

УДК 616.13/.14-008.6-092.9

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-4-15>Т. Д. ВЛАСОВ¹, Т. И. ВЛАСОВА²

Экспериментальные модели дисфункции эндотелия. Зачем создавать и нужны ли они?

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»
430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.02.26; принята к печати 10.04.26

Резюме

Дисфункция эндотелия (ДЭ) как типовое патологическое состояние, сопровождающее большинство заболеваний, связанных с нарушением гомеостаза, зачастую носит вторичный характер, но обладает самостоятельным патогенетическим значением, участвуя в развитии атеросклероза, тромбозов и органных осложнений, в связи с чем в экспериментальных исследованиях важной задачей является воспроизведение ДЭ как самостоятельного объекта для изучения ее механизмов и способов коррекции. В данном обзоре рассмотрены существующие подходы к моделированию ДЭ: модели *in vitro*, основанные на использовании культур эндотелиальных клеток животных и человека, в том числе органоспецифичных линий, а также возможности создания трехмерных биоинженерных сосудистых конструкций, систем «орган-на-чипе»; модели *ex vivo* – исследование фрагментов сосудов или изолированных перфузируемых органов, где эндотелий сохраняет естественное микроокружение; модели *in vivo*, обеспечивающие наиболее полное воспроизведение клинических состояний.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, моделирование, культуры эндотелиальных клеток, изолированные органы, генетические модели заболеваний

Для цитирования: Власов Т. Д., Власова Т. И. Экспериментальные модели дисфункции эндотелия. Зачем создавать и нужны ли они? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2026. Т. 25, № 3. С. 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-4-15>.

UDC 616.13/.14-008.6-092.9

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-4-15>

TIMUR D. VLASOV, TATYANA I. VLASOVA

Experimental Models of Endothelial Dysfunction: Why Create Them and Are They?

¹ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² National Research Mordovia State University
68, Bolshevistskaya str., Saransk, Russia, 430000
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 17.02.26; accepted 10.04.26

Summary

Endothelial dysfunction (ED), a typical pathological condition accompanying most diseases associated with disturbances of homeostasis, is often secondary in nature but has independent pathogenetic significance, contributing to the development of atherosclerosis, thrombosis, and organ complications. Therefore, an important objective of experimental research is to reproduce ED as an independent research target for studying its mechanisms and methods for its correction. This review summarizes the existing approaches to modeling ED: *in vitro* models based on animal- and human-derived endothelial cell cultures, including organ-specific cell lines, as well as three-dimensional bioengineered vascular constructs and organ-on-a-chip systems; *ex vivo* models involving the study of vascular fragments or isolated perfused organs, where the endothelium retains its natural microenvironment; and *in vivo* models, which provide the most complete reproduction of clinical conditions.

Keywords: endothelial dysfunction, modeling, endothelial cell cultures, isolated organs, genetic disease models

For citation: Vlasov T. D., Vlasova T. I. Experimental models of endothelial dysfunction: why create them and are they? *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2026; 25(3): 4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2026-25-3-4-15>.

Введение

Дисфункции эндотелия (ДЭ) посвящены тысячи исследований, и интерес к этой проблеме остается высоким. Можно сказать, что эндотелиальная дисфункция является неотъемлемой частью любого заболевания, которое сопровождается нарушением гомеостаза [1]. Более того, даже если нарушения гомеостаза сравнительно незаметны, как, например, это наблюдается при малом объеме воспаления [2] или при психических заболеваниях [3], дисфункция эндотелия присутствует в том или другом виде. Как правило, дисфункция эндотелия вторична, т. е. является следствием основного заболевания. Однако ДЭ не просто следствие и осложнение заболевания, но имеет самостоятельное патогенетическое значение, приводя к нарушению функции других органов, что, например, наблюдается при кардио-ренальном синдроме [4]. ДЭ является главным механизмом развития таких заболеваний, как атеросклероз [5], а также может быть причиной таких осложнений, как тромбозы [6, 7]. Таким образом, учитывая патогенетическую значимость нарушения состояния эндотелия при любых заболеваниях, приводящего к развитию острых и хронических осложнений, ДЭ можно отнести к типовым патологическим состояниям [8].

В связи со столь большим значением ДЭ в патогенезе многих заболеваний и их осложнений у исследователей нередко возникает потребность в воспроизведении ДЭ в эксперименте для изучения ее механизмов и возможностей коррекции. При этом нужно понимать, что воспроизведение ДЭ именно с этой целью значительно сложнее, чем регистрация наличия ДЭ при какой-либо экспериментальной патологии. Фактически при любой патологии, которую можно воспроизвести в эксперименте, будет возникать и ДЭ, однако влияние самой смоделированной в эксперименте патологии и тех нарушений гомеостаза, которые при этом возникают, может быть слишком значимым, и ДЭ будет являться только одним из многих дополнительных патогенетических звеньев, что затруднит исследование с позиции изучения ее механизмов или возможных путей ее коррекции. Поэтому целью настоящего обзора является обобщение данных о тех направлениях экспериментальных исследований, в которых ДЭ является либо целью самого эксперимента, либо имеет столь важное значение, что позволяет ее исследовать даже при наличии другой патологии, которая воспроизводится в эксперименте.

В настоящее время существуют различные подходы к моделированию эндотелиальной дисфункции (табл. 1).

Исследования *in vitro* (клеточные технологии)

Для изучения функции эндотелия и, следовательно, для моделирования его дисфункции применяют различные модели. Так, нередко используется модели *in vitro* т. е. вне живого организма. Преимущество данных моделей – получение «чистых» условий изучения эндотелия, на который можно воздействовать необходимыми факторами для создания четко заданного повреждения эндотелиальных клеток. Еще

одним преимуществом можно назвать возможность изучения человеческих эндотелиоцитов и проведение экспериментальных исследований на человеческом материале.

Исследование эндотелиальных клеточных культур достаточно распространенная методика. Для различных целей используются как коммерческие линии (первичные и иммортализованные), так и выделенные и культивированные на средах непосредственно исследователями. Важно отметить, что при изучении культур эндотелиальных клеток всегда учитывается их органное происхождение, поскольку фенотипы эндотелиальных клеток, которые выращиваются на средах, имеют различия в зависимости от типа сосуда и органа, из которого они были исходно взяты. Используются самые различные клетки: например, эндотелиоциты крыс: из аорты [9], микрососудов легких [10], мозга [11] и других сосудов. Кроме эндотелиоцитов крыс в зависимости от задач можно получить культуры эндотелиоцитов других видов животных: быка, обезьяны [12] и т. д. Поскольку исследования *in vitro* не имеют ограничений, одним из наиболее частых объектов изучения стали эндотелиоциты человека. Наиболее широко исследуют клетки эндотелия из пупочной вены (Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) [13–15]. Однако при необходимости изучения фенотипических и функциональных особенностей эндотелия различных регионов сосудистого русла использовать эндотелиальные клетки большой подкожной вены человека (human saphenous vein endothelial cells, HSVEC), эндотелиальные клетки артерий человека (Human arterial endothelial cells, HUAEC) и другие линии [16]. В литературе встречаются описания получения культуры и исследования эндотелиоцитов из других тканей, например из различных опухолей [17], из материала, полученного при чрескожной атеротромбэктомии у пациентов с инфарктом миокарда [18], и других сосудов.

