УДК 612.133:616-008 DOI: 10.5281/zenodo.13758624 EDN: PKZRCL

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ SHR И WISTAR KYOTO ПРИ ИНДУЦИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ФРУКТОЗНОЙ ДИЕТОЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ

© 2024. ***И.А. Царева, Г.Т. Иванова, Г.И. Лобов***

В нашем исследовании изучены ранние функциональные изменения в сосудах микроциркуляторного русла и брыжеечных артериях у крыс линии SHR и Wistar Kyoto (WK) при моделировании метаболического синдрома (МС) фруктозной нагрузкой в питьевой воде. У диетных крыс выявлены: артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня гликемии натощак, дислипидемия, сопровождающаяся повышением концентрации триглицеридов (ТГ), увеличение уровня общего холестерина (ХС), увеличение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), увеличение концентрации мочевой кислоты (МК). Стоит отметить, что уровень систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) был достоверно выше у крыс линии SHRFr (крысы SHR, получавшие фруктозу). У всех крыс, получавших фруктозу, наблюдается снижение показателя микроциркуляции (ПМ) в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР). Применение ионофореза, для неинвазивного введения ацетилхолина (АХ) и нитропруссида натрия (НП) в кожу спины животных, выявило снижение ПМ у всех групп животных, получавших фруктозную нагрузку. У крыс SHRFr, по сравнению с линией WKFr (крысы Wistar Kyoto, получавшие фруктозу), отмечено наибольшее снижение данного показателя. Отмечено нарушение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой регуляция микроциркуляторного кровотока, что свидетельствует об ослаблении продукции (биодоступности) эндотелиального NO и нарушении сигнального пути NO-цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов МЦР. Выявлено снижение амплитуды АХ- и НП-индуцированной дилатации брыжеечных артерий у групп, получавших фруктозу, наибольшее снижение отмечено у SHRFr группы животных. В брыжеечных артериях крыс, получавших фруктозу, сократительная реакция на фенилэфрин (ФЭ) была повышена, что может свидетельствовать об увеличении плотности α-адренергических рецепторов на мембране артериальных гладкомышечных клеток (ГМК) или стимуляции сигнальных путей, активируемых α-адренергическими рецепторами в ГМК. Результаты исследования демонстрируют, что потребление 20 % раствора фруктозы, на ранних этапах развития, приводит к развитию признаков МС у крыс.

Ключевые слова: метаболический синдром; артерии; микроциркуляторное русло; эндотелий; лазерная допплеровская флоуметрия; фруктозная диета.

Клинически, МС включает в себя группу кардио-метаболических нарушений. Диагноз метаболического синдрома предполагает положительные результаты по следующим показателям: инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, АГ, ожирение, атерогенная дислипидемия. Данные факторы риска, действуя совместно, являются «ядром» МС и ускоряют развитие сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Использование животных в эксперименте значимо для медицинских исследований, т.к. имеет следующие преимущества: дает возможность получить данные о функциональных, регуляторных, биохимических и морфологических изменениях в организме при индуцировании того или иного патологического состояния [2], в нашем исследовании – МС. Что при исследовании на человеке может быть затруднительно, или, в большинстве случаев – невозможно.

В поисках адекватной модели МС человека в ряде исследований были проанализированы метаболические характеристики крыс линии Wistar после применения разных вариантов фруктозной диеты [3]. Другие авторы использовали в исследованиях крыс линии SHR – крысы со с спонтанной гипертензией [4]. Где было отмечено, что индуцированная фруктозой АГ вариабельна и зависит от длительности диеты и концентрации фруктозы в рационе животных [5]. Крысы линии SHR являются наиболее широко используемой животной моделью эссенциальной гипертензии и связанных с ней метаболических нарушений. В линии SHR «отображены» многочисленные локусы количественных признаков, связанные с гемодинамическими и метаболическими показателями [6].

Инбредные штаммы крыс Wistar Kyoto и SHR являются хорошо зарекомендовавшими себя моделями для исследований МС и расширяют возможности данных исследований, повышая их научную ценность [7].

Актуальность данных исследований неоспорима, так как в последнее время весьма ощутима тенденция к распространенности предгипертензии и артериальной гипертензии в более молодом возрасте, а именно у детей и подростков [8].

