and vaspin levels in streptozocin-induced diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2025; 398(4): 3977-3984. DOI: 10.1007/s00210-024-03517-6
12. Hori E., Kikuchi Ch., Imaeda K., Okayama N. Effect of Statins on Glycemic Status and Plasma Adiponectin Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia. *Yakugaku zasshi journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2019; 139(5): 807-815. DOI: 10.1248/yakushi.18-00218
13. Mirhadi E., Roufogalis B.D., Banach M., Barati M., Sahebkar A. Resveratrol: Mechanistic and therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol. Res*. 2021; 163: 105287. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105287
14. Shafiei E., Rezaei M., Mahmoodi M., Amini A., Hajian N., Sanjideh Z. et al. Preliminary, randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over study with resveratrol in hypertensive patients. *Scientific Reports*. 2025; 15(1): 31297. DOI: 10.1038/s41598-025-17305-6
15. Chew B., Mathison B., Kimble L., McKay D., Kaspar K., Khoo Ch. et al. Chronic consumption of a low calorie, high polyphenol cranberry beverage attenuates inflammation and improves glucoregulation and HDL cholesterol in healthy overweight humans: a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr*. 2019; 58(3): 1223-1235. DOI: 10.1007/s00394-018-1643-z
16. Lin L.Y., Huang Ch.Ch., Chen J.Sh., Wu T.Ch., Leu H.B., Huang P.H. et al. Effects of pitavastatin versus atorvastatin on the peripheral endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor in high-risk patients: a pilot prospective, double-blind, randomized study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2014; 13(13): 111. DOI: 10.1186/s12933-014-0111-1
17. Li M., Ma G., Han L., Li J. Regulating effect of tea polyphenols on endothelin, intracellular calcium concentration, and mitochondrial membrane potential in vascular endothelial cells injured by Angiotensin II. *Ann. Vasc. Surg*. 2014; 28(4): 1016-1022. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.003
18. Sahebkar A., Kotani K., Serban C., Ursioniu S., Mikhailidis D.P., Jones S.R. et al. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015; 241(2): 433-442. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022
19. Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшкова А.Ю., Гаврилова Н.Ю., Метельская В.А. Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4(11): 34-39.

20. Bahramrezaie M., Amidi F., Aleyasin A., Saremi A.T., Aghahoseini M., Brenjian S. et al. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters

of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(8): 1701–1712. DOI: 10.1007/s10815-019-01461-6

