

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-5

УДК 616.43

Оценка эффективности применения комплексных фитоадаптогенов в лечении метаболического синдрома

Ф.С. Датиева , Ж.В. Дзампаева , Е.А. Такоева , М.И. Нарतिकоева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр
«Владикавказский научный центр Российской академии наук»,
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, 363110, Российская Федерация
Автор для переписки: Ж.В. Дзампаева (*dzhanaeva_1991@mail.ru*)

Резюме

Актуальность: Широкая распространенность метаболического синдрома (МС) становится серьезной проблемой населения во всем мире, повышая риск развития сахарного диабета 2 типа и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования:** Оценить в эксперименте вызванные метаболическим синдромом изменения в системе микрогемодинамики, структуре почек, биохимических показателях плазмы крови, стрессоустойчивости крыс и возможности их коррекции комплексными фитоадаптогенами (КФА). **Материалы и методы:** Эксперимент проведен на 40 крысах-самцах линии Wistar (возраст 9-10 недель, масса 330 ± 20 г), разделенных на 3 группы: 1 группа – контрольная, 2 группа – метаболический синдром (МС), 3 группа – коррекция метаболического синдрома КФА. Животных 2,3 группы содержали на диете с высоким содержанием углеводов и жиров в течение 16 недель. Экстракт КФА состоит из 70% спиртовых экстрактов солодки голой, родиолы розовой, элеутерококка колючего в соотношении 1:2:1. Крысы 3-й группы после 16 недель нахождения на диете принимали КФА 14 дней. Кровь для биохимического анализа собирали через пункцию сердца. Ультразвуковую доплерографию использовали для оценки параметров микрогемодинамики. Тревожность и двигательная активность крыс регистрировались в тесте открытое поле (ОП) и рассчитывались с помощью компьютерной программы Realtimer (OpenScience, Россия). Образцы ткани почек окрашивали гематоксилином-эозином (H&E) и изучали под микроскопом Zeiss Axio Lab (Германия). Анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft, Inc», Россия). **Результаты:** На основании результатов проведенного эксперимента можно сделать вывод, что параметры микрогемодинамики (достоверное увеличение систолической (Vas) ($P=0,047$) и диастолической (Vakd) ($P=0,046$) скоростей кровотока), биохимические показатели (снижение относительно МС общего холестерина на 32,8% ($p=0,017$), триацилглицеридов на 57,36% ($p=0,017$), ЛПНП на 64,13% ($p=0,017$)) плазмы крови попадают под прямое действие комплексных фитоадаптогенов при коррекции метаболического синдрома. **Заключение:** Использование КФА может стать перспективным дополнением в лечении метаболического синдрома и его компонентов

(абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемия, системная дисфункция эндотелия и др.) путем воздействия на центральные патофизиологические звенья и ряд этиологических факторов МС.

Ключевые слова: дислипидемия; инсулинорезистентность; метаболический синдром; ожирение; *Acanthopanax senticosus*; *Glycyrrhiza glabra*; *Rhodiola rosea*

Для цитирования: Датиева ФС, Дзампаева ЖВ, Такоева ЕА, и др. Оценка эффективности применения комплексных фитоадаптогенов в лечении метаболического синдрома. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(2):206-221. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-5

Effects of complex phytoadaptogens in matobolic syndrome

Fatima S. Datieva , Zhanna V. Dzampaeva , Elena A. Takoeva ,
Varina I. Nartikoeva 

Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
1 Williams St., Mikhailovskoye, 363110, Russia

Corresponding author: Zhanna V. Dzampaeva (dzhanaeva_1991@mail.ru)

Abstract

Background: The widespread prevalence of metabolic syndrome (MS) is becoming a serious problem for the population around the world, increasing the risk of developing type 2 diabetes and complications from the cardiovascular system. **The aim of the study:** To evaluate experimentally the changes caused by the metabolic syndrome in the microcirculation, the structure of the kidneys, the biochemical parameters of blood serum, the stress resistance of rats and the possibility of their correction with complex phytoadaptogens (CPhA). **Materials and methods:** The experiment was performed on 40 male Wistar rats (9-10 weeks old, body mass 330 ± 20 g), divided into 3 groups: 1 – control, 2 – metabolic syndrome (MS), 3 – correction of metabolic syndrome with complex phytoadaptogens (CPhA). The animals from group 2 and group 3 were receiving a high – carbohydrates, high – fat diet for 16 weeks. Blood serum for biochemical analysis was collected through a heart puncture. Microcirculation parameters were analyzed by Doppler ultrasound. The complex phytoadaptogens is composed from official 70% tincture of *Glycyrrhiza glabra* and 40% tincture of *Rhodiola rosea*, *Acantopanax senticosus* in the ratio 2:1:1. Group 3 was administered CPhA for 14 days with drinking water after 16 weeks of diet. Anxiety and motor activity of rats were analyzed using the “open field” test and calculated using Realtimer software (OpenScience, Russia). Kidney tissue samples were stained with hematoxylin-eosin (H&E) and study was carried out using a polarizing microscope with a digital camera ZEISS Axio Lab.A1 (Germany). The data were analyzed using the Statistica 10.0 software (StatSoft, Inc., Russia). **Results:** Based on the results of the experiment, we can conclude that the parameters of microcirculation (systolic (Vas) ($P=0.047$), diastolic (Vakd) ($P=0.046$) blood flow velocity significantly increase), biochemical parameters (total cholesterol by 32.8% ($p=0.017$), triacylglycerides by 57.36% ($p=0.017$), LDL by 64.13% ($p=0.017$) relative to MS significantly decrease) of blood plasma are directly affected by complex phytoadaptogens in the correction of the metabolic syndrome. **Conclusion:** The use of complex phytoadaptogens can become a promising addition in the treatment of metabolic syndrome and its components (abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, systemic endothelial dysfunction) by influencing the central pathophysiological links and a number of etiological factors of MS.