Стоит отметить, что в настоящее время растет не только численность взрослого населения с подтвержденным диагнозом – МС [8, 9], но и среди детей и подростков этот недуг выходит на лидирующие позиции [10]. Постепенно повышающееся артериальное давление, начиная с детского возраста, вероятнее всего, приведет к сердечно-сосудистой патологии во взрослом состоянии [11, 12]. Отметим, что до настоящего времени причины роста распространенности повышенного артериального давления в молодом возрасте полностью не изучены, и спорными остаются многие вопросы. Но доминирует мнение, что диетические привычки в молодом возрасте связаны с началом, тяжестью, прогрессированием и дальнейшим прогнозом приобретенной АГ [13]. Установлено, что потребление фруктозы коррелирует с избыточным весом, ИР, накоплением липидов в клетках печени и гипертриглицеридемией [14].

Чрезмерное потребление фруктозы, распространенного подсластителя в напитках и десертах, продемонстрировано в ряде клинических исследований, где отмечается, что ежедневный дополнительный прием фруктозы в течение 2 недель у здоровых взрослых мужчин приводил к повышению АД, синхронизированному с повышением уровня инсулина в крови натощак, индекса оценки модели гомеостаза (HOMA) и уровня ТГ в крови [15, 16]. Более того, АГ, индуцированную фруктозой, связывают с аберрантной регуляцией симпатической активности, включая увеличение частоты сердечных сокращений, силы сердечного выброса, устойчивости повышенного артериального давления и снижения чувствительности кардиовагального барорефлекса, [12, 17]. Кроме того, опосредованная фруктозой гиперактивность симпатической системы способствует развитию АГ, есть данные свидетельствующие о том, что чрезмерное потребление фруктозы в повседневной жизни может являться причиной повышения АД за счет «перегрузки» симпатической нервной системы уже в молодом возрасте [18].

В то же время хорошо известно, что и генетические факторы определяют начало и развитие АГ. Наследственность объясняет примерно 30–60 % распространенности эссенциальной гипертензии в различных популяциях [19, 20]. Наследственные гены, в этиологии АГ, связаны с патологическими путями МС и гиперактивностью симпатической нервной системой. Учитывая несколько общих факторов риска, влияет ли потребление высокофруктозной диеты на развитие наследственной АГ, в настоящее время достоверно неизвестно и требует дальнейшего внимательного изучения [21, 22].

Учитывая популяционный рост и ранние проявлениях МС у детей и подростков, целью данной работы было исследование ранних функциональных изменений в сосудах микроциркуляторного русла и артериях брыжейки самцов крыс линии Wistar Kyoto и SHR при индуцировании МС фруктозной нагрузкой.

Методы исследования. Крысы были получены из Центра «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. 40 самцов линии Wistar Kyoto и SHR в возрасте 4 недель были разделены на 4 группы: Wistar Kyoto Control (WKC) – получали обычную питьевую воду на протяжении 16 недель; Wistar Kyoto Fructose (WKFr) – получали 20 % раствор фруктозы вместо питьевой воды на протяжении 16 недель; SHR Control (SHRC) – получали обычную питьевую воду на протяжении 16 недель; SHR fructose (SHRFr) – получали 20 % раствор фруктозы вместо питьевой воды на протяжении 16 недель. Крысы имели свободный доступ к пище и воде/раствору фруктозы.

Животных содержали в стандартной клетке по 5 штук, при температуре 20–22 ^{o}C и световом режиме 12 ч свет / 12 ч темнота. На протяжении 16 недель один раз в месяц измеряли уровень глюкозы в плазме натощак следующим образом: после 12-ти часового голодания, под местной анестезией (крем EMLA; 2.5 % лидокаин, 2.5 % прилокаин, Швеция) у животного надрезали скальпелем кончик хвоста, каплю крови помещали на тестовую полоску глюкометра Accu Chek Active (Германия) и считывали результат.

На 16-й неделе исследования проводили тесты на толерантность к глюкозе (ГТТ) и инсулинорезистентность (ИР). ГТТ проводили по следующей схеме: После 12-часового голодания измеряли концентрацию глюкозы в крови вышеуказанным способом. Затем животным внутрибрюшинно вводили 40 % раствор глюкозы из расчета 2 г глюкозы/кг массы и через 30, 45, 60, 90, 120 и 240 минут забирали кровь для исследования уровня глюкозы. По окончании теста животные получали доступ к пище и воде/раствору фруктозы. Тест на ИР проводили по следующей схеме: после 3-часового голодания измеряли базальную концентрацию глюкозы, затем внутрибрюшинно вводили инсулин (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Germany) в дозе 0.75 Ед/кг массы. Через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут с момента введения инсулина проводили измерение уровня глюкозы в крови. По окончании теста животные получали доступ к пище и воде/раствору фруктозы.