Исследование культуры эндотелиоцитов позволяет оценить влияние различных факторов на эндотелиоциты (гипо- и гипероксия, недостаток и избыток глюкозы, действие токсических и лекарственных препаратов и т. д.). Эти исследования позволяют оценить функциональные или иммунологические свойства эндотелиоцитов, такие как особенности образования различных биологически активных веществ, синтеза белков, компонентов гемостаза и многих других молекул [16]. Для исследования механизмов развития ДЭ конкретного органа при заболевании применяют культивирование органоспецифичного эндотелия в условиях, которые характерны для данного заболевания. Например, для формирования дисфункции ретинальных эндотелиоцитов эти клетки (Human retinal vascular endothelial cells, HRMECs) инкубировали в условиях различной концентрации глюкозы с последующей оценкой их пролиферации, жизнеспособности, биохимической и синтетической активности [19].

Клеточные технологии в настоящее время активно развиваются. И кроме получения линии эндотелиоцитов перед исследователями нередко стоит задача

Существующие модели дисфункции эндотелия

Table 1

Existing models of endothelial dysfunction

Уровень моделирования		Объекты исследования	Источники
in vitro (клеточные модели)	Культуры эндотелиальных клеток	Эндотелиоциты животных	[9–12]
		Эндотелиоциты человека (HUVEC, HSVEC, HUAEC, HRMEC)	[13–16, 18, 19]
		Эндотелиоциты из опухолей	[17]
	Биоинженерные сосудистые конструкции	3D-модели сосудов	[20]
	Системы «орган-на-чипе»	Микрофлюидные конструкции с эндотелием и клетками микро-окружения	[20]
	Модели с клетками-предшественницами эндотелиоцитов	Из периферической крови, крови пуповины, костного мозга, из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток	[21–22]
ex vivo	Фрагменты сосудов	Фрагменты аорты и крупных и мелких артерий крысы, других животных	[23–29]
		Перфузируемые изолированные сосуды человека	[30, 31]
	Изолированные органы	Сердце крысы, другие органы	[32–35] [36–38]
in vivo	Генетические модели	Нокаут-модели отдельных генов (eNOS (NOS3), ACE2, PPAR- δ , CD73). Гетерозиготные модели (eNOS+/- высокожировая диета). Эндотелий-специфичные нокауты GC-A (рецептор ANP), Pkd1 (Polycystin-1), NEMO в эндотелии мозга (индуцируемая модель). Модели гиперэкспрессии (END1). Комбинированные генетические модели дислипидемии eNOS + + ApoE двойной нокаут Нокаут ApoE у крыс. Селекционные линии крысы со спонтанной гипертензией	[39–43] [44] [45–47] [48] [49] [51] [52, 53]
	Модели заболеваний	Артериальная гипертензия Вазоренальная гипертензия ДОКА-солевая гипертензия Блокада NO-синтазы (L-NAME) Длительное введение ангиотензина II Фруктозная диета (модель метаболического синдрома)	[54] [55] [56] [57] [58]
		Легочная гипертензия Гипоксическая модель Гипероксическая модель (БПД) Введение монокроталина Модель тромбоэмболии легочной артерии	[59, 60] [61] [62, 63] [64, 65]
		Сахарный диабет 1 типа (химические модели: аллоксан, стрептозотоцин) 2 типа Низкие дозы стрептозотоцина или аллоксана + диета, высокожировая диета	[70] [69]
	Возрастные модели	Естественное старение Возрастные крысы и мыши Индукцированное старение Нокауты генов репарации ДНК (ERCC, XRCC, PRCC и др.) Диет-индуцированное старение Химически индуцированное старение Радиационное старение Трансфузия крови от старых мышей	[71–76] [75] [77] [78] [79] [80]

моделирования сосуда, покрытого эндотелиальными клетками, для изучения влияния давления, скорости потока и других гемодинамических параметров на эндотелий, а также изучения его свойств, приближенных к естественным условиям или при моделях заболеваний. Поэтому с учетом растущих технических возможностей стали использовать такие технологии, как создание биоинженерных каркасов с нанесением на них эндотелиальных клеток, что позволяет изучать эндотелий в более естественных для него условиях, с учетом сформированной 3D-структуры. Это позволяет создавать модели сосудов самого разного диаметра с дальнейшим изучением состояния эндотелиоцитов под влиянием гидродинамического и других факторов. Но даже эта технология достаточно далека от настоящего сосуда, поскольку в ней невозможно учитывать роль микроокружения эндотелиоцитов. Поэтому следующим шагом для преодоления этого недостатка стала возможность создания конструкций «орган-на-чипе» (organ-on-a-chip), позволяющая смоделировать микроокружение для эндотелиальных клеток, т. е. не только сформировать слой эндотелиальных клеток, но и обеспечить их контакт с гладкомышечными и другими клетками сосудов, создать условия микропотоков, имитирующих движение крови и смоделировать патологию практически любого органа [20].

Важное значение в моделировании сосудов для изучения ДЭ на культуре эндотелиальных клеток является исследование участия клеток-предшественниц эндотелиоцитов в формировании сосуда, созревании эндотелия и в развитии патологии. Клетки-предшественницы позволяют не только посеять их на среду вместе с другими клетками, но изучить участие эндотелия в росте и формировании сосудов, создании моделей микрососудистого русла. Это направление, как и упомянутые выше, также имеет несколько технологий. Клетки-предшественницы эндотелиоцитов получают из различного материала, например, используют стволовые клетки из периферической крови взрослого человека, крови пуповины новорожденного, костного мозга и других тканей. После нескольких пассажей на средах с необходимыми факторами роста выделяется фракция, обладающая свойствами предшественников эндотелиоцитов [21]. Большой интерес вызывают предшественницы эндотелиоцитов, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), представляющие собой соматические клетки, перепрограммированные с помощью вирусного вектора внедрившим факторы транскрипции Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc. Эти клетки также способны превращаться в предшественницы эндотелиоцитов [22]. Клетки-предшественницы эндотелиоцитов имеют общие свойства: они должны экспрессировать антигены эндотелиоцитов (CD31, CD105, CD144, CD146) и не иметь маркеры гемопоэтических клеток (CD14, CD45, CD115) [21]. Клетки-предшественницы способны формировать трехмерные образы сосудов, как на матрицах, так и самостоятельно формируя микрососуды, что позволяет изучать их способность к пролиферации, моделировать условия, приводящие к дисфункции эндотелия. На клетках-предшественницах возможны и исследо-

вания, связанные с изменением генома и моделями некоторых наследственных нарушений [22].

Исследования *ex vivo*

Фрагменты сосудов. Сосудистые фрагменты традиционно используются для изучения состояния эндотелия и его влияния на функции сосудов. В таких моделях эндотелиоциты находятся в привычном для них микроокружении. Кроме того, состояние эндотелия можно определить не только по биохимическим показателям, но и по влиянию эндотелиальных факторов на функцию клеток сосудистой стенки. Так, историческими можно назвать работы, в которых при исследовании фрагментов аорты крысы описаны антитромботические свойства эндотелия, не связанные с простаглиндином [23], или участие эндотелия в регуляции расслабления гладкомышечных клеток [24]. Фрагменты сосудов в этих работах инкубировались в сложных солевых растворах, таких, как раствор Кребса. При изучении фрагментов сосудов возможно сравнение участков с сохранным эндотелием и поврежденным эндотелием, например при деэндотелизации. Работ по исследованию эндотелия фрагментов сосудов очень много. На модели изолированного сосуда можно воспроизводить перфузию, приближая эндотелий к естественным условиям для изучения влияния на эндотелий сосудов таких факторов, как давление крови и напряжение сдвига [25]. Безусловно, перфузия изолированного сосуда требует более сложного оборудования, чем инкубация в растворе. Наиболее часто используются в таких исследованиях артериальные сосуды животных необходимого размера. При исследовании сосудов крысы чаще проводят исследование преимущественно крупных (аорта или крупные артерии) сосудов [26], что технически проще, чем изучение мелких. Встречаются работы с изучением фрагментов артериальных сосудов других видов животных [27]. Однако современные технические возможности позволяют исследовать эндотелий даже небольших сосудов, таких как пиальные артерии крысы, при их перфузии с соответствующим давлением и скоростью перфузии [28]. В исследованиях *ex vivo* можно изучать и венозные сосуды, и их эндотелий. Одной из популярных моделей является полоска воротной вены крысы, в том числе и для сравнения эндотелия вен с эндотелием артериальных сосудов [29].