Keywords: *Acanthopanax senticosus*; dyslipidemia; *Glycyrrhiza glabra*; hypertension; insulin resistance, metabolic syndrome; obesity; *Rhodiola rosea*

For citation: Datieva FS, Dzampaeva ZhV, Takoeva EA, et al. Effects of complex phytoadaptogens in matobolic syndrome. Research Results in Biomedicine. 2023;9(2):206-221. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-5

Введение. Широкая распространенность метаболического синдрома становится серьезной проблемой населения во всем мире в результате изменений в рационе питания и малоподвижного образа жизни. По данным ВОЗ, более 1,9 миллиардов человек имеют избыточный вес, более 650 миллионов человек страдают ожирением [1, 2].

Метаболический синдром характеризуется резистентностью к инсулину, гипергликемией, дислипидемией, гипертонией и ожирением, является провоспалительным и протромботическим состоянием. Центральную роль в возникновении МС играет жировая ткань - в настоящее время рассматривается как биологически активный эндокринный и паракринный орган. Она продуцирует адипоцитокينات, которые включают провоспалительные медиаторы интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли α (TNF- α), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). Данные цитокины вызывают воспалительную реакцию и повышают резистентность адипоцитов к инсулину [3]. Ожирение быстро прогрессирует с развитием метаболических нарушений; увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени [3, 4, 5].

Очень мало синтетических химических препаратов используется для лечения ожирения, но они имеют высокую стоимость и побочные эффекты. Патология метаболического синдрома очень сложна и диктует необходимость разработки препаратов широкого спектра фармакологической активности, которые воздействовали бы на несколько патогенетических звеньев и этиологических факторов этой патологии. Использование лекарственных растений, обладающих

адаптогенными свойствами, может стать значительным шагом в профилактике и лечении метаболического синдрома.

В данном исследовании мы оценили эффективность потенциально новой растительной формулы в лечении метаболического синдрома и ожирения, состоящую из хорошо известных и широко используемых фитоадаптогенов, состоящей из *Glycyrrhiza glabra* (солодка голая), *Rhodiola rosea* (родиола розовая), *Acanthopanax senticosus* (элеутерококк колючий), применяемых в комплексе. Использование комплексных фитоадаптогенов (КФА) более целесообразно, так как в отличие от монотерапии, они модулируют биологические процессы. Родиола розовая и солодка голая оказывают противовоспалительное, антиоксидантное действие благодаря ряду метаболитов [6, 7, 8, 9]. Элеутерококк колючий регулирует гомеостатические реакции с помощью нейроэндокринной иммунной системы (НЭИМ), контролирует образование молекулярных шаперонов, активируемых стрессом, кортизола и оксида азота (NO) [10, 11, 12].

Цель исследования. Оценить в эксперименте вызванные метаболическим синдромом изменения в системе микрогемодинамики, структуре почек, биохимических показателях плазмы крови, стрессоустойчивости крыс и возможности их коррекции комплексными фитоадаптогенами (КФА).

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 40 крысах-самцах линии Wistar (возраст 9-10 недель, масса 330 ± 20 г), полученных из Северо-Кавказского природоохранного управления "Питомник". Животных помещали в помещение с контролируемым 12-часовым освещением/темнотой с регулируемой температурой ($21 \pm 1^\circ\text{C}$) и

влажностью (50-55%). Крыс содержали в клетках (по 5 животных в каждой); доступ к воде и пище *ad libitum*.

Исследование было одобрено Этического Комитета Института биомедицинских исследований – филиала Владикавказского научного центра Российской академии наук (протокол № 7 от 20 февраля 2019 года). Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией 1964 года.

После адаптационного периода животные были случайным образом разделены на 3 экспериментальные группы: 1 – контрольная, 2 – метаболический синдром, 3 – коррекция метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами. Животных 2,3 группы содержали на диете с высоким содержанием углеводов и жиров в течение 16 недель: 175 г фруктозы, 395 г сгущенного молока с сахарозой, 200 г говяжьего жира, 155 г гранулообразного корма для крыс, 25 г смеси солей Хаббла, Менделя и Вейкмана и 50 г воды на килограмм рациона. Кроме того, питьевая вода для 2,3 группы содержала 25% раствор фруктозы [13]. Крыс из 2-й группы подвергали эвтаназии под анестетиком общего действия «Zoletil» (0.1 мл/100г) после 16 недель кормления для оценки прогрессирования патофизиологических изменений метаболического синдрома. Крысы из 3-й группы после 16 недель нахождения на диете принимали комплексные фитоадаптогены (КФА) в течение 14 дней.

В 1-й группе микроциркуляцию (МЦ), биохимические показатели плазмы крови, степень тревожности и двигательную активность, гистологические исследования проводили один раз в начале эксперимента, во 2-й группе – после 16 недель нахождения на диете с высоким содержанием углеводов и жиров, 3-й группе – после 16 недель диеты и 14 дней применения КФА.

Кровь для биохимического анализа собирали через пункцию сердца. Оценивали уровни триглицеридов, глюкозы, холестерина общего, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП),

аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина в плазме крови.

Ультразвуковую доплерографию (ММ-D-K Minimax-Doppler-K, зонд 25 МГц, Санкт-Петербург, Россия) использовали для оценки параметров микрогемодинамики. Каждую крысу закрепляли на деревянной доске в положении лежа на спине. Измерения проводились в тех областях, где не проходят крупные кровеносные сосуды с целью оценки жидкостного обмена в тканях. МЦ измеряли 3 раза у каждой крысы, затем рассчитывали среднее значение. Оценивались: Vas – максимальная систолическая скорость кровотока; Vam – средняя скорость кровотока; Vakd – конечная диастолическая скорость кровотока; Qas – максимальная систолическая объемная скорость кровотока; Qam – средняя объемная скорость кровотока; PI – индекс пульсации (индекс Гослинга) и RI – индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело), отражающий эластические свойства сосудов.

Экстракт КФА состоит из официальных 70% спиртовых экстрактов солодки голой, родиолы розовой, элеутерококка колючего в соотношении 1:2:1. Дозу рассчитывали с учетом среднесуточного объема потребляемой животными жидкости и коэффициента (x10) для мелких лабораторных животных (0,1 мл/100 г) в сутки – в среднем 0,5 мл на 1 крысу. КФА животные 3-й группы принимали в течение 14 дней после экспериментального моделирования метаболического синдрома.

