

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.345:616-005.3
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-347-353>

Поступила в редакцию 05.10.2017
Received 05.10.2017

Т. Е. Кузнецова, Е. Л. Рыжковская, Е. И. Калиновская

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Проведено комплексное гистологическое, гистохимическое, электронно-микроскопическое исследование состояния микроциркуляторного русла поджелудочной железы крыс и сопряженные преобразования в паренхиме органа после моделирования метаболического синдрома с использованием диеты с высоким содержанием жиров и углеводов. Выявлен спазм артериол, краевое стояние лейкоцитов, десквамация эндотелиоцитов в просвет сосуда, стаз эритроцитов в капиллярах. В эндотелиальных клетках капилляров отмечались признаки повышенного транспорта веществ через стенки сосудов: пиноцитоз, фенестрация, разрыхленность базальных мембран. Капилляры заполнены форменными элементами крови, на люминальной поверхности эндотелиоцитов наблюдалось выпячивание ядер, образование складок, выростов цитоплазмы в просвет сосуда. В эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла параллельно происходило ускорение окисления глюкозы как в цикле Кребса, так и по гликолитическому пути, что указывает на то, что энергообеспечение клеток осуществлялось на более высоком уровне. Нарушения микроциркуляции сопровождались очаговыми деструктивными и воспалительными изменениями в паренхиме органа.

Ключевые слова: поджелудочная железа, метаболический синдром, микроциркуляция, эндотелий, ультраструктура

Для цитирования: Кузнецова, Т. Е. Структурные изменения в микроциркуляторном русле поджелудочной железы крыс с экспериментальным метаболическим синдромом / Т. Е. Кузнецова, Е. Л. Рыжковская, Е. И. Калиновская // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 347–353. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-347-353>

T. E. Kuznetsova, E. L. Ryzhkovskaya, E. I. Kalinovskaya

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

STRUCTURAL CHANGES IN THE MICROCIRCULATORY BED OF THE PANCREAS IN RATS WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

Abstract. A complex histological, histochemical and electron microscopic study of the state of the microcirculatory bed of the pancreas and conjugate transformations in the parenchyma of the organ after modeling the metabolic syndrome using a diet high in fats and carbohydrates was carried out. Spasm of arterioles, the marginal state of leukocytes and the desquamation of endotheliocytes into the lumen of a vessel, the stasis of erythrocytes in capillaries were revealed. The endothelial cells of capillaries had signs of increased transport of substances through the vessel walls: pinocytosis, fenestration, loosening of basal membranes. It was observed that capillaries are filled with shaped blood elements, on the luminal surface of endotheliocytes nuclei are protruded and the cytoplasm outgrowth into the lumen of the vessel is formed. At the same time, glucose oxidation accelerated both in the Krebs cycle and along the glycolytic pathway in the endotheliocytes of the vessels of the microcirculatory bed, indicating that the energy was supplied to the cells at a higher level. Disturbances of microcirculation were accompanied by focal destructive and inflammatory changes in the parenchyma of the organ.

Keywords: pancreas, metabolic syndrome, microcirculation, endothelium, ultrastructure

For citation: Kuznetsova T. E., Ryzhkovskaya E. L., Kalinovskaya E. I. Structural changes in the microcirculatory bed of the pancreas in rats with experimental metabolic syndrome. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 347–353 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-347-353>

Введение. Проблема метаболического синдрома (МС), представляющего собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, привлекает особое внимание. В основе этих нарушений лежит инсулинорезистентность. Для проявления МС характерны наличие абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе или

сахарного диабета второго типа. В большинстве работ, посвященных МС, его главным патогенетическим фактором считают ожирение [1–3]. Нарушение липидного обмена является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Ключевую роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца играет эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением регуляции сосудистого тонуса, продукции оксида азота, неадекватным образованием в эндотелии различных биологических веществ и повышением сосудистой проницаемости [5–7].