Методика исследования эндотелия в сосудистых фрагментах применяется преимущественно на материале, полученном от животных. Значительно реже используют изолированные сосуды, полученные от человека, например мелкую подкожную артерию [30], мелкие артерии висцеральной жировой ткани [31]. Сложность этих исследований заключается в этическом согласовании, а также в том, что исследуемые сосуды должны быть взяты от донора с минимальным сроком между забором у человека и проведением исследования, т. е. преимущественно взятые во время операции, что создает сложности организационного характера.

Изолированные органы. Исследование эндотелия сосудов изолированного органа является также

довольно распространенной технологией. Это связано в первую очередь с тем, что эндотелиальные клетки находятся не только в привычном микроокружении, но и в условиях частичного сохранения функции самого органа, что создает еще большее приближение эндотелиальных клеток к естественным условиям. Кроме того, технически перфузия целого органа иногда бывает проще, чем перфузия отдельного сосуда. Недостатком этих методик можно назвать сложность, а подчас невозможность исследования конкретного типа сосудов (артерии, артериолы, вены и т. д.). При этом исследуется состав перфузата, который оттекает от изолированного органа на содержание в нем различных веществ, в том числе и эндотелиального происхождения. Еще одним из методов исследования эндотелия является возможность оценить степень сокращения сосудов органа, степень сопротивления перфузии, что тоже отражает состояние эндотелия.

Эти модели удобны тем, что позволяют исследовать эндотелий сосудов при моделировании заболеваний при изъятии органа у животных с различной патологией. Так, на изолированном сердце крысы можно изучать состояние эндотелия при сахарном диабете [32], артериальной гипертензии [33], ишемии [34], влиянии различных веществ [35]. Исследование эндотелия возможно при перфузии других органов, таких как легкие [36], почка [37], печень [38]. В каждом эксперименте решается конкретная задача с выбором критериев оценки состояния эндотелия. Наиболее часто с помощью этого методического подхода исследуется эндотелий на изолированных перфузируемых органах крыс. Но есть работы и на изолированных органах мыши, морской свинки, кролика, свиньи и других видов животных. Ограничением данного методического подхода является исключение влияния системных факторов.

Исследования *in vivo*

Несмотря на удобство и простоту оценки состояния эндотелия *in vitro* или *ex vivo*, наиболее полная и приближенная к клинике картина его состояния может быть получена в исследованиях *in vivo*. Для этого необходимо воздействие на эндотелий какими-либо факторами либо моделированием заболеваний, при которых формируется дисфункция эндотелия.

Генетические модели. Удобным и очень корректным методом изучения эндотелиальной дисфункции являются генетические модели, при помощи которых можно смоделировать заданную патологию, связанную с дефицитом одного из факторов, образующихся в эндотелии. Главным минусом этих моделей можно назвать относительную дороговизну экспериментального материала, а также достаточно ограниченное применение, поскольку позволяет установить роль только какого-либо одного фактора, причем во всех клетках, включая эндотелий (за редким исключением), в последующем развитии той или другой патологии, ограничивая оценку других факторов в развитии этой патологии. Т. е. фактически на этих моделях можно изучать аналоги моногенных заболеваний у человека, которые встречаются достаточно редко.

Одним из первых генов, на модели удаления которого изучалась дисфункция эндотелия, был ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS, NOS3). Полное выключение этого гена приводит у нокаутных мышей к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии и инсулинорезистентности [39, 40]. Список генов, выключение которых изучалось с позиции оценки их роли в эндотелиальной функции, очень велик. Изучалось влияние таких генов, как ген ангиотензин-превращающего фермента-2 [41], ген δ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- δ) [42], ген экто-5'-нуклеотидазы (CD73) [43] и многих других.

Важным направлением исследований генетических моделей является не только изучение животных с гомозиготным выключением гена, но и гетерозиготным, с частичным сохранением его экспрессии, что позволяет моделировать состояния, близкие к клиническим, связанным с полиморфизмом генов. В этом случае можно изучать такую генетическую патологию в сочетании с действием других факторов. Например, в работе S. Cook et al. изучалось сочетанное влияние частичного выключения гена eNOS (eNOS^{+/-}) и высокожировой диеты на развитие артериальной гипертензии и инсулинорезистентности у мышей [44]. Гетерозиготные животные с наследственной патологией часто используются в исследовании роли наследственной предрасположенности к заболеваниям.

Тем не менее создание линий мышей, гомозиготных или гетерозиготных по выключению того или другого гена, сопровождается проблемой, что этот ген выключается во всех клетках, где должна быть его экспрессия, не только в эндотелиальных. Для того чтобы этого избежать, иногда применяется методика изолированного выключения гена только в эндотелии, например гена *GC-A*, кодирующего рецептор предсердного натрийуретического пептида (ANP) [45] или гена *Pkd1*, кодирующего полицистин-1 (Polycystin-1) [46]. Такие генетические модели позволяют с помощью создания «чистого» эндотелиального дефекта устанавливать значение эндотелиальных факторов в развитии ДЭ и ее связи с заболеваниями. Созданы модели, которые позволяют индуцировать ДЭ даже в нужный период жизни животных и локально, как, например, описанное в статье D. A. Ridder et al. выключение гена NEMO в эндотелиальных клетках сосудов мозга с помощью введения тамоксифена мышам линии *Slco1c1-CreERT2* [47]. Еще один из вариантов генетической модели ДЭ с одновременным развитием артериальной гипертензии связан с гиперэкспрессией вазоконстриктора эндотелина-1 [48].

Помимо упомянутых ранее моделей с выключением гена, который кодирует один из эндотелиальных факторов, например eNOS, что приводит к развитию артериальной гипертензии, существуют генетические модели с развитием дислипидемии для изучения ДЭ и ее роли в развитии атеросклероза. Например, описаны модели с одновременным выключением у мышей не только eNOS, но и ApoE, что приводит к

накоплению в крови у нокаутных мышей липопротеинов низкой плотности и создает условия развития атеросклероза. При этом ДЭ связана не только с дефектом образования в эндотелии оксида азота, но и с дислипидемией [49].

Генетические модели животных, позволяющие изучать ДЭ, создаются и на других видах животных. Разработаны методики для создания нокаутных линий крыс [50], которые применяются для получения линий с выключенным геном, например гена *ApoE* [51], что приводит к дислипидемии и дисфункции эндотелия как основе атеросклероза.

Кроме генноинженерных линий животных, которые имеют конкретные дефекты заданных генов, очень часто используют линии животных, полученных закреплением заданных параметров путем длительной селекции. Так, одной из самых популярных моделей наследственной гипертензии, позволяющей изучать ДЭ, является линия крыс со спонтанно развивающейся гипертензией (*spontaneously hypertensive rats*, SHR) [52, 53].