Тревожность и двигательная активность регистрировались в тесте открытое поле (ОП) и рассчитывались с помощью компьютерной программы мониторинга активности (Realtimer, OpenScience, Россия).

Открытое поле (ОП) представляет собой квадратную арену со сторонами, равными 100 см, и высотой 40 см, разделенную на 25 одинаковых квадратов (40×40×30 см³). Доказано, что тест открытое поле с серой ареной не позволяет выявить

межгрупповые различия (стрессоустойчивые, промежуточные, стресснеустойчивые) в поведенческих показателях у животных. На арене серого цвета из-за переходного состояния возникает особый тип стрессового поведения, проявляющийся в виде смешанного тревожно-фобического состояния у животных, независимо от их прогностической устойчивости к стрессу. Исходя из этого, в данном эксперименте животные не были разделены на группы по их устойчивости к стрессу [14]. Исследуемые параметрами: горизонтальная активность (расстояние, выраженное в квадратах), вертикальная активность (количество вертикальных с опорой и без опоры на стенки арены), груминг и акты дефекаций.

В день испытания крыс помещали в комнату для тестирования на 2 часа. Затем каждую крысу помещали в один и тот же угол открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта, ее поведение регистрировали в течение 5 минут. Чтобы избежать присутствия обонятельных сигналов, открытое поле тщательно обрабатывали 20%-ным этиловым спиртом, а затем протирали сухой бумагой после каждого исследования.

Образцы ткани печени и почек фиксировали в 10% параформальдегиде в течение 72 ч, перед дегидратацией и фиксацией в парафиновых блоках для гистологического исследования. Затем

готовили срезы с помощью микротомы. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином (H&E). Препараты изучали при увеличении $\times 100$ под микроскопом Zeiss Axio Lab (Германия).

Анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft, Inc», Россия). Нормальность распределения переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых групп использовался критерий Крускала-Уоллиса. Для сравнения зависимых групп использовался критерий Уилкоксона. Данные были представлены в виде $Me(Q1;Q3)$. $P < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. При анализе биохимических показателей выявлено, что на фоне диеты с высоким содержанием углеводов и жиров у животных происходит достоверное повышение холестерина общего ($p=0,049$), триацилглицеридов ($p=0,011$), ЛПНП ($p=0,038$), С - реактивного белка ($p=0,016$), а также снижение креатинина ($p=0,011$) по отношению к контролю. При коррекции метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами уровни изучаемых показателей находились в пределах доверительного интервала контроля (Таблица 1).

Динамика микроциркуляции во всех экспериментальных группах представлена в Таблице 2.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей во всех экспериментальных группах

Table 1

Dynamics of biochemical parameters in all experimental groups

	Контроль	Метаболический синдром (МС)	Коррекция МС КФА
Холестерин общий (ммоль/л)	1,5(1,1;1,6)	1,66(1,42;1,81)* $p=0,049$	1,25(1,23;3,48)** $p=0,017$
Креатинин (мкмоль/л)	53(47;54)	44(39,5;48)* $p=0,011$	43(39;55)
Триацилглицериды (ммоль/л)	1,7(1,31;3,05)	5,02(2,66;9,87)* $p=0,011$	3,19(2,29;3,48)** $p=0,017$
ЛПВП (ммоль/л)	0,58(0,48;0,8)	0,72(0,52;0,84)	0,45(0,3;0,51)** $p=0,042$
ЛПНП (ммоль/л)	0,14(0,12;0,27)	0,23(0,12;0,38)* $p=0,038$	0,09(0,07;0,25)** $p=0,017$
С-реактивный белок (мг/л)	19,3(2,5;27,2)	29,9(19,1;35,5)* $p=0,0002$	21,9(21,4;25,9)

Примечание: * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому (МС); * $p < 0,05$ между группами по критерию Вилкоксона; $Me(Q1;Q3)$.

Note: * – to control; ** – to metabolic syndrome (MS); * $p < 0,05$ between groups according to the Wilcoxon criterion; $Me(Q1;Q3)$.

Таблица 2

Параметры микроциркуляции во всех экспериментальных группах

Table 2

Microcirculation parameters in all experimental groups

	Контроль	Метаболический синдром (МС)	Коррекция метаболического синдрома КФА
Vas	0,65(0,56;0,68)	0,5(0,47;0,54)*	0,53(0,51;0,56)*,**
Vam	0,24(0,19;0,27)	0,17(0,15;0,18)*	0,2(0,18;0,22)*
Vakd	0,25(0,21;0,3)	0,19(0,18;0,2)*	0,2(0,19;0,21)*,**
Qas	0,52(0,47;0,62)	0,4(0,38;0,46)*	0,46(0,44;0,48)*
Qam	0,24(0,19;0,25)	0,15(0,14;0,16)*	0,19(0,17;0,19)*
PI	4(3,3;4,2)	4,92(4,71;5,15)*	4,78(4,33;5,48)*
RI	0,98(0,97;1)	1(0,99;1)*	1(1;1)

Примечание: КФА – комплексные фитоадаптогены, систолическая (Vas), средняя (Vam), диастолическая (Vakd) скорости кровотока; систолическая объемная (Qas), средняя объемная (Qam) скорости кровотока; PI – индекс пульсации (Гослинга), RI – индекс периферического сопротивления кровотоку, дистальное места измерения (индекс Пурселло), результаты представлены в Me(Q1;Q3), p<0,05; * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому (МС).

Note: КФА – complex phytoadaptogens, systolic (Vas, cm/sec), diastolic (Vakd, cm/sec), medium blood flow velocity (Vam, cm/sec); systolic volumetric (Qas), medium volumetric (Qam) blood flow velocity; PI – pulsatility index, RI – resistance index, the results are presented in Me(Q1;Q3), p<0,05; * – to control; ** – to metabolic syndrome (MS).