Артериальное давление (АД) у бодрствующих крыс измеряли манжеточным методом на хвосте, используя систему «Систола» («Нейроботикс», РФ). Предварительно, на протяжении недели, с целью адаптации, ежедневно, крыс на 10 минут помещали в камеру для измерения АД. Для получения итогового значения для каждой крысы выполняли 3 замера АД и рассчитывали среднее значение.

В конце 16-й недели измеряли и оценивали кровоток в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи спины методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Датчик помещали на предварительно побритую кожу спины наркотизированных крыс (20 мг/кг золетила (Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция). ЛДФ регистрировали в три этапа, каждый продолжительностью по 8 минут: в исходном состоянии, после 2-х минутного ионофореза ацетилхолина (АХ, 1 %, (Sigma-Aldrich, США) с помощью прибора для гальванизации и лекарственного ионофореза «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия), после 2-х минутного введения нитропруссида натрия (НП, 1 %, (ICN Biomedicals, США). В результате исследования были зарегистрированы: ПМ, максимальные значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах и среднее квадратическое отклонение. В последующем, рассчитывали эндотелиальный, нейрогенный и миогенный компоненты сосудистого тонуса, которые характеризуют активные механизмы контроля микрогемодинамики.

Расчёт компонентов микрососудистого тонуса проводили по формуле:

$$\text{Эндотелиальный тонус (ЭТ)} = \frac{\sigma \times \text{P (ср)}}{\text{Аэ} \times \text{М}},$$

где σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; Р (ср) – среднее артериальное давление; Аэ – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; М – среднее значение показателя микроциркуляции. Нейрогенный и миогенный компоненты сосудистого тонуса рассчитывали по такой же формуле, заменяя Аэ на Ан и Ам.

Реактивность брыжеечных артерий у всех групп крыс оценивали in vivo. Исследование проводили на установке, включающей подогреваемый столик, подогреваемую камеру, микроскоп (МСП-2, ЛОМО, Россия) и видеокамеру (Basler, Germany). Обработку результатов проводили в программе MultiMedia Catalog (MMC, Россия). У наркотизированной крысы через разрез брюшной стенки выводили петлю тонкой кишки и помещали ее в специальный жёлоб с протекающим физиологическим солевым раствором (PSS) следующего состава (ммоль/л): NaCl – 120.4; KCl – 5.9; $CaCl_2$ – 2.5; $MgCl_2$ – 1.2; NaH_2PO_4 – 1.2; $NaHCO_3$ – 15.5; глюкоза – 5.5. PSS сатурировали газовой смесью, состоящей из 95 % O_2 и 5 % CO_2. Температуру в камере поддерживали на уровне +37±0,1 °С. Исходный диаметр артерий, выбранных для исследования, составлял 160–230 мкм (третий порядок ветвления верхней брыжеечной артерии).

Вначале измеряли исходный диаметр артерий, затем осуществляли предконтрактирование посредством введения в раствор фенилэфрина (ФЭ, 1×10^{-6} М (Sigma-Aldrich, США). К концу второй минуты воздействия ФЭ приводил к максимальной вазоконстрикции, вновь измеряли диаметр артерий и затем в камеру добавляли раствор АХ (1×10^{-6} М), НП (1×10^{-6} М).

При завершении исследования, крыс декапитировали, осуществляли забор крови для определения липидного профиля плазмы и уровня МК. Биохимический анализ был выполнен на анализаторе ARCHITECT c8000 (США). Выделяли висцеральный жир, взвешивали, и рассчитывали индекс массы висцерального жира (ИМВЖ) по формуле: ИМВЖ=масса жира/масса крысы, мг/г.