Моделирование заболеваний. Помимо генетических моделей для исследования ДЭ можно использовать модели заболеваний, которые сопровождаются данным патологическим состоянием, имеющим важное патогенетическое значение в развитии заболевания, что позволяет изучать его как самостоятельное нарушение. Этот методический подход тесно перекликается с различными методиками воспроизведения моделей заболеваний у животных и является, возможно, самой близкой моделью заболеваний у человека. Как указывалось ранее, ДЭ практически всегда вторична, она возникает на фоне системных нарушений или заболеваний под влиянием эндогенных или экзогенных факторов. Именно моделирование заболевания как причины развития ДЭ позволяет изучать ее в условиях самого начала развития заболевания, в разгаре заболевания, исследовать влияние методов лечения на развитие ДЭ и других факторов, которые могут повлиять на нее.

Модели заболеваний, при которых возникает выраженная ДЭ, разнообразны. Они могут быть генетическими либо воспроизведенными различными другими методами (хирургическим, введением лекарственных препаратов и т. д.). В данном обзоре будут рассмотрены модели заболеваний, которые сочетаются с выраженной ДЭ, ради которой их можно воспроизводить. К ним относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия. Это не означает, что при создании моделей других заболеваний не возникает ДЭ, но именно при перечисленных патологиях ДЭ проявляется наиболее ярко и может изучаться самостоятельно.

Артериальная гипертензия. Хорошо известно, что артериальная гипертензия может являться как следствием, так и причиной ДЭ, в зависимости от механизма развития. И безусловно, любая модель артериальной гипертензии на животных также вызывает ДЭ. Кроме генетических моделей гипертензии, о которых было сказано выше, существует много других, когда артериальная гипертензия воспроизво-

дится на исходно здоровых животных, в результате чего также формируется значимая ДЭ, позволяющая использовать эти модели для ее изучения. Так, ДЭ может воспроизводиться на таких моделях артериальной гипертензии, как вазоренальная [54], ДОКА-солевая (вызванная введением дезоксикортикостерон ацетата и солевой нагрузкой) [55] и других. При этом выраженная ДЭ является вторичной, вызванной развитием артериальной гипертензии, что также может решить отдельные задачи, которые стоят перед экспериментатором.

Однако, возможно, моделировать первичную ДЭ, вызывающую артериальную гипертензию, в этом случае вторичной будет артериальная гипертензия. Эти модели связаны преимущественно с введением веществ, влияющих на эндотелий и приводящих к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, а следовательно, к повышению сосудистого тонуса. Наиболее часто для этих целей используют препараты, блокирующие образование эндотелиальных вазодилаторов, в первую очередь оксида азота. Так, одной из самых простых моделей является блокада синтаз оксида азота с помощью нитроаргинина, например L-NAME, что сопровождается нарушением образования NO в эндотелии [56]. Еще одной моделью ДЭ, которая сопровождается вторичной артериальной гипертензией, можно назвать длительное введение АТ-II [57]. Нередко при формировании артериальной гипертензии возникают дополнительные нарушения, которые тоже влияют на дисфункцию эндотелия. Так, например, при длительном кормлении крыс фруктозой формируется артериальная гипертензия и инсулинорезистентность, что в сочетании с избыточной массой тела крыс считается моделью метаболического синдрома. При этом формируется выраженная дисфункция эндотелия, которая связана с несколькими механизмами [58].

Однако в отдельных случаях исследователи решают задачу не создания модели системной ДЭ при формировании заболевания, но изучения органных изменений, сопровождающихся локальной ДЭ, часто в сочетании с системной. Таким примером может служить воспроизведение легочной артериальной гипертензии, при которой ДЭ имеет большое значение, нередко являясь основным механизмом развития заболеваний.

Модели для воспроизведения легочной гипертензии очень разнообразны. Наиболее часто применяемая модель – гипоксическая, когда животные подвергаются на определенном этапе жизни длительной гипоксии [59, 60]. Однако существуют и другие модели, например гипероксическая с воспроизведением бронхо-пульмональной дисплазии и легочной гипертензии [61], с помощью введения монокроталина [62, 63], моделированием тромбоэмболии легочной артерии [64, 65] и некоторые другие. Во всех этих моделях эндотелиальная дисфункция имеет ключевое значение в механизме развития легочной гипертензии. После воспроизведения этой патологии эндотелиальные клетки сосудов легких можно изучать *ex vivo* либо *in vitro* для уточнения механизмов развития нарушения.

Соответствие возраста крысы и взрослого человека (по Sengupta P., 2013 [73]),
соответствие возраста мыши и взрослого человека (по Wang S., 2020 [74]) с дополнениями

Table 2

Age correspondence between rats and adult humans (adapted from Sengupta P., 2013 [73]) and between mice
and adult humans (adapted from Wang S., 2020 [74])

Крыса		Мышь	
Возраст крысы, лет	Возраст человека, лет	Возраст мыши, месяцы	Возраст человека, лет
6 месяцев (0,5)	18	10,0 недель (2,3)	20
12 месяцев (1,0)	30	27,5 недель (6,3)	30
18 месяцев (1,5)	45	45,0 недель (10,3)	40
24 месяцев (2,0)	60	62,5 недель (14,4)	50
30 месяцев (2,5)	75	68,6 недель (15,8)	60
36 месяцев (3,0)	90	73,3 недель (16,9)	70
42 месяца (3,5)	105	102,9 недель (23,7)	80
45 месяцев (3,75)	113		
48 месяцев (4,0)	120		

Сахарный диабет (СД) может служить одним из лучших примеров ДЭ, возникшей вторично в связи с метаболическими нарушениями [66]. При этом ДЭ имеет выраженную степень и является причиной многих осложнений СД, что делает эту модель одной из приоритетных для изучения механизмов данного процесса. Подчеркивается значимость экспериментальных моделей диабета для изучения как состояния эндотелия, так и других структур сосудистой стенки [67].

ДЭ при диабете имеет много механизмов развития, из которых самым главным является гипергликемия, которая запускает многочисленные дальнейшие механизмы повреждения, такие как воспаление, повреждение активными формами кислорода, нарушение образования вазодилататоров и т. д. [68].

Существует множество подходов для моделирования СД 1 типа (СД1): генетический, хирургический, с использованием вирусов и с помощью химических веществ [69]. Очень часто СД 1 типа моделируется для отработки методов лечения, таких как трансплантация бета-клеток для отработки методов лечения диабета или исследование молекулярных и генетических механизмов его развития. Поэтому для исследования ДЭ хирургические, генетические и вирусные модели использовать нерационально. Однако модели, связанные с введением химических веществ, просты, воспроизводимы и вызывают СД 1 типа у различных видов животных с развитием ДЭ как одного из осложнений диабета. Традиционно для воспроизведения СД1 используются такие вещества, как аллоксан и стрептозотцин, которые переносятся в бета-клетки поджелудочной железы за счет активного транспорта с помощью GLUT-2, накапливаются в бета-клетках и повреждают их [70]. Причем для воспроизведения диабета достаточно одной инъекции в правильно выбранной дозировке.

Модель СД 2 типа (СД2) более предпочтительна для воспроизведения ДЭ. Диабет протекает менее

остро, чем при первом типе. Кроме того, как правило, животные с моделью СД2 имеют дополнительные факторы, вызывающие ДЭ, такие как дислипидемия и ожирение.