При метаболическом синдроме произошло достоверное снижение систолической (Vas) (P=0,002), диастолической (Vas) (P=0,003) и средней скоростей (Vam) (P=0,002) кровотока по отношению к контролю. При коррекции метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами происходит достоверное увеличение Vas (P=0,047) и Vakd (P=0,046), однако сохраняются достоверные отличия Vas (P=0,046), Vam (P=0,046) и Vakd (P=0,027) с диапазоном контрольной группы. При метаболическом синдроме наряду со снижением линейных скоростей кровотока (Vas, Vam, Vakd) закономерным было снижение и объемных скоростей кровотока: Qas (P=0,018) и Qam (P=0,002).

Анализ объемных скоростей кровотока в группе коррекции комплексными фитоадаптогенами МС выявил тенденции к повышению Qas и Qam.

Метаболический синдром оказывает неблагоприятное влияние на структуру арте-

рий малого сопротивления за счет увеличения толщины артериальной стенки. Это приводит к гипертрофическому процессу – ремоделированию сосудистой стенки. Поэтому при метаболическом синдроме происходит закономерное повышение сосудистого сопротивления, отраженного достоверным повышением PI (P=0,007) и RI (P=0,017). При коррекции отмечаются тенденции к снижению PI и RI по отношению к МС.

При анализе горизонтальной активности крыс в течение 3 минут было обнаружено, что крысы с метаболическим синдромом (МС) (группа 2) продемонстрировали тенденцию к снижению по отношению к контролю (группа 1). Количество вертикальных стоек с опорой на стену арены показало достоверные различия с контролем (P=0,017). При коррекции МС КФА сохранялись достоверные различия с контролем (P=0,049), но отмечается тенденция к восстановлению (таблица 3).

Таблица 3

Динамика параметров теста открытое поле во всех экспериментальных группах

Table 3

Dynamics of open field test parameters in all experimental groups

	Контроль	Метаболический синдром (МС)	Коррекция метаболического синдрома КФА
Горизонтальная активность (расстояние, выраженное в квадратах)	58.5(36;65.5)	29.5(25;45)	45(33.5;53)
Вертикальная активность (количество вертикальных с опорой на стенки arenas)	9(5.5;13)	2.5(2;6) p*=0.017	7(3.5;8.5) P*=0.049
Вертикальная активность (количество вертикальных без опоры на стенки arenas)	7(3;8.5)	6,5(4;9)	5(3;7)
Период неподвижности	20(15;32.5)	60(45;75) p*=0.011	39(32.5;45) P*=0.025
Акты дефекаций	1(0.5;2)	3(1;3)	3(2;4) P*=0.027
Груминг	7(3.5;13.5)	27.5(20;40) p*=0.011	15.5(14.5;16) P*=0.017 P**=0.017

Примечание: КФА – комплексные фитоадаптогены, результаты представлены в Me(Q1;Q3), p<0,05; * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому (МС).

Note: КФА – complex phytoadaptogens, the results are presented in Me(Q1;Q3), p<0,05; * – to control; ** – to metabolic syndrome (MS).

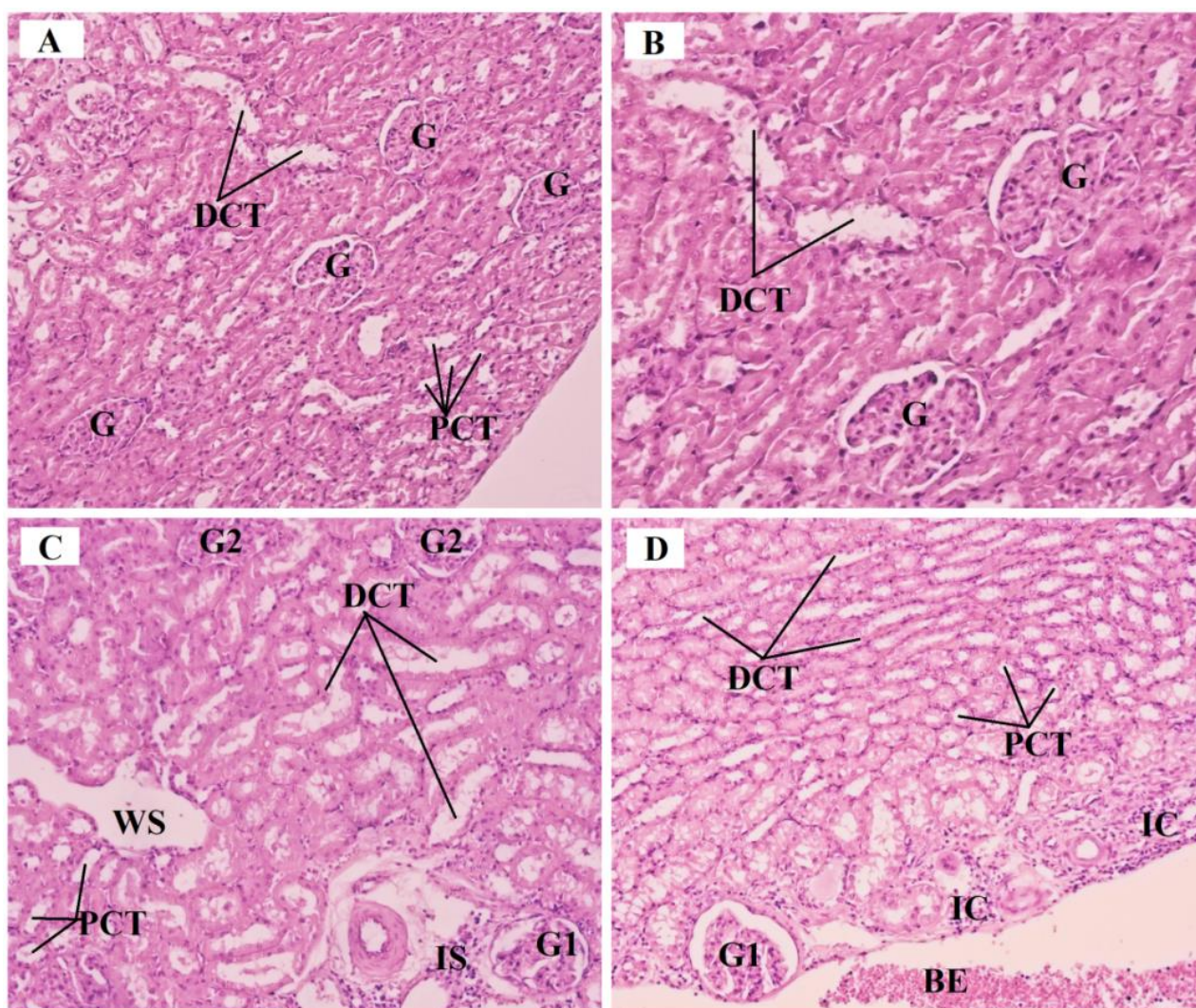
Анализ достоверным поведенческой активности животных в тесте "Открытое поле" показал, что основным проявлением стресса у животных с метаболическим синдромом являются периоды неподвижности, которые достоверно отличались от значений контроля (P=0,011). Эта реакция рассматривается как симптом страха.