При статистической обработке результатов использовали программу Statistica v.12. Полученные данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Для сравнения выборок с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределения вариант в выборке, отличном от нормального, при исследовании реактивности сосудов брыжейки, при сравнении независимых групп, применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты исследования. Самцы линии SHR во всех группах в конце исследования имели массу тела достоверно ниже, чем в группах Wistar Kyoto. Максимальный вес имела группа WKFr , у них же наблюдался самый высокий ИМВЖ. Наименьшее значение ИМВЖ отмечено в группе SHRC. В группе крыс SHRFr зарегистрировано достоверное повышение САД и ДАД, данные показатели являются самыми высокими по сравнению с другими группами крыс. Результаты тестов на ИР и толерантность к глюкозе показали, что во всех группах, получавших фруктозную нагрузку, наблюдается достоверное повышение уровня гликемии натощак. Максимальное значение отмечено у группы SHRFr, наименьший уровень гликемии наблюдался в группе WKC. Анализы на липидный профиль показали выраженную дислипидемию, а именно, повышение уровня ТГ и ХС в группах: SHRFr, WKFr по сравнению с контролем. Уровень ХС-ЛПНП был выше во всех диетных группах животных. Отмечено повышение уровня МК в группах WKFr и SHRFr (табл. 1).

Таблица 1

Основные биохимические и физиологические показатели у крыс SHR и Wistar Kyoto

Показатель	SHRC (n 10)	SHRFr (n 10)	WKC (n 10)	WKFr (n 10)
Вес, г	348±8	367±10*	501±5*	512±9*
Индекс массы висцерального жира (ИМВЖ), мг/г	5.5±0.8	11±1*	13.2±2	20.1±3*
Глюкоза при тесте на инсулинорезистентность, ммоль/л	5.3±0.4	7.8±0.5*	4.4±0.3	7.4±0.5*
Глюкоза при тесте на толерантность к глюкозе, ммоль/л	5.4±0.3	7.8±0.2*	4.6±0.2	7.4±0.5*
АД систолическое, мм рт.ст.	161±4	195±5*	129±4	157±7*
АД диастолическое, мм рт.ст.	101±5	115±7*	78±4	111±6*
Уровень ТГ, ммоль/л	0.61±0.2	1.22±0.2*	0.62±2	1.2±0.3*
ХС общий, ммоль/л	1.32±0.2	1.43±0.1	1.3±0.1	1.5±0.1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0.48±0.1	0.55±0.1	0.4±0.08	0.6±0.1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0.12±0.1	0.32±0.1*	0.6±0.1	1.03±0.09*
Мочевая кислота, мкмоль/л	59±0.2	79±0.2*	68±0.1	92.2±0.3*

Примечание: АД - артериальное давление, ТГ – триглицериды, ХС - общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, Wistar Kyoto Control (WKC), Wistar Kyoto Fructose (WKFr), SHR Control (SHRC), SHR fructose (SHRFr). Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * – $p < 0.05$ по отношению к контролю.

После 16 недель эксперимента, методом ЛДФ, было проведено исследование нутритивного кровотока в сосудах МЦР кожи спины у всех групп животных. Наименьший исходный ПМ наблюдался во всех группах, получавших фруктозную нагрузку, по сравнению с контрольными группами животных. У группы SHRFr ПМ имел самое низкое значение. После ионофореза АХ и НП во всех группах наблюдалось увеличение ПМ; у групп, получавших фруктозу, наблюдалось наименьшее значение ПМ после ионофореза АХ и НП. В группе WKC показатель микроциркуляции был выше после всех воздействий, по сравнению с другими группами животных (табл. 2).

Таблица 2

Показатель микроциркуляции в коже крыс после ионофореза ацетилхолина, нитропруссида натрия

Группы животных	Исходный ПМ (п.е.)	ПМ после ионофореза АХ (п.е.)	ПМ после ионофореза НП (п.е.)
SHRC (n10)	7.3±0.1	8.18±0.2*	9.29±0.3*
SHRFr (n 10)	6.22±0.1	7.56±0.3*	8.97±0.3*
WKC (n 10)	7.9±0.3	12.6±0.5*	11.01±0.09*
WKFr (n 10)	7.0±0.3	8.7±0.4*	9.73±0.2*

Примечание: SHRC – контрольная группа животных со спонтанной гипертензией, SHRFr – группа животных со спонтанной гипертензией, получавшая фруктозу, WKC – контрольная группа крыс Wistar Kyoto, WKFr – крысы Wistar Kyoto, получавшие фруктозу.

АХ – ацетилхолин, НП – нитропруссид натрия, п.е. – перфузионные единицы.

Данные представлены в виде среднее ± стандартная ошибка. Различия достоверны: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Анализ компонентов сосудистого тонуса показал, что у групп, получавших фруктозу, наблюдается усиление нейрогенного компонента, в сравнении с контрольными группами. В группах SHRC наблюдается минимальные значения всех компонентов сосудистого тонуса (табл. 3).