Для воспроизведения СД 2 типа также существует несколько подходов: генетический, хирургический, с помощью диеты и с помощью химических веществ. Чаще используется несколько воздействий в их сочетании, например особая высококалорийная диета плюс другие методы воздействия. Наиболее распространенным вариантом создания модели СД2 является химическое повреждение бета-клеток низкими дозами стрептозотцина или аллоксана, которые ниже, чем при моделировании СД 1 типа, но при этом создают некоторый уровень повреждения, сопровождающийся нарушением толерантности к глюкозе. При кормлении животных высокожировой диетой у них развивается диабет, являющийся аналогом СД 2 типа у человека [69].

Существуют и генетические модели СД 2 типа на мышах и крысах, но для воспроизведения ДЭ такие модели нецелесообразны из-за стоимости и сложности поддержания генетических линий.

Старение. Известно, что возраст является одним из естественных факторов нарушения эндотелиальной функции [71, 72], что делает возможным исследовать ДЭ без каких-либо вмешательств в состояние эндотелия со стороны исследователя. Но даже при использовании этой модели имеются разные подходы как к выбору животных, так и к выбору методики моделирования возрастных животных.

Естественное старение. Очень сложно перенести срок жизни животного на соответствующий возраст человека. В большинстве случаев делаются определенные допущения. Так, например, возраст крысы может быть сопоставлен с возрастом человека в следующем соотношении (табл. 2).

Таким образом, у взрослой крысы в среднем 1 день равен 30 дням у человека по сроку жизни,

хотя в каждый период, особенно до половозрелого возраста, соотношения другие и возраст животного, соответствующий детскому и подростковому у человека, рассчитывается по гораздо более сложной формуле.

При работе с мышами расчеты похожи, но в литературных данных есть определенные различия. Так, при проведении параллелей возраста мыши и человека получается следующая пропорция (табл. 2). По данным P. R. Barros et al., срок жизни мыши приблизительно в 45 раз быстрее, чем у человека [75]. И возраст мыши от 10 до 15 месяцев соответствует 38–47 годам у человека, что и должно брать в контрольную группу как средний возраст при изучении возрастных изменений. Мыши возраста 18–24 месяца соответствуют возрасту человека 56–69 лет [75]. И если данные по соответствию возраста мыши молодому и зрелому возрасту человека у разных авторов не противоречат друг другу [74, 75], то соответствие срока жизни мыши пожилому и старческому возрасту человека значительно различаются. По данным S. Dutta et al., биомаркеры старения у мыши становятся заметными с 18 месяцев при общей продолжительности жизни около 24 месяцев [76], что несколько позднее, чем по данным Wang et al. [74].

Таким образом, для использования естественного старения животного для создания модели эндотелиальной дисфункции требуется содержание мыши или крысы от 1,5 до 2 лет, что усложняет выбор этой модели. В связи с этим часто применяют методы моделирования ускоренного старения, что уменьшает время достижения необходимого возраста.

Индукцированное старение. Нередко для формирования сенесцентного фенотипа клеток применяют различные методики ускоренного старения. Не существует стандартных методик для обеспечения такого процесса, поскольку в большинстве случаев они являются лишь частичным аналогом естественного старения.

Имеются многочисленные генетические модели старения, созданные преимущественно на мышах (более 30 моделей), что позволяет с учетом характера нокаутного гена изучать старение и состояние тканей [75], включая эндотелий. Эти модели связаны с выключением или модификацией генов, отвечающих за репарацию ДНК (*ERCC1-6*, *XRCC*, *PRCDC* и многих других).

Методики, не связанные с генетическим старением, построены либо на особенностях диеты, либо на воздействии повреждающих факторов, вызывающих изменения, аналогичные старению клеток.

Методы стимуляции ускоренного старения с использованием диеты основаны преимущественно на применении высокожировой, высококалорийной диеты, иногда с избытком белков или углеводов [77]. При этом проявляются не только признаки ускоренного старения клеток, но и последствия избыточной массы тела, что приближает эту модель скорее к метаболическому синдрому, чем к модели старения.

Введение различных веществ значительно разнообразнее влияет на эндотелий сосудов и также только

частично соотносится с процессом старения, поскольку любое химическое повреждение или дизметаболическое нарушение сопровождается нарушением состояния эндотелия и других клеток, что имеет некоторые общие механизмы с их старением. Тем не менее ускоренное старение можно использовать для исследования состояния эндотелия в этих условиях. Так, хорошо известным методом старения является введение D-галактозы, что приводит к ускоренным возрастным изменениям [78]. Применительно к эндотелию данная методика использовалась в работе M. Wu et al. для ускорения старения эндотелия при изучении дисфункции микрососудов головного мозга и состояния гемато-энцефалического барьера у крыс [53].

Еще одним методом стимуляции системного старения тканей может служить радиационное облучение животных в сублетальных дозах, что сопровождается клеточными изменениями, похожими на таковые при старении [79]. Системное облучение приводит к повреждению всех тканей, включая эндотелий. И хотя эта методика рассматривается как модель старения, ее скорее можно рассматривать как модель радиационного повреждения эндотелия.

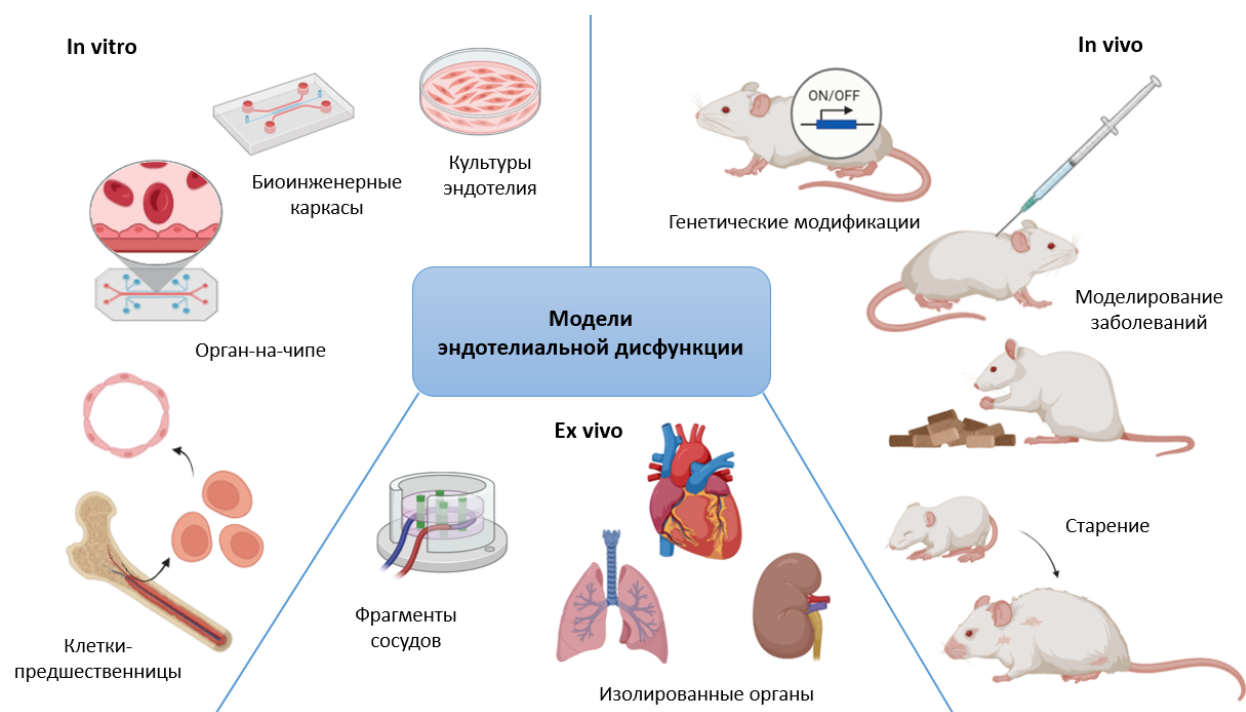
Также интересным методом искусственного старения животных может быть переливание молодому животному крови от старого животного [80]. В этих экспериментах маркеры старения появились у молодых мышей после трансфузии крови от старых мышей во множестве тканей, включая мозг, сердце, легкие, скелетную мышцу, почки, печень и другие ткани. Эндотелий в этом исследовании не изучался, но можно предположить, что столь системное проявление признаков (маркеров) старения должно быть и на эндотелиальных клетках, тем более что они непосредственно контактируют с кровью, перелитой от старого животного.