При коррекции метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами увеличивается горизонтальная и вертикальная двигательная активность по отношению (p<0,05) к метаболическому синдрому (МС) в тесте «Открытое поле», которую характеризует число пересеченных квадратов (локомоторная активность) и количество стоек, что можно рассматривать как тенденцию к восстановлению нарушенной стрессом двигательной активности.

Гистологическое исследование почек крыс с метаболическим синдромом выявило выраженные патологические изменения, особенно в коре почек: аномальные изменения наблюдались в

основном в клубочках (G) и проксимальных извитых канальцах и строме почек по сравнению с контролем (Рис. 1С, 1D).

Почки контрольных крыс имели нормальную структуру коры почек (Рис. 1А, 1Б), которая содержала в основном почечные тельца, состоящие из клубочковых капилляров, заключенных в капсулу Боумена. Кроме того, имелось капсулярное пространство между проксимальными (РСТ) и дистальными извитыми канальцами (DCT). У крыс с метаболическим синдромом были гипертрофированы (G2) с расширенными клубочковыми капиллярами, в то время как другие – атрофичными (G1). Кроме того, большинство РТС были расширены с потерей границ; их клетки имели вакуолизированную цитоплазму и темные пикнотичные ядра. Кроме того, в различных областях коры почек наблюдались интерстициальные широкие пространства (WS), кровоизлияния (BE) и инфильтрация воспалительными клетками (IS).



Примечание: Контрольная группа (А, В) показывает нормальные почечные клубочки (G) и каналцы (PCT, DCT), в то время как в группе с метаболическим синдромом (С, D) некоторые клубочки атрофированные (G1), другие гипертрофированные (G2). Большая часть PCT с признаками дегенерации с расширенным просветом, потерей границ и пикнотичными ядрами. Отмечаются широкие интерстициальные пространства (WS), кровоизлияния (BE) и инфильтрация воспалительными клетками (IC) (окраска гематоксилином-эозином – А – С × 100).

Рис. 1. Гистологическая структура коры почек у контрольных крыс и с метаболическим синдромом.

Note: Control group (A, B) shows normal renal glomeruli (G) and tubules (PCT, DCT), while in the metabolic syndrome group (C, D) some glomeruli appeared atrophied (G1) while others appeared hypertrophied (G2). Most of the PCT appeared degenerated with widened lumen, loss of brush border and pyknotic nuclei. Note the presence of interstitial wide spaces (WS), blood extravasation (BE) and infiltration with inflammatory cells (IC); (H&E— A – C × 200).

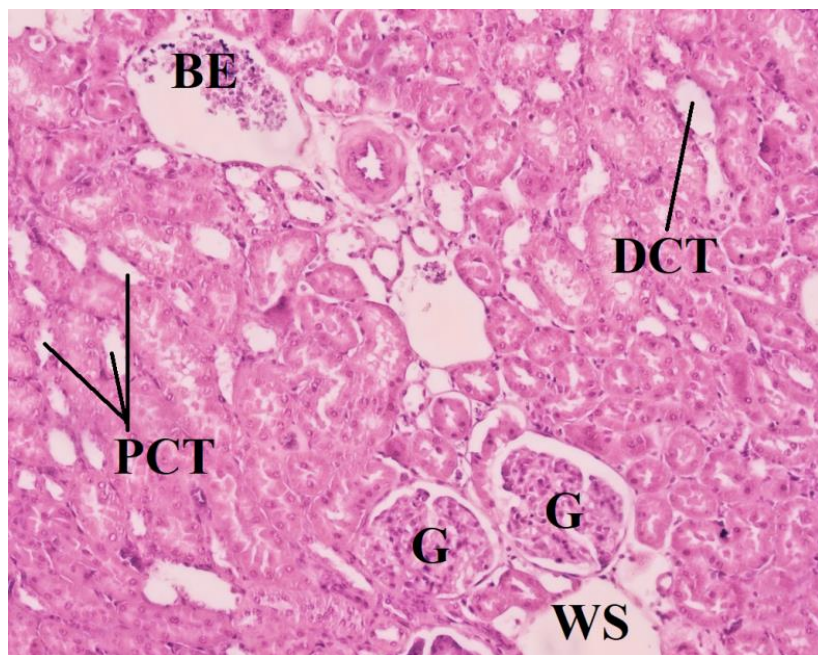
Fig. 1. Histological structure of the renal cortex in control rats and those with metabolic syndrome.

Крысы с метаболическим синдромом, получавшие КФА (Рис. 2), показали заметное улучшение гистологического профиля почек, проявляющееся почти нормальными клубочками и PCT без признаков дегенерации (уменьшение интерстициальных широких пространств) и инфильтрации воспалительными клетками.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Эндотелиальная дисфункция является одним из самых ранних сосудистых изменений, наблюдаемых при ожирении. Это характеризуется снижением доступности и ускоренной деградации NO из-за чрезмерной сосудистой генерации

активных форм кислорода (АФК), а также в измененной продукции эндотелиального фермента NO-синтазы (eNOS) [15, 16]. Оксид азота (NO) является основным соединением, участвующим в регуляции сосудистого гомеостаза, вырабатываемый эндотелиальными клетками в результате

превращения L-аргинина в цитруллин под действием конститутивного eNOS [17]. Повышенная концентрация или активность аргиназы может уменьшить количество L-аргинина, доступного для eNOS, что снижает выработку NO и вызывает эндотелиальную дисфункцию [18, 19].