Таблица 3

Компоненты сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле кожи крыс

	SHRC (n=10)	SHRFr (n=10)	WKC (n=10)	WKFr (n=10)
ЭТ (у.е)	63.6±3.5	78.6±2.8*	76.1.3±3.5	87.2±3.4*
НТ (у.е.)	58.3±4.2	85.2±3.1*	72.6±2.7	86.2±3.3*
МТ (у.е.)	21.5±3.1	78.4±4.0*	68.7±3.6	84.4±4.1*

Примечание: ЭТ – эндотелийзависисмый тонус, НТ – нейрогенный тонус, МТ – миогенный тонус. Величины сосудистого тонуса представлены в условных единицах. Различия данных достоверны: * – $p < 0.05$ по отношению к контролю.

Изучая реактивность брыжеечных артерий отмечено снижение амплитуды АХ- и НП-индуцированной дилатации в группах, получавших фруктозную нагрузку. Так, % дилатации после воздействия АХ составил в группе WKFr – 62.3 %, в группе SHRFr – 60.4 %; в контрольных группах значения были следующими: WKC – 85 %, SHRC – 80.2 %. Амплитуда НП-индуцированной дилатации в группах составила: WKC – 89.5 %, WKFr – 62.1 %, SHRC – 70 %, SHRFr – 57.3 %.

Обсуждение результатов. Метаболический синдром – это хроническое неинфекционное состояние, клинически характеризующееся и набором сосудистых факторов риска: АГ, атеросклерозом, протромбическим состоянием, а также метаболическими нарушениями: ИР, абдоминальным ожирением, нарушением метаболизма глюкозы и дислипидемией. Эти факторы обусловливают развитие провоспалительного состояния, окислительного стресса, и, как итог наблюдается гемодинамическая дисфункция и ишемия [23].

В нашем исследовании был сделан акцент на выявлении и сравнении признаков МС, индуцированного фруктозной нагрузкой, у крыс линий Wistar Kyoto и SHR, и выявлении функциональной сосудистой дисфункции в сосудах МЦР и артериях в данном состоянии.

Во всех группах животных, участвовавших в эксперименте и получавших фруктозу, была выявлена гипергликемия натощак. Известно, что гипергликемия способствует усилению окислительного стресса, клеточной и молекулярной дисфункции. В свою очередь окислительный стресс и воспаление связаны со старением клеток и прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [24].

Известно, что воспаление характеризуется повышением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, в основном интерлейкина -1 β (IL-1β), IL-6 и фактора некроза опухоли-α (TNF-α), происходящих из хронически воспаленной жировой ткани и связанных с окислительным стрессом. Хронические воспалительные состояния часто сопровождаются метаболическими изменениями, непосредственно связанными с частотой сердечно-сосудистых заболеваний, сахарным диабетом, гипертонией и ожирением [25].

Анализ уровня МК показал повышение данного показателя у всех диетных групп животных. Известно, что МК синтезируется главным образом в печени, кишечнике и эндотелии сосудов как конечный продукт экзогенного пурина, поступающего с пищей, и эндогенно – из поврежденных, отмирающих и мертвых клеток. Когда выработка МК превышает её выведение, возникает гиперурикемия, которая в значительной степени связана с развитием и тяжестью МС. Фруктоза стимулирует синтез МК из предшественников аминокислот, таких как глицин. В свою очередь, гиперурикемия может индуцировать накопление ТГ [12, 26]. Полученные в нашем эксперименте результаты, и данные ряда научных исследований, свидетельствуют о том, что гиперурикемия и ожирение печени являются распространенными осложнениями МС и сахарного диабета [27]. Данные, полученные в ряде фундаментальных исследований, свидетельствуют о патогенетической роли гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая воспаление, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и активацию ренин-ангиотензиновой системы [28].

Наши данные свидетельствуют о выраженной дислипидемии, с достоверным увеличением уровня: ТГ, общего ХС, ХС-ЛПНП, и гиперурикемии в группах, получавших 20 % раствор фруктозы вместо обычной питьевой воды.