Функциональное состояние поджелудочной железы имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС (гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе). И наоборот, существующие метаболические изменения (ожирение, атерогенная дислипидемия) способствуют нарушению ее эндокринной и экзокринной функций. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, а с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают ее состояние. Пусковым механизмом прогрессирования патологии органа при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения железы, характерные для МС, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

Результаты исследований морфологических изменений и функционального состояния поджелудочной железы при ожирении приводятся в ряде экспериментальных работ [8–10]. В этих работах показана достоверная связь между режимом питания и стеатозом поджелудочной железы с последующим развитием дисфункции β -клеток и формированием сахарного диабета второго типа. Происходит гидролиз триглицеридов панкреатической липазой и накопление в поджелудочной железе свободных жирных кислот, которые влияют как на клетки, так и на капилляры органа. В результате развивающейся ишемии возникает ацидоз, при котором усиливается токсичность свободных жирных кислот, приводящая к нарушению целостности клеточных мембран клеток поджелудочной железы. Авторы также указывают на повышенную вязкость крови из-за высокого уровня хиломикрон, что, в свою очередь, также может стать причиной нарушения микроциркуляции в органе и его ишемии.

Состояние микроциркуляторного русла определяет функциональную активность поджелудочной железы как органа и влияет на выраженность гуморальной связи между элементами экзокринной и эндокринной паренхимы. В своей работе А. М. Чернух с соавт. [11] указывали, что микроциркуляторная система с ее центральной частью (капиллярами) составляет единое функциональное целое с клетками стромы и паренхимы органа или клетками тканевого комплекса, который она обслуживает. В связи с этим патологические изменения в окружающих микрососудах тканей всегда влияют на состояние микроциркуляции, и наоборот. Таким образом, существенные преобразования в гемомикроциркуляторном русле органа могут явиться пусковым фактором развития дезадаптивных изменений в клетках паренхимы поджелудочной железы.

Цель настоящей работы – изучение состояния микроциркуляторного русла поджелудочной железы и сопутствующих преобразований в паренхиме органа при моделировании метаболического синдрома у крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar с начальной массой тела 200–250 г. Животных контрольной группы ($n = 10$) содержали в условиях вивария при температуре $22 \pm 1,0$ °С при стандартном пищевом режиме и свободном доступе к воде. Моделирование МС ($n = 10$) осуществляли посредством 8-недельной диеты с высоким содержанием жиров и углеводов [12]. Животным в стационарных условиях со свободным доступом к воде и пище дополнительно добавляли 38 % (от суточной калорийности) жиров и 17 % (от суточной калорийности) углеводов, а питьевую воду замещали 10 %-ным раствором фруктозы.

Для светооптической микроскопии использовали рутинную окраску гематоксилином и эозином, с помощью которой оценивали общий план строения железы, наличие или отсутствие воспаления, повреждения и репарации клеток. Гранулы в панкреоцитах выявляли с помощью окраски

паральдегидфуксином, которая также позволяет выявить эластические волокна, тучные клетки (лаброциты). Для оценки содержания липидов в тканях органа использовали окраску суданом III.

Активность ферментов, характеризующих метаболическую активность эндотелиальных клеток артериол поджелудочной железы (сукцинат- и лактатдегидрогеназы) определяли в криостатных срезах тетразолиевым методом по методике Лойда [13], в основе которой лежит применение унифицированного основного раствора, к которому добавляются растворы соответствующего субстрата и кофермента.

Для исследования микропрепаратов, морфометрии и изготовления микрофотографий использовали световой микроскоп MPV-2 (Leitz, Германия), оснащенный цифровой фотокамерой Leica DC300F (Leitz, Швейцария). Оцифрованные изображения записывали на компьютер с помощью программы Leica IM 1000 (Leitz, Швейцария) и затем обрабатывали, используя программу Image J (National Institutes of Health, США). Активность определяемых ферментов оценивали по оптической плотности продукта реакции в цитоплазме, выражая результаты в условных единицах оптической плотности. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 6 (Statsoft Inc., США). Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности различий судили по *t*-критерию Стьюдента.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки средней части поджелудочной железы заливали в аралдит по общепринятой схеме, изложенной в руководстве Н. Н. Боголепова. Срезы готовили на ультратоме марки ЛКВ, контрастировали цитратом свинца. Электронные микрофотографии изготавливали с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-100 CX (производитель JEOL, Япония).

Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных

Результаты и их обсуждение. Гистоархитектоника поджелудочной железы после моделирования МС в целом соответствовала критериям физиологической нормы (рис. 1). Паренхима поджелудочной железы крыс опытной группы была разделена на дольки, которые состояли из групп ацинусов. Дольки отделялись друг от друга соединительно-тканной прослойкой, в которой располагались нервы, сосуды и выводные протоки. После моделирования МС выявлялись выраженный интерстициальный отек органа, расширение межацинарных пространств (рис. 1, *b*). Панкреатические островки были окружены тонкими коллагеновыми и эластическими волокнами, имели округлую форму. Островковые клетки визуально имели более светлую окраску по сравнению с клетками ацинусов. Границы между ними были нечеткими.