Существуют методики старения, направленные преимущественно на отдельные ткани и органы [81], которые связаны с моделированием заболеваний тех или других органов, что также сопровождается механизмами повреждения, сходными с таковыми при старении.

Заключение

В настоящее время существует большое количество моделей ДЭ (рисунок).

Но, несмотря на большой спектр возможностей по выбору моделей для изучения дисфункции эндотелия, исследователь должен выбирать модель соответственно поставленным задачам. Поскольку достаточно редко требуется моделирование нарушения функции эндотелия без привязки к конкретной патологии или конкретному органу, на первый взгляд выбор модели для исследователя упрощается. Однако, если задачей исследователя является именно изучение эндотелиальной дисфункции, любая экспериментальная патология может потребовать применения нескольких моделей для исключения методической ошибки или исключения влияния отдельных факторов на эндотелиальную дисфункцию, что иногда требует дополнительных методических подходов.



Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия
Modern approaches to modeling endothelial dysfunction

Конфликт интересов / Conflict of Interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. Т. 18, № 2. С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
2. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, et al. Effect of endodontic treatment on endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis—a prospective intervention study. Clin Oral Investig. 2023 Sep;27(9):5617–5625. Doi: 10.1007/s00784-023-05183-z.
3. Lizano P, Pong S, Santarriaga S, et al. Brain microvascular endothelial cells and blood-brain barrier dysfunction in psychotic disorders. Mol Psychiatry. 2023 Sep;28(9):3698–3708. Doi: 10.1038/s41380-023-02255-0.
4. Khandait H, Sodhi SS, Khandekar N, Bhattad VB. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction: insights into pathophysiology and recent advances. Cardiorenal Med. 2025;15(1):41–60. Doi: 10.1159/000542633.
5. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021 Jul;73(3):924–967. Doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.
6. Elyaspour Z, Zibaeenezhad MJ, Razmkhah M, Razeighan-Jahromi I. Is it all about endothelial dysfunction and thrombosis formation? The secret of COVID-19. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:10760296211042940. Doi: 10.1177/10760296211042940.
7. Бровкина Е. А. Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). 2025. Т. 12, № 1. С. 55–61. [Brovkina EA. Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children with postoperative thrombocytosis (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):55–61. (In Russ.)]. Doi: 10.21682/2311-1267-2025-12-1-55-61.
8. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21, № 2. С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional blood circulation and microcirculation. 2022;21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.
9. Andre P, Schott C, Michel M, Stoclet JC. Endothelial and smooth muscle cells from the same rat aorta. In Vitro Cell Dev Biol. 1991;27A(9):687–8. Doi: 10.1007/BF02633212. PMID: 1917788.
10. Alphonse R, Vadivel A, Zhong S, et al. The isolation and culture of endothelial colony-forming cells from human and rat lungs. Nat Protoc. 2015;10:1697–1708. Doi: 10.1038/nprot.2015.107.
11. Luo J, Yin X, Sanchez A, et al. Purification of endothelial cells from rat brain. Methods Mol Biol. 2014;1135:357–64. Doi: 10.1007/978-1-4939-0320-7_29. PMID: 24510878.
12. Taylor L, Foxall T, Auger K, et al. Comparison of prostaglandin synthesis by endothelial cells from blood vessels originating in the rat, baboon, calf and human. Atherosclerosis. 1987 Jun;65(3):227–36. Doi: 10.1016/0021-9150(87)90038-4. PMID: 3113442.
13. Савицкий Д. В., Линькова Н. С., Кожевникова Е. О. и др. Сиртуины и хемокины – маркеры репликативного и индуцированного старения эндотелиоцитов человека // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7, № 5-2. С. 12–20. [Savitskiy DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, et al. Sirtuins and chemokines as markers of replicative and induced senescence of human endotheliocytes. Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(5-2):12–20. (In Russ.)]. Doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.2.