Примечание: Восстановление нормальной структуры клубочков (G) и канальцев (PCT, DCT), уменьшение интерстициальных пространств (WS), очагов кровоизлияний (BE) и воспалительной инфильтрации (IC) (окраска гематоксилином-эозином $\times 100$).

Рис. 2. Гистологическая структура коры почек в группах крыс с метаболическим синдромом, получавших комплексные фитоадаптогены.

Note: The restoration of nearly normal structure as compared to the control group regarding the glomeruli (G) and tubules (PCT, DCT), interstitial wide spaces (WS), blood extravasation (BE) and infiltration with inflammatory cells (IC) (H&E—A – D $\times 100$).

Fig. 2. Histological structure of the renal cortex in groups of rats with metabolic syndrome treated with complex phytoadaptogens.

Основные адипокины, вырабатываемые жировыми клетками – лептин, резистин и адипонектин [20, 21, 22], могут по-разному влиять на сосудистый гомеостаз. Лептин, основной белок, вырабатываемый адипоцитами, может стимулировать секрецию фактора некроза опухоли – α (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6), которые, в свою очередь, способствуют эндотелиальной дисфункции посредством их прямой активности или индуцируют увеличение продукции АФК в эндотелиальных клетках [23]. TNF- α может стимулировать выработку АФК путем активации никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NADPH-

оксидазы) или путем активации ядерного фактора транскрипции – карра В (NF- κ B), что приводит к активации макрофагов, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и индукции экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками [24]. IL-6 увеличивает выработку АФК за счет активации ксантиноксидазы и восстановленной формы NADPH-оксидазы [25, 26].

Комплексные фитоадаптогены влияют на систему гемостаза: они улучшают реологические свойства крови, модулируют систему свертывания крови и фибринолиз за счет увеличения выработки атромбогенных регуляторов – NO, PG E₁, EETs,

простациклина, тем самым нормализуя сосудистый тонус, кровоток за счет расширения сосудов (\uparrow NO) [11].

Стресс является важным этиологическим фактором в развитии метаболического синдрома. Понимание связей и взаимодействий между стрессом, нейробиологической адаптацией и ожирением важно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. Поэтому в нашем исследовании также изучались показатели поведенческой активности животных в норме, при метаболическом синдроме и его коррекции. При коррекции метаболического синдрома комплексными фитоадаптогенами наблюдается тенденция к восстановлению двигательной активности, нарушенной стрессом и метаболическим синдромом.

КФА оказывают выраженный стресс-лимитирующий эффект: модулируют синтез кортизола и адренкортикотропного гормона при стрессе, повышают уровень нейроромонов ("гормонов радости" – эндорфинов, дофамина), проявляют нейропротекторную активность, продлевают стадию резистентности триады Селье [27, 28]. Вторичные метаболиты КФА включают адаптацию клеток к стрессу, что называется феноменом гермезиса или прекодиционирования (ashormesisor preconditioning) [29]. Глицирризин солодки голой значительно снижает секрецию фактора некроза опухоли- α , IL-1 β и IL-6, уменьшает образование АФК, индуцируя фосфорилирование АМР-активируемой протеинкиназы, что приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов [30].

Взаимосвязь между метаболическим синдромом и хроническим заболеванием почек является спорной, но возможные механизмы нарушения функции почек могут включать системное высвобождение медиаторов провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и окислительного стресса при МС [31, 32]. Структурные нарушения в почках при метаболическом синдроме были выявлены в ходе нашего ис-

следования. Мы полагаем, что восстановление структуры почек происходит за счет антиоксидантного действия комплексных фитоадаптогенов, а также прямого воздействия на микроциркуляцию, что является предметом наших дальнейших исследований.

Выявлено, что на фоне рациона с высоким содержанием углеводов и жиров у животных наблюдается достоверное повышение общего холестерина ($p=0,049$), триацилглицеридов ($p=0,011$), ЛПНП ($p=0,038$), С-реактивного белка ($p=0,016$), а также снижение креатинина ($p=0,011$) относительно контроля. Полученные данные согласуются с патогенезом метаболического синдрома.

В нашем исследовании комплексные фитоадаптогены (*Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiota rosea*, *Acanthopanax senticosus*) купировали биохимические маркеры метаболического синдрома. Доказано, что потребление листьев элеутерококка колючего позволяет регулировать уровень триглицеридов и холестерина в плазме крови благодаря значительному содержанию клетчатки в листьях, ингибирующей всасывание холестерина или реабсорбцию желчных кислот [33]. Пищевые волокна увеличивают выведение желчных кислот с калом за счет повышения уровня экспрессии мРНК холестерина 7 α -гидроксилазы (CYP7a1), что ограничивает скорость превращения холестерина в желчные кислоты. Влияние, оказываемое элеутерококком колючим на липидный обмен, обусловлено потенциальной активностью антоцианов, входящих в его состав [6]. Антоцианы уменьшают накопление липидов в печени и повышают чувствительность к инсулину благодаря 5'АМР-активируемой протеинкиназе в периферических тканях [33].

Недавние исследования показывают, что увеличение выработки активных форм кислорода из накопленной жировой массы приводит к усилению системного окислительного стресса, способствуя развитию хронических заболеваний, связанных с ожирением [34]. Вызванный ожирением

окислительный стресс в жировой ткани может привести к усилению воспалительных сигналов, нарушению регуляции адипокинов и резистентности к инсулину. Поэтому применение антиоксидантов очень важно при лечении ожирения. Экстракт AS уменьшает накопление АФК (супероксида-нионного радикала и H_2O_2) [35]. Наиболее известный антиоксидант растительного происхождения – родиола розовая – повышает активность эндогенного антиоксидантного ферментативного ответа. Применение экстракта родиолы розовой подавляет активность пролиндегидрогеназы (PDH) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PDH), что предотвращает окисление пролина, необходимого для образования АТФ, ингибируя адипогенез [36, 37]. Экстракт родиолы и его основное биологически активное вещество тирозол повышают активность супероксиддисмутазы, что приводит к снижению содержания активных форм кислорода в процессе адипогенеза [11].