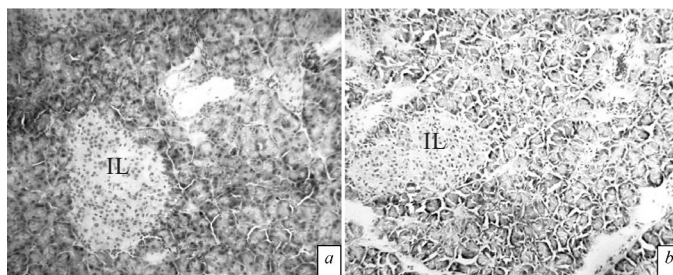


Рис. 1. Поджелудочная железа крысы: *a* – на стандартном рационе питания, *b* – после моделирования метаболического синдрома. IL – островки Лангерганса. Окраска: паральдегидфуксин. $\times 100$

Fig. 1. Rat's pancreas: *a* – standard diet, *b* – after modeling the metabolic syndrome. IL – islets of Langerhans, paraldehyde fuchsin stain. $\times 100$

Сосуды микроциркуляторного русла экзокринной части железы в основном сужены (рис. 2, *a, b*), часто окружены липидными каплями. Наблюдался выраженный периваскулярный отек (рис. 2, *a*). В просветах артериол иногда выявлялись отслоившиеся эндотелиоциты, в венах наблюдалось краевое стояние полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов. В некоторых участках железы в капиллярах отмечалась агрегация эритроцитов, иногда выявлялся диапедез

эритроцитов (рис. 2, *b*). В периваскулярном пространстве обнаруживались многочисленные тучные клетки, иногда с признаками дегрануляции (рис. 2, *c*). Капилляры островков Лангерганса преимущественно расширены, с набухшими эндотелиоцитами (рис. 2, *d*).

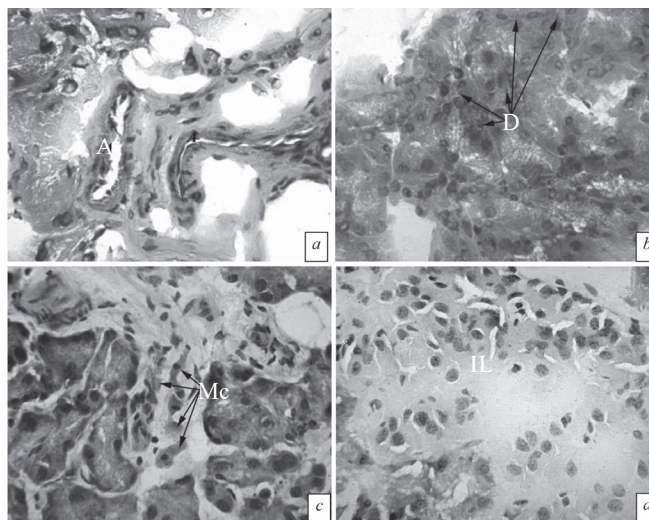


Рис. 2. Микроциркуляторное русло поджелудочной железы крысы после моделирования метаболического синдрома. А – артериолы, D – диапедезные кровоизлияния, Mc – тучные клетки, IL – островок Лангерганса. Окраска: гематоксилин–эозин (*a, b*), паральдегидфуксин (*c, d*). $\times 400$

Fig. 2. Microcirculatory bed of the rat's pancreas when modeling the metabolic syndrome. A – arterioles, D – diapedesis hemorrhages, Mc – mast cells, IL – islet of Langerhans. Hematoxylin–eosin stain (*a, b*), paraldehyde-fuchsin stain (*c, d*). $\times 400$

По данным гистологического исследования, структурные изменения паренхимы экзокринной части органа носили очаговый характер (рис. 3, *a*). В отдельных дольках обнаружены дистрофические изменения цитоплазмы ацинарных клеток в виде их вакуольной дистрофии (рис. 3, *b*). В строме органа вблизи сосудов и протоков наблюдалась преимущественно умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Вместе с тем встречались значительные очаговые скопления лимфоцитарного инфильтрата (рис. 3, *c*). Среди паренхимы экзокринной части железы обнаруживались единичные тучные клетки (рис. 3, *d*). Нарушение строения островков Лангерганса на отдельных участках проявлялось межклеточным отеком и умеренной воспалительной инфильтрацией (см. рис. 2, *d*).