14. Стрельникова Е. А., Калинин Р. Е., Сучков И. А. и др. Возможности моделирования эндотелиально-мезенхимального перехода в первичных культурах эндотелиоцитов *in vitro* // Прикладные информационные аспекты медицины. 2025. Т. 28, № 2. С. 53–59. [Strelnikova EA, Kalinin RE, Suchkov IA, et al. Possibilities of studying the endothelial-mesenchymal transition in primary cultures of endothelial cells *in vitro*. *Applied aspects of medicine*. 2025; 28(2):53–59. (In Russ.)]. Doi: 10.18499/2070-9277-2025-28-2-53-59.
15. Trinidad FRJ, Ruiz MA, Batllo NS, et al. Linking *in vitro* models of endothelial dysfunction with cell senescence. *Life* (Basel). 2021 Nov 30; 11(12):1323. Doi: 10.3390/life11121323. PMID: 34947854; PMCID: PMC8709253.
16. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Короткова Н. В., Мжаванадзе Н. Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* // Гены и Клетки. 2019. Т. 14, № 1. С. 22–32. [Kalinin RE, Suchkov IA, Korotkova NV, Mzhavanadze ND. Study of molecular mechanisms of endothelial dysfunction *in vitro*. *Genes and Cells*. 2019; 14(1):22–32. (In Russ.)]. Doi: 10.23868/201903003.
17. Naschberger E, Schellerer VS, Rau TT, et al. Isolation of endothelial cells from human tumors. *Methods Mol Biol*. 2011; 731:209–18. Doi: 10.1007/978-1-61779-080-5_18. PMID: 21516410.
18. Gallogly S, Fujisawa T, Hung JD, et al. Generation of a novel *in vitro* model to study endothelial dysfunction from atherothrombotic specimens. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Dec; 35(6):1281–1290. Doi: 10.1007/s10557-021-07151-9.
19. Wang Q, Zhang X, Wang K, et al. An *in vitro* model of diabetic retinal vascular endothelial dysfunction and neuroretinal degeneration. *J Diabetes Res*. 2021 Nov 10; 2021:9765119. Doi: 10.1155/2021/9765119.
20. Singh J, Ruhoff AM, Ashok D, et al. Engineering advanced *in vitro* models of endothelial dysfunction. *Trends Biotechnol*. 2025 Aug; 43(8):1892–1903. Doi: 10.1016/j.tibtech.2025.03.004.
21. Peters EB. Endothelial progenitor cells for the vascularization of engineered tissues. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018 Feb; 24(1):1–24. Doi: 10.1089/ten.TEB.2017.0127.
22. Florido MHC, Ziats NP. Endothelial dysfunction and cardiovascular diseases: the role of human induced pluripotent stem cells and tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2024 Aug; 112(8):1286–1304. Doi: 10.1002/jbm.a.37669.
23. Schattner MA, Gimeno M, Lazzari MA. Rat's vessel wall generates an antiaggregatory substance independent of prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Med*. 1985 Sep; 19(3):251–60. Doi: 10.1016/0262-1746(85)90138-6.
24. Auguet M, Delaflotte S, Pirotzky E, et al. Role of endothelium on phenylephrine-triggered contractile events in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 1989; 3(6):655–64. Doi: 10.1111/j.1472-8206.1989.tb00466.x.
25. Koller A, Huang A. Shear stress-induced dilation is attenuated in skeletal muscle arterioles of hypertensive rats. *Hypertension*. 1995 Apr; 25(4 Pt 2):758–63. Doi: 10.1161/01.hyp.25.4.758.
26. Ермолаев П. А., Храмых Т. П., Корпачева О. В. и др. Оригинальный метод оценки вазомоторной функции эндотелия изолированного сосуда в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170, № 10. С. 529–532. [Ermolaev PA, Khramykh TP, Korpacheva OV, et al. An original method for assessing the vasomotor function of the endothelium of an isolated vessel in an experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 170(10):529–532. (In Russ.)]. Doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-10-529-532.
27. Yuan Y, Mier RA, Chilian WM, et al. Interaction of neutrophils and endothelium in isolated coronary venules and arterioles. *Am J Physiol*. 1995 Jan; 268(1 Pt 2):H490–8. Doi: 10.1152/ajpheart.1995.268.1.H490.
28. Aleksandrowicz M. Role of oxidative/nitrosative stress in dysfunction of rat's intracerebral parenchymal arterioles in low sodium environment in the presence of vasopressin. *Pflugers Arch*. 2025 Jul; 477(7):993–1005. Doi: 10.1007/s00424-025-03097-1.
29. Suga T, Itoh H, Shimomura A, et al. Comparison of the effects of various vasodilators on the rat portal vein and mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*. 1993 Sep 28; 242(2):129–36. Doi: 10.1016/0014-2999(93)90072-p.
30. Falloon BJ, Heagerty AM. *In vitro* perfusion studies of human resistance artery function in essential hypertension. *Hypertension*. 1994 Jul; 24(1):16–23. Doi: 10.1161/01.hyp.24.1.16.
31. Schinzari F, De Stefano A, Sica G, et al. Role of L-type Ca²⁺-channels in the vasorelaxing response to finerenone in arteries of human visceral adipose tissue. *Physiol Rep*. 2024 Sep; 12(18):e70062. Doi: 10.14814/phy2.70062.
32. Rösen P, Ballhausen T, Stockklauser K. Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart: mechanisms and implications. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 Jul; 31 Suppl:S143–55. Doi: 10.1016/0168-8227(96)01242-9.
33. Rouver WDN, Ferreira CRS, Delgado NTB, Santos RLD. Surgically induced deficiency of sex hormones modulates coronary vasodilation by estradiol in hypertension. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020 Dec 15; 32(3):215–223. Doi: 10.1515/jbcpp-2020-0042.
34. Stroethoff M, Schneider N, Sung L, et al. Cardioprotection by preconditioning with intralipid is sustained in a model of endothelial dysfunction for isolated-perfused hearts. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 12; 25(20):10975. Doi: 10.3390/ijms252010975.
35. Shah AJ, Qamar HM, Salma U, Khan T. Cinnamic acid lowers blood pressure and reverses vascular endothelial dysfunction in rats. *J Food Drug Anal*. 2024 Dec 15; 32(4):577–588. Doi: 10.38212/2224-6614.3530. 117(6):1047–52. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb16695.x.
36. Parapanov R, Debonneville A, Allouche M, et al. Transient heat stress protects from severe endothelial damage and dysfunction during prolonged experimental ex-vivo lung perfusion. *Front Immunol*. 2024 May 14; 15:1390026. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1390026.
37. Marques AAM, da Silva CHF, de Souza P, et al. Nitric oxide and Ca²⁺-activated high-conductance K⁺ channels mediate nothofagin-induced endothelium-dependent vasodilation in the perfused rat kidney. *Chem Biol Interact*. 2020 Aug 25; 327:109182. Doi: 10.1016/j.cbi.2020.109182.
38. Lopez A, Panisello-Rosello A, Castro-Benitez C, Adam R. Glycocalyx preservation and NO production in fatty livers-the protective role of high molecular polyethylene glycol in cold ischemia injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 12; 19(8):2375. Doi: 10.3390/ijms19082375.
39. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 Nov 12; 93(23):13176–81. Doi: 10.1073/pnas.93.23.13176.
40. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2001 Jul 17; 104(3):342–5. Doi: 10.1161/01.cir.104.3.342.
41. Rabelo LA, Todiras M, Nunes-Souza V, et al. Genetic deletion of ACE2 induces vascular dysfunction in C57BL/6 mice: role of nitric oxide imbalance and oxidative stress. *PLoS One*. 2016 Apr 12; 11(4):e0150255. Doi: 10.1371/journal.pone.0150255. PMID: 27070147.
42. d'Uscio LV, He T, Santhanam AV, et al. Mechanisms of vascular dysfunction in mice with endothelium-specific dele-