Глицирризин *Glycyrrhiza glabra* уменьшает окислительный стресс за счет снижения концентрации свободных жирных кислот, возможно, из-за ингибирования образования АФК при метаболическом синдроме, что, в свою очередь, уменьшает окислительное повреждение кардиолпина и других ферментов, что приводит к улучшению функции митохондрий [38].

Заключение. На основании результатов проведенного эксперимента можно сделать вывод, что параметры микрогемодинамики, биохимические показатели плазмы крови попадают под прямое действие комплексных фитоадаптогенов. Это воздействие носит системный характер и может вызывать реакции со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем организма, эндотелия сосудов с изменением содержания или синтеза биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейротрансмиттеров), что играет существенную роль в коррекции МС. Использование КФА может стать перспективным дополнением в лечении метаболического синдрома и его

компонентов (абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемия, системная дисфункция эндотелия и др.) путем воздействия на центральные патофизиологические звенья и ряд этиологических факторов МС.

Информация о финансировании

Финансирование исследования проводилось в рамках комплексной темы ГЗ НИР ИБМИ ВНЦ РАН (2021-2023 гг.).

Financial support

The research was financed within the framework of the complex topic of the State Budget for Research and Development of the IBMMI VSC RAS (2021-2023).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(2):12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:13-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
3. Lebedev P, Peresykina A, Gustinovich V, et al. Correction of metabolic disturbances by functional food compositions in experimental obesity in CD-1 and agouti-yellow mice. *Functional Foods in Health and Disease*. 2022;12(1):26-45. DOI: <https://doi.org/10.31989/ffhd.v12i1.874>
4. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(5):1069-1083. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14322>
5. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-225. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>

6. Park SH, Lee SG, Kang SK, et al. Acanthopanax senticosus reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Archives of Pharmacal Research*. 2006;29(9):768-776. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02974078>
7. Hong JH, Cha YS, Rhee SJ. Effects of the Cellcultured Acanthopanax senticosus Extract on Antioxidative Defense System and Membrane Fluidity in the Liver of Type 2 Diabetes Mouse. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2009;45(1):101-109. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcfn.08-263>
8. Lee YH, Hsu HC, Kao PC, et al. Augmented Insulin and Leptin Resistance of High Fat Diet-Fed APPswe/PS1dE9 Transgenic Mice Exacerbate Obesity and Glycemic Dysregulation. *International Journal of Molecular Science*. 2018;19(8):2333. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082333>
9. Kobayashi K, Yamada K, Murata T, et al. Constituents of *Rhodiola rosea* showing inhibitory effect on lipase activity in mouse plasma and alimentary canal. *Planta Medica*. 2008;74(14):1716-1719. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088318>
10. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine*. 2018;50(4):257-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.204>
11. Арушанян ЭБ, Бейер Э. Растительные адаптогены. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет; 2009.
12. Saito T, Nishida M, Saito M, et al. The fruit of *Acanthopanax senticosus* improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice. *Nutrition Research*. 2016;36(10):1090-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.09.004>
13. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011;57(1):51-64. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181feb90a>
14. Пермяков АА, Елисева ЕВ, Юдицкий АД, и др. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле». Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о земле. 2013;3:83-90.
15. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-767. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
16. Virdis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;67(6):451-457. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000362>
17. Korokin M, Gudyrev O, Gureev V, et al. Studies to Elucidate the Effects of Furostanol Glycosides from *Dioscorea deltoidea* Cell Culture in a Rat Model of Endothelial Dysfunction. *Molecules*. 2019;25(1):169. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25010169>
18. Johnson FK, Peyton KJ, Liu XM, et al. Arginase promotes endothelial dysfunction and hypertension in obese rats. *Obesity Research*. 2015;23(2):383-390. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20969>
19. Virdis A, Neves MF, Duranti E, et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(13):2382-2389. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811319130006>
20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:2548-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
21. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*. 2003;11:525-531. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.74>
22. Korokin M, Gureev V, Gudyrev O, et al. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6759. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186759>
23. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2563-2568. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0518>
24. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD, et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *American Journal of Physiology - Heart and*

Circulatory Physiology. 2004;287(2):927-936. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01138.2003>

25. Viridis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Current Hypertension Reports*. 2019;21(4):32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>

26. Viridis A, Colucci R, Bemardini N, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(2):341-348. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00512>

27. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019;60:152881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152881>

28. Dinel AL, Guinobert I, Lucas C, et al. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract. *Food Science and Nutrition*. 2019;7(11):3827-3841. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1249>

29. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medical Research Reviews*. 2020;41(1):630-703. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21743>

30. Xi Z, Chen C, Zhu X, et al. Glycyrrhizin Suppresses RANKL- Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF- κ B and MAPK and Activating AMPK/Nrf2. *Calcified Tissue International*. 2018;103(3):324-327. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0425-1>

31. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-225. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>

32. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants*. 2020;9(3):236. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>

33. Cha YS, Rhee SJ, Heo YR. *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Journal of Medicinal Food*. 2004;7(4):422-429. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2004.7.422>

34. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299-313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>

35. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2018;40(2):215-224. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>

36. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01166-6>

37. Lee OH, Kwon YI, Apostolidis E, et al. *Rhodiola*-induced inhibition of adipogenesis involves antioxidant enzyme response associated with pentose phosphate pathway. *Phytotherapy Research*. 2011;25(1):106-115. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.3236>

38. Zheng Y, Lee J, Lee EH, et al. Combination of Korean Red Ginseng Extract and *Glycyrrhiza glabra* L. Extract Enhances Their Individual Anti-Obesity Properties in 3T3-L1 Adipocytes and C57BL/6J Obese Mice. *Journal of Medicinal Food*. 2020;23(3):215-223. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4660>