При изучении препаратов поджелудочной железы, окрашенных суданом, выявлялся липоматоз междольковых пространств с единичными круглоклеточными воспалительными инфильтратами в жировой клетчатке. Отмечено также появление липидов внутри сосудов поджелудочной железы.

Моделирование МС вызывало перестройку ультраструктурной организации ацинарных клеток поджелудочной железы, затрагивающую все ее элементы. Клетки находились в различном функциональном состоянии. Большинство их уменьшались в объеме за счет снижения содержания секреторных гранул зимогена. В ряде ацинарных клеток отмечалась повышенная дегрануляция шероховатого ретикулума без значительного расширения цистерн и трансформация шероховатых вакуолей в гладкие по периферии комплекса Гольджи, а также повышенная осмиофилия мембранных структур клетки (рис. 4, *a*). Митохондрии выглядели гипертрофированными (рис. 4, *c*), а ядра этих клеток – сморщенными, с признаками кариопикноза. В других клетках ядра крупные, овальной формы, с крупными ядрышками. Митохондрии мелкие, с осмиофильным матриксом (рис. 4, *b*). Крупные жировые капли в одиночку или группами располагались среди мембран шероховатой эндоплазматической сети базальных отделов, тесно соприкасаясь с ее мембранами и митохондриями (рис. 4, *a, b*). Нередко липосомы окружены плотным кольцом рибосом, что может указывать на начальные признаки развития жировой дистрофии ацинарных клеток.

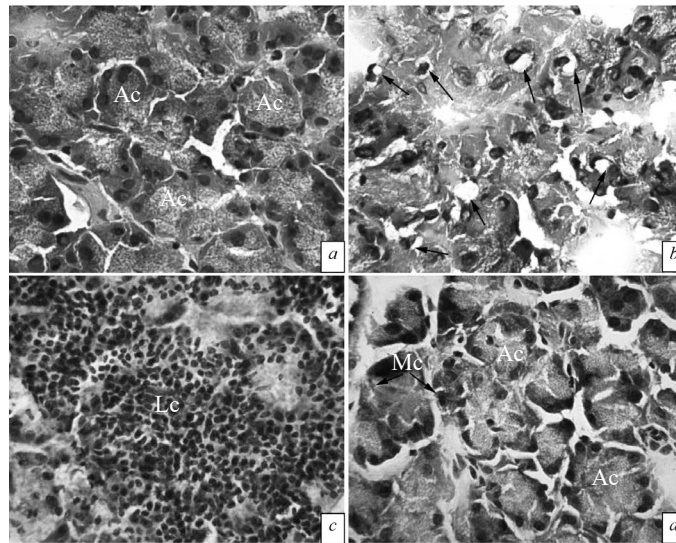


Рис. 3. Поджелудочная железа крысы после моделирования метаболического синдрома. Ас – ацинусы, стрелки – вакуоли в цитоплазме ацинарных клеток, Lc – лимфоциты, Mc – тучные клетки. Окраска: гематоксилин–эозин (a, b), паральдегидфуксин (c, d). ×400

Fig. 3. Rat's pancreas after modeling the metabolic syndrome: A – acini, the arrows show vacuoles in the cytoplasm of acinar cells, Lc – lymphocytes, Mc – mast cells. Hematoxylin–eosin stain (a, b), paraldehyde-fuchsin stain (c, d). ×400

В островках Лангерганса существенных изменений ультраструктуры β-клеток не выявлено (рис. 4, d). Отмечалось лишь опустошение незначительного числа секреторных гранул и умеренное расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, что может указывать на повышенную функциональную активность β-инсулоцитов в условиях поступления в организм дополнительных углеводов и жиров.