- tion of the PPAR- δ gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Apr 1;306(7):H1001–10. Doi: 10.1152/ajpheart.00761.2013.
43. Mierzejewska P, Zabielska MA, Kutryb-Zajac B, et al. Impaired L-arginine metabolism marks endothelial dysfunction in CD73-deficient mice. *Mol Cell Biochem*. 2019 Aug; 458(1-2): 133–142. Doi: 10.1007/s11010-019-03537-4.
44. Cook S, Hugli O, Egli M, et al. Partial gene deletion of endothelial nitric oxide synthase predisposes to exaggerated high-fat diet-induced insulin resistance and arterial hypertension. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2067–72. Doi: 10.2337/diabetes.53.8.2067.
45. Sabrane K, Kruse MN, Gazinski A, Kuhn M. Chronic endothelium-dependent regulation of arterial blood pressure by atrial natriuretic peptide: role of nitric oxide and endothelin-1. *Endocrinology*. 2009 May;150(5):2382–7. Doi: 10.1210/en.2008-1360.
46. Hamzaoui M, Groussard D, Nezam D, et al. Endothelium-specific deficiency of polycystin-1 promotes hypertension and cardiovascular disorders. *Hypertension*. 2022 Nov;79(11):2542–2551. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19057.
47. Ridder DA, Wenzel J, Müller K, et al. Brain endothelial TAK1 and NEMO safeguard the neurovascular unit. *J Exp Med*. 2015 Sep 21;212(10):1529–49. Doi: 10.1084/jem.20150165.
48. Leung JW, Wong WT, Koon HW, et al. Transgenic mice over-expressing ET-1 in the endothelial cells develop systemic hypertension with altered vascular reactivity. *PLoS One*. 2011;6(11):e26994. Doi: 10.1371/journal.pone.0026994.
49. Liu K, Chen B, Zeng F, et al. ApoE/NOS3 knockout mice as a novel cardiovascular disease model of hypertension and atherosclerosis. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 1;13(11):1998. Doi: 10.3390/genes13111998.
50. Mashimo T. Gene targeting technologies in rats: zinc finger nucleases, transcription activator-like effector nucleases, and clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *Dev Growth Differ*. 2014 Jan;56(1):46–52. Doi: 10.1111/dgd.12110.
51. Berenji Ardestani S, Matchkov VV, Hansen K, et al. Extensive simulated diving aggravates endothelial dysfunction in male pro-atherosclerotic ApoE knockout rats. *Front Physiol*. 2020 Dec 23;11:611208. Doi: 10.3389/fphys.2020.611208.
52. Potje SR, Grando MD, Chignalia AZ, et al. Reduced caveolae density in arteries of SHR contributes to endothelial dysfunction and ROS production. *Sci Rep*. 2019 Apr 30;9(1):6696. Doi: 10.1038/s41598-019-43193-8. PMID: 31040342; PMCID: PMC6491560.
53. Wu M, Li D, Qiu F, et al. Aging aggravates cognitive dysfunction in spontaneously hypertensive rats by inducing cerebral microvascular endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2025 Mar 13;20(3):e0316383. Doi: 10.1371/journal.pone.0316383. PMID: 40080509.
54. Oliveira PR, Oliveira PB, Rossignoli PS, et al. Exercise training attenuates angiotensin II-induced vasoconstriction in the aorta of normotensive but not hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2020 Apr;105(4):732–742. Doi: 10.1113/EP088139.
55. Silva GC, Silva JF, Diniz TF, et al. Endothelial dysfunction in DOCA-salt-hypertensive mice: role of neuronal nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jun 1;130(11):895–906. Doi: 10.1042/CS20160062.
56. Paulis L, Zicha J, Kunes J, et al. Regression of L-NAME-induced hypertension: the role of nitric oxide and endothelium-derived constricting factor. *Hypertens Res*. 2008 Apr;31(4):793–803. Doi: 10.1291/hypres.31.793.
57. Trejo-Moreno C, Jiménez-Ferrer E, Castro-Martínez G, et al. Characterization of a murine model of endothelial dysfunction induced by chronic intraperitoneal administration of angiotensin II. *Sci Rep*. 2021;11:21193. Doi: 10.1038/s41598-021-00676-x.
58. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2009 Dec;332(1-2):145–59. Doi: 10.1007/s11010-009-0184-4.
59. Rodor J, Chen SH, Scanlon JP, et al. Single-cell RNA sequencing profiling of mouse endothelial cells in response to pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2022 Aug 24;118(11):2519–2534. Doi: 10.1093/cvr/cvab296.
60. Bian JS, Chen J, Zhang J, et al. ErbB3 governs endothelial dysfunction in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2024 Nov 5;150(19):1533–1553. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067005.
61. Dumas de la Roque E, Smeralda G, Quignard JF, et al. Altered vasoreactivity in neonatal rats with pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: Implication of both eNOS phosphorylation and calcium signaling. *PLoS One*. 2017 Feb 24;12(2):e0173044. Doi: 10.1371/journal.pone.0173044.
62. Колосеев Н. Л., Сулонова О. В., Смирнова С. Л. и др. Параметры биоэлектрического импеданса легких у самок крыс линии Вистар при экспериментальной легочной гипертензии // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2019. Т. 105, № 8. С. 1041–1053. [Kolomeets NL, Suslonova OV, Smirnova SL, et al. Parameters of bioelectrical impedance of the lungs in female Wistar rats with experimental pulmonary hypertension. *Sechenov Russian Physiological Journal*. 2019;105(8):1041–1053. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0869813919080089.
63. Nijima R, Otani K, Kodama T, et al. Minocycline prevents monocrotaline-induced pulmonary hypertension through the attenuation of endothelial dysfunction and vascular wall thickening. *J Pharmacol Sci*. 2025 Jan;157(1):39–44. Doi: 10.1016/j.jphs.2024.12.002.
64. Карпов А. А., Аникин Н. А., Черепанов Д. Е. и др. Модель хронической тромбозмобической легочной гипертензии у крыс, вызванная повторным внутривенным введением биodeградируемых микросфер из альгината натрия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. Т. 18, № 1. С. 86–95. [Karpov AA, Anikin NA, Cherepanov DE, et al. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats, caused by repeated intravenous administration of biodegradable microspheres from sodium alginate. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(1):86–95. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95.
65. Карпов А. А., Шиленко Л. А., Ваулина Д. Д. и др. Экспериментальная модель хронической тромбозмобической легочной гипертензии с применением микроинкапсулированных частиц фибрина // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т. 23, № 4. С. 31–37. [Karpov AA, Shilenko LA, Vaulina DD, et al. A model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with the use of microencapsulated fibrin particles. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):31–37. (In Russ.)]. Doi: 10.20538/1682-0363-2024-4-31-37.
66. Choi JSY, de Haan JB, Sharma A. Animal models of diabetes-associated vascular diseases: an update on available models and experimental analysis. *Br J Pharmacol*. 2022 Mar;179(5):748–769. Doi: 10.1111/bph.15591. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34131901.
67. Nitenberg A. Macrovascular disease in type 2 diabetes: We do need animal models for in vivo studies. *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1;73(3):450–2. Doi: 10.1016/j.cardiores.2006.12.004.
68. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endo-*

crinol (Lausanne). 2024 Apr 5;15:1359255. Doi: 10.3389/fendo.2024.1359255.

69. Singh R, Gholipourmalekabadi M, Shafikhani SH. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 20;15:1359685. Doi: 10.3389/fendo.2024.1359685.

70. Al-Awar A, Kupai K, Veszeka M, et al. Experimental diabetes mellitus in different animal models. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9051426. Doi: 10.1155/2016/9051426.

71. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т. 22, № 3 (87). С. 19–33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3(87)):19–33. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33. EDN EZNJPA.

72. Ting KK, Coleman P, Zhao Y, et al. The aging endothelium. *Vasc Biol*. 2021 Jan 12;3(1):R35–R47. Doi: 10.1530/VB-20-0013.

73. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013 Jun;4(6):624–30.

74. Wang S, Lai X, Deng Y, Song Y. Correlation between mouse age and human age in anti-tumor research: significance and method establishment. *Life Sci*. 2020 Feb 1;242:117242. Doi: 10.1016/j.lfs.2019.117242.

75. Barros PR, Costa TJ, Akamine EH, Tostes RC. Vascular aging in rodent models: contrasting mechanisms driving the female and male vascular senescence. *Front Aging*. 2021 Sep 8;2:727604. Doi: 10.3389/fragi.2021.727604.

76. Dutta S, Sengupta P. Men and mice: relating their ages. *Life Sci* 2016;152:244–248. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.025.

77. Guan L, Zdantsevich K, Sandalova E, et al. Dietary ingredients inducing cellular senescence in animals and humans: a systematic review. *Mech Ageing Dev*. 2025 Aug;226:112083. Doi: 10.1016/j.mad.2025.112083.

78. Sumbalová Z, Uličná O, Kucharská J, et al. D-galactose-induced aging in rats – the effect of metformin on bioenergetics of brain, skeletal muscle and liver. *Exp Gerontol*. 2022 Jun 15;163:111770. Doi: 10.1016/j.exger.2022.111770.

79. Fielder E, Weigand M, Agneessens J, et al. Sublethal whole-body irradiation causes progressive premature frailty in mice. *Mech Ageing Dev*. 2019 Jun;180:63–69. Doi: 10.1016/j.mad.2019.03.006.

80. Jeon OH, Mehdipour M, Gil TH, et al. Systemic induction of senescence in young mice after single heterochronic blood exchange. *Nat Metab*. 2022 Aug;4(8):995–1006. Doi: 10.1038/s42255-022-00609-6.

81. Cai N, Wu Y, Huang Y. Induction of accelerated aging in a mouse model. *Cells*. 2022 Apr 22;11(9):1418. Doi: 10.3390/cells11091418.

Информация об авторах

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Author Information

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Vlasova Tatyana I. – MD, Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.