References

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(2):12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>

2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:13-27. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>

3. Lebedev P, Peresyapkina A, Gustinovich V, et al. Correction of metabolic disturbances by functional food compositions in experimental obesity in CD-1 and agouti-yellow mice. *Functional Foods in Health and Disease*. 2022;12(1):26-45. DOI: <https://doi.org/10.31989/ffhd.v12i1.874>

4. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(5):1069-1083. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14322>

5. Rochlani Y, Pothineni NV,

Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-225. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>

6. Park SH, Lee SG, Kang SK, et al. *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Archives of Pharmacal Research*. 2006;29(9):768-776. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02974078>

7. Hong JH, Cha YS, Rhee SJ. Effects of the Cellcultured *Acanthopanax senticosus* Extract on Antioxidative Defense System and Membrane Fluidity in the Liver of Type 2 Diabetes Mouse. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2009;45(1):101-109. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcfn.08-263>

8. Lee YH, Hsu HC, Kao PC, et al. Augmented Insulin and Leptin Resistance of High Fat Diet-Fed APPswe/PS1dE9 Transgenic Mice Exacerbate Obesity and Glycemic Dysregulation. *International Journal of Molecular Science*. 2018;19(8):2333. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082333>

9. Kobayashi K, Yamada K, Murata T, et al. Constituents of *Rhodiola rosea* showing inhibitory effect on lipase activity in mouse plasma and alimentary canal. *Planta Medica*. 2008;74(14):1716-1719. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088318>

10. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine*. 2018;50(4):257-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.204>

11. Arushanyan EB, Beyer E. *Plant adaptogens*. Stavropol: Stavropol State Medical University; 2009. Russian.

12. Saito T, Nishida M, Saito M, et al. The fruit of *Acanthopanax senticosus* improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice. *Nutrition Research*. 2016;36(10):1090-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.09.004>

13. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011;57(1):51-64. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181feb90a>

14. Permyakov AA, Eliseeva EV, Yuditsky AD, Behavioral reactions response in experimental animals with different prognostic stress resistance in the «open field test». *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2013;3:83-90. Russian.

15. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-767. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>

16. Viridis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;67(6):451-457. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000362>

17. Korokin M, Gudyrev O, Gureev V, et al. Studies to Elucidate the Effects of Furostanol Glycosides from *Dioscorea deltoidea* Cell Culture in a Rat Model of Endothelial Dysfunction. *Molecules*. 2019;25(1):169. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25010169>

18. Johnson FK, Peyton KJ, Liu XM, et al. Arginase promotes endothelial dysfunction and hypertension in obese rats. *Obesity Research*. 2015;23(2):383-390. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20969>

19. Viridis A, Neves MF, Duranti E, et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(13):2382-2389. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811319130006>

20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:2548-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

21. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*. 2003;11:525-531. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.74>

22. Korokin M, Gureev V, Gudyrev O, et al. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6759. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186759>

23. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2563-2568. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0518>

24. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD, et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(2):927-936. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01138.2003>
25. Viridis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Current Hypertension Reports*. 2019;21(4):32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
26. Viridis A, Colucci R, Bemardini N, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(2):341-348. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00512>
27. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019;60:152881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152881>
28. Dinel AL, Guinobert I, Lucas C, et al. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract. *Food Science and Nutrition*. 2019;7(11):3827-3841. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1249>
29. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medical Research Reviews*. 2020;41(1):630-703. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.21743>
30. Xi Z, Chen C, Zhu X, et al. Glycyrrhizin Suppresses RANKL- Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF- κ B and MAPK and Activating AMPK/Nrf2. *Calcified Tissue International*. 2018;103(3):324-327. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0425-1>
31. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-225. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
32. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants*. 2020;9(3):236. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
33. Cha YS, Rhee SJ, Heo YR. *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Journal of Medicinal Food*. 2004;7(4):422-429. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2004.7.422>
34. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299-313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
35. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2018;40(2):215-224. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>
36. Gუმბე MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01166-6>
37. Lee OH, Kwon YI, Apostolidis E, et al. *Rhodiola*-induced inhibition of adipogenesis involves antioxidant enzyme response associated with pentose phosphate pathway. *Phytotherapy Research*. 2011;25(1):106-115. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.3236>
38. Zheng Y, Lee J, Lee EH, et al. Combination of Korean Red Ginseng Extract and *Glycyrrhiza glabra* L. Extract Enhances Their Individual Anti-Obesity Properties in 3T3-L1 Adipocytes and C57BL/6J Obese Mice. *Journal of Medicinal Food*. 2020;23(3):215-223. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4660>

Статья поступила в редакцию 31 марта 2022 г.
Поступила после доработки 30 октября 2022 г.
Принята к печати 21 декабря 2022 г.

Received 31 March 2022
Revised 30 October 2022
Accepted 21 December 2022

Информация об авторах

Фатима Сергеевна Датиева, доктор медицинских наук, директор Института биомедицинских исследований ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: faaroo@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-9174>.

Жанна Валерьевна Дзампаева, младший научный сотрудник отдела хронопатофизиологии и фитотерапии, Институт биомедицинских исследований, ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>.

Елена Астановна Такоева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела хронопатофизиологии и фитотерапии, Институт биомедицинских исследований, ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: elena_takoeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>.

Марина Иродиевна Нартикоева, младший научный сотрудник отдела хронопатофизиологии и фитотерапии, Институт биомедицинских исследований, ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», отдел хронопатофизиологии и фитотерапии, г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: nartikoeva_m@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-7303>.

Information about the authors

Fatima S. Datieva, Doct. Sci. (Medicine), Director, Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: faaroo@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-9174>.

Zhanna V. Dzampaeva, Junior Researcher at the Department of Chronopathology and Phytopharmacology, Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>.

Elena A. Takoeva, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Department of Chronopathology and Phytopharmacology, Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: elena_takoeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>.

Marina I. Nartikoeva, Junior Researcher at the Department of Chronopathology and Phytopharmacology, Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: nartikoeva_m@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-7303>.