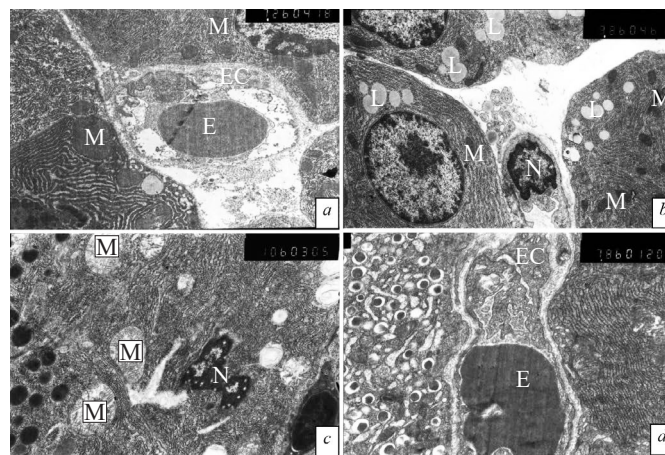


Рис. 4. Ультраструктура паренхимы и микроциркуляторного русла поджелудочной железы крысы после моделирования метаболического синдрома. L – липосомы, M – митохондрии, EC – эндотелиальные клетки, E – эритроциты, N – ядро. ×7200 (a, b, d), ×10 000 (c)

Fig. 4. Ultrastructure of the parenchyma and microcirculatory bed of the rat's pancreas after modeling the metabolic syndrome: L – liposomes, M – mitochondria, EC – endothelial cells, E – erythrocytes, N – nucleus. ×7200 (a, b, d), ×10 000 (c)

По данным электронно-микроскопического исследования микроциркуляторного русла поджелудочной железы, капилляры заполнены форменными элементами крови, эндотелиальные клетки образуют многочисленные выросты, направленные в просвет, что способствует увеличению обменной поверхности капилляров и может приводить к нарушению процессов микроциркуляции (рис. 4, a, b, d) [14]. Наблюдалось выпячивание ядерной зоны эндотелиоцитов в просвет капилляров, форма ядра менялась от овальной до округлой (рис. 4, b). В цитоплазме эндоте-

лиальных клеток располагались многочисленные мелкие и крупные пиноцитозные везикулы и крупные митохондрии, наблюдалось расширение их межклеточных щелей. В некоторых эндотелиоцитах отмечались вакуолизация и отек цитоплазмы (рис. 4, *a*). Базальная мембрана сосудов и основная мембрана ацинусов разрыхлены, местами плохо контурированы и слиты со слабо осмиофильным аморфным содержимым перикапиллярного пространства.

По данным гистохимического исследования, в эндотелиоцитах артериол поджелудочной железы после моделирования МС выявлено повышение активности ферментов углеводно-энергетического обмена по сравнению с контрольной группой. Активность ключевого фермента гликолиза – лактатдегидрогеназы повышена на 22 % ($p < 0,05$). Отмечалась также тенденция к возрастанию аэробного окисления глюкозы в цикле Кребса, на что указывало статистически не значимое повышение активности сукцинатдегидрогеназы на 7 % ($p > 0,05$).

Заключение. После моделирования метаболического синдрома верифицировали липоматоз междольковых пространств, накопление липидов в плазме крови. Морфофункциональные изменения в поджелудочной железе (спазм, краевое стояние лейкоцитов, гибель и слущивание эндотелиоцитов в просвет сосуда, стаз) выявлены во всех звеньях микроциркуляторного русла. В эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла параллельно обнаружено ускорение окисления глюкозы как в цикле Кребса, так и по гликолитическому пути, что указывает на то, что энергообеспечение клеток осуществляется на более высоком уровне. На электронно-микроскопическом уровне в эндотелиальных клетках капилляров выявлены признаки повышенного транспорта веществ через стенки сосудов: пиноцитоз, фенестрация, разрыхленность базальных мембран. Капилляры заполнены форменными элементами крови, на люминальной поверхности эндотелиоцитов наблюдалось образование складок, выростов цитоплазмы в просвет сосуда. В экзокринной паренхиме органа имелись признаки стеатоза и умеренного панкреатита.