References

1. Das D., Shruthi N.R., Banerjee A., Jothimani G., Duttaroy A.K., Pathak S. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Nutrition.* 2023; 10: 1221438. DOI: 10.3389/fnut.2023.1221438
2. Capomolla A.S., Janda E., Paone S., Parafati M., Sawicki T., Mollace R., Ragusa S., Mollace V. Atherogenic Index Reduction and Weight Loss in Metabolic Syndrome Patients Treated with A Novel Pectin-Enriched Formulation of Bergamot Polyphenols. *Nutrients.* 2019; 11(6): 1271. DOI: 10.3390/nu11061271
3. Kubyshekin A.V., Ogai Yu., Fomochkina I., Chernousova I., Zaitcev G., Shramko Yu.I. Polyphenols of red grape wines and alcohol-free food concentrates in rehabilitation technologies. *Polyphenols.* 2018; 5: 99-120. DOI: 10.5772/intechopen.76655
4. Kubyshekin A.V., Avidzba A.M., Fomochkina I.I., Ogai Yu.A., Xanfer`yan R.A., Shramko Yu.I., Markosov V.A., Guguchkina T.I., Ageeva N.M., Zaitcev G.P., Chernousova I.V. [Efficiency of polyphenol-rich grape products for the prevention of metabolic disorders in the experiment] *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2017; 86(1): 100–107. (in Russian)
5. Reshetnyak M.V., Hirmanov V.N., Zybina N.N., Frolova M.Yu., Sakuta G.A., Kudryavcev V.N. [A model of metabolic syndrome induced by fructose feeding: pathogenetic relationships between metabolic disorders]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal [Medical Academic Journal]*. 2011; 11(3): 23–27. DOI: 10.17816/MAJ11323-27 (in Russian)
6. Terra X., Pallarés V., Ardévol A., Bladé C., Fernández-Larrea J., Pujadas G., Salvadó J., Arola L., Blay M. Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats. *J. Nutr. Biochem.* 2011; 22(4): 380–387. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.006
7. Mahjabeena W., Khan D.A., Mirza Sh.A. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 2022; 66: 102819. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102819
8. Mao T., Zhang Y., Kaushik R., Mohan M.S. Effects of polyphenols on gut microbiota and inflammatory markers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2025; 65(29): 6158–6175. DOI: 10.1080/10408398.2024.2436644
9. Alikiaii B., Heidari Z., Bagherniya M., Askari G., Sathyapalan T., Sahebkar A. The Effect of Statins on C-Reactive Protein in Stroke Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021: 7104934. DOI: 10.1155/2021/7104934
10. Premnath S.M., Nanda S.K., Ray L., Arokiaraj M.C. Effect of Statins on the Inflammatory Markers in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Lab. Physicians.* 2023; 15(4): 498–502. DOI: 10.1055/s-0043-1768167
11. Kaya H.K., Demirtas B. The effect of hydrophilic statins on adiponectin, leptin, visfatin, and vaspin levels in streptozocin-induced diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2025; 398(4): 3977–3984. DOI: 10.1007/s00210-024-03517-6
12. Hori E., Kikuchi Ch., Imaeda K., Okayama N. Effect of Statins on Glycemic Status and Plasma Adiponectin Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia. *Yakugaku zasshi journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 2019; 139(5): 807–815. DOI: 10.1248/yakushi.18-00218
13. Mirhadi E., Roufogalis B.D., Banach M., Barati M., Sahebkar A. Resveratrol: Mechanistic and therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol. Res.* 2021; 163: 105287. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105287
14. Shafiei E., Rezaei M., Mahmoodi M., Amini A., Hajian N., Sanjideh Z. et al. Preliminary, randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over study with resveratrol in hypertensive patients. *Scientific Reports.* 2025; 15(1): 31297. DOI: 10.1038/s41598-025-17305-6
15. Chew B., Mathison B., Kimble L., McKay D., Kaspar K., Khoo Ch. et al. Chronic consumption of a low calorie, high polyphenol cranberry beverage attenuates inflammation and improves glucoregulation and HDL cholesterol in healthy overweight humans: a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2019; 58(3): 1223–1235. DOI: 10.1007/s00394-018-1643-z
16. Lin L.Yu., Huang Ch.Ch., Chen J.Sh., Wu T.Ch., Leu H.B., Huang P.H. et al. Effects of pitavastatin versus atorvastatin on the peripheral endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor in high-risk patients: a pilot prospective, double-blind, randomized study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13(13): 111. DOI: 10.1186/s12933-014-0111-1
17. Li M., Ma G., Han L., Li J. Regulating effect of tea polyphenols on endothelin, intracellular calcium concentration, and mitochondrial membrane potential in vascular endothelial cells injured by Angiotensin II. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28(4): 1016–1022. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.003
18. Sahebkar A., Kotani K., Serban C., Ursoniu S., Mikhailidis D.P., Jones S.R. et al. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 433–442. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022
19. Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Y., Gavrilova N.E., Metelskaya V.A. [Interrelation between statins and endothelial dysfunction marker in male and female patients with coronary atherosclerosis]. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdca i sosudistykh zabolevanii [International Journal of Heart and Vascular Diseases]*. 2016; 4(11): 34–39. (in Russian)
20. Bahramrezaie M., Amidi F., Aleyasin A., Saremi A.T., Aghahoseini M., Brenjian S. et al. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(8): 1701–1712. DOI: 10.1007/s10815-019-01461-6

Сведения об авторах:

Заурова Мариамь Борисовна — аспирант направления «Патофизиология», ассистент кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0009-0002-3307-907X>

Макалиш Татьяна Павловна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Коврижных Екатерина Викторовна — студент лечебного факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0009-0000-3231-6091>

Фомочкина Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>