Таким образом, выявленные в результате проведенного комплексного морфологического исследования сосудов микроциркуляторного русла поджелудочной железы после моделирования метаболического синдрома гистологические, гистохимические и ультраструктурные изменения можно расценивать как начальные признаки микроангиопатии. В свою очередь, нарушение микроциркуляции способствовало развитию ишемии, нарушению проницаемости клеточных мембран, деструкции ацинарных клеток, которые вызывают активацию панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы, приводя к возникновению отека, некроза и последующему фиброзу с экзокринной и эндокринной недостаточностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Лазебник, Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2009. – 184 с.
2. Reaven, G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *Med. Clin. North America*. – 2011. – Vol. 95, N 5. – P. 875–892. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002>
3. Roberts, C. K. Oxidative stress and metabolic syndrome / C. K. Roberts, K. K. Sindhu // *Life Sci*. – 2009. – Vol. 84, N 21–22. – P. 705–712. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.026>
4. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography / C. H. Saelly [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 4. – P. 901–907. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2011>
5. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction / M. Iantorno [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeostatic Agents*. – 2014. – Vol. 28, N 2. – P. 169–176.
6. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // *Международ. мед. журн.* – 2001. – № 3. – С. 202–208.
7. Bagi, Z. Obesity and coronary microvascular disease – implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response / Z. Bagi, Z. Broskova, A. Feher // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12, N 3. – P. 453–461. <https://doi.org/10.2174/1570161112666140423221843>
8. Nonalcoholic fatty pancreas disease / A. Mathur [et al.] // *HPB*. – 2007. – Vol. 9, N 4. – P. 312–318. <https://doi.org/10.1080/13651820701504157>
9. Kimura, W. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats / W. Kimura, J. Mössner // *Int. J. Gastrointest. Cancer*. – 1996. – Vol. 20, N 3. – P. 177–184. <https://doi.org/10.1007/bf02803766>

10. Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: b-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion / B. Maiztegui [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 200, N 2. – P. 139–149. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0386>
11. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – М. : Медицина, 1975. – 456 с.
12. Experimental models of metabolic syndrome in rats / S. Gancheva [et al.] // *Scripta Scientifica Medica.* – 2015. – Vol. 47, N 2. – P. 23–30. <https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
13. Лойда, З. Гистохимия ферментов : лаб. методы / З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер ; пер. с англ. И. Б. Бухвалова, О. В. Копьева. – М. : Мир, 1982. – 270 с.
14. Шахламов, В. А. Капилляры / В. А. Шахламов. – М. : ВЕДИ, 2007. – 287 с.

References

1. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. *Metabolic syndrome and digestive system.* Moscow, Anakharsis Publ., 2009. 184 p. (in Russian).
2. Reaven G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*, 2011, vol. 95, no. 5, pp. 875–892. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002>
3. Roberts C. K., Sindhu K. K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*, 2009, vol. 84, no. 21–22, pp. 705–712. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.026>
4. Saely C. H., Koch L., Schmid F., Marte T., Aczel S., Langer P., Hoeffle G., Drexel H. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care*, 2006, vol. 29, no. 4, pp. 901–907. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2011>
5. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N., Nistico S., Forleo G. B., Cardillo C., Tesaro M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2014, vol. 28, no. 2, pp. 169–176.
6. Buvaltsev V. I. Endothelial dysfunction as the new concept for prevention and treatment of cardio-vascular diseases. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal = International Medical Journal*, 2001, no. 3, pp. 202–208 (in Russian).
7. Bagi Z., Broskova Z., Feher A. Obesity and coronary microvascular disease – implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response. *Current Vascular Pharmacology*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 453–461. <https://doi.org/10.2174/1570161112666140423221843>
8. Mathur A., Marine M., Lu D., Swartz-Basile D. A., Saxena R., Zyromski N. J., Pitt H. A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB*, 2007, vol. 9, no. 4, pp. 312–318. <https://doi.org/10.1080/13651820701504157>
9. Kimura W., Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 1996, vol. 20, no. 3, pp. 177–184. <https://doi.org/10.1007/bf02803766>
10. Maiztegui B., Borelli M. I., Raschia M. A., Del Zotto H., Gagliardino J. J. Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: b-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion. *Journal of Endocrinology*, 2009, vol. 200, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0386>
11. Chernukh A. M., Aleksandrov P. N., Alekseev O. V. *Microcirculation.* Moscow, Meditsina Publ., 1975. 456 p. (in Russian).
12. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B., Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica*, 2015, vol. 47, no. 2, pp. 23–30. <https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
13. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T. H. *Enzyme histochemistry: a laboratory manual.* Berlin, Springer-Verlag, 1979. 344 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-67234-7>
14. Shakhlov V. A. *Capillaries.* Moscow, VEDI Publ., 2007. 287 p. (in Russian).

Информация об авторах

Кузнецова Татьяна Евгеньевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tania_k@mail.ru

Рыжковская Елена Леонидовна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ryzhkovskaya@mail.ru

Калиновская Елена Игоревна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zolutuhinaelena@mail.ru

Information about the authors

Tatiana E. Kuznetsova – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tania_k@mail.ru

Elena L. Ryzhkovskaya – Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ryzhkovskaya@mail.ru

Elena I. Kalinovskaya – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zolutuhinaelena@mail.ru