Снижение амплитуды АХ- и НП-индуцированной дилатации брыжеечных артерий крыс, получавших фруктозную нагрузку, свидетельствует о нарушении вазодилататорной функции эндотелия сосудов и снижении продукции вазодилататоров. Известно, что неповрежденный эндотелий сосудов продуцирует вазоконстрикторы и вазодилататоры, «соблюдая» баланс [29]. Основным эндотелиальным вазодилататором брыжеечных артерий является оксид азота II (NO), и ингибирование NO-cGMP сигнальной цепи в гладкомышечных клетках артерий, приводит к сниженным показателям дилатации [30]. Усиленная вазоконстрикция интактных брыжеечных артерий крыс с МС обусловлена снижением производства эндотелием вазодилататоров. Можем предположить, исходя из результатов нашего исследования, что компоненты МС способствовали развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в снижении способности эндотелия продуцировать NO. При этом, есть данные, что одновременно с уменьшением NO-опосредованной релаксации в артериях крыс, получавших фруктозу, может возрастать роль EDH (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor). Установлено, что механизм EDH в брыжеечных артериях крыс реализуется преимущественно посредством открывания IKCa и SKCa-каналов на эндотелиальных клетках артерий, при этом часть EDH-релаксации обусловлена неклассическим механизмом эндотелиальной гиперполяризации. Снижение производства эндотелиальных вазодилататоров в артериях крыс, получавших фруктозу, играет важную роль в развитии АГ при МС, но не является единственной причиной [31, 32].

Выводы:

1. Оригинальность нашего исследования заключалась в том, что именно в возрасте 4 недель крысы начали потреблять фруктозу, эта модель потребления фруктозы людьми (дети/подростки) с раннего возраста в виде сладких напитков;

2. Потребление животными, начиная с раннего возраста, раствора с 20 % содержанием фруктозы, приводит к развитию признаков МС, негативным изменениям микроциркуляторного кровотока кожи, и АГ;

3. Уменьшается перфузия, что продемонстрировано снижением ПМ у диетных животных;

4. АХ- и НП-индуцируемая дилатация в группах с фруктозной нагрузкой была ослаблена, что может свидетельствовать о нарушении продукции эндотелием вазодилататоров;

5. Наиболее негативные изменения в функциональном состоянии сосудов МЦР и артерий наблюдались у группы SHRFr.

Соблюдение этических стандартов. Все манипуляции с животными соответствовали этическим стандартам, утвержденными актами РФ, принципами

Базельской декларации. Протокол исследования одобрен этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова, РАН по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных № 03/13 от 13 марта 2023 по проекту «Функциональное состояние брыжеечных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс при развитии метаболического синдрома».

Источник финансирования. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8). This study was supported by the State Program "Scientific and Technological Development of the Russian Federation» (№ 1021062411784-3-3.1.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bovolini A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors // Int. J. Sports Med. – 2021. – Vol. 42, No. 3. – P. 199–214. – DOI: 10.1055/a-1263-0898.
2. Fuchs T. et al. Animal models in metabolic syndrome // Rev. Col. Bras. Cir. – 2018. – Vol. 45, No. 5. – P. e1975. – DOI: 10.1590/0100-6991e-20181975.
3. Moura R.F. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101, No. 8. – P. 1178–1184. – DOI: 10.1017/S0007114508066774.
4. Wu K. L. H. Effects of high fructose intake on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rats: the role of AT1R/gp91PHOX signaling in the rostral ventrolateral medulla // J. Nutr. Biochem. – 2017. – Vol. 41. – P. 73–83. – DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.11.013.
5. Dai S., McNeill J. H. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 1995. – Vol. 33, No. 2. – P. 101–107. – DOI: 10.1016/1056-8719(94)00063-a.
6. Pravenec M., Kurtz T.W. Recent advances in genetics of the spontaneously hypertensive rat // Curr. Hypertens. Rep. – 2010. – Vol. 12, No. 1. – P. 5–9. – https://doi: 10.1007/s11906-009-0083-9.
7. Garcia Diaz A. I. New Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rat transgenic models with ubiquitous expression of green fluorescent protein // Dis. Model. Mech. – 2016. – Vol. 9, No. 4. – P. 463–471. – DOI: 10.1242/dmm.024208.
8. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Curr. Hypertens. Rep. – 2018. – Vol. 20. No. 2. – P. 12. – DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
9. DeBoer M.D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, No. 8. – P. 1788. – DOI: 10.3390/nu11081788.
10. Verma S., Bhanot S., McNeill J.H. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 373, No. 2. – P. R1–R4. – DOI: 10.1016/s0014-2999(99)00301-5.
11. Farah V. et al. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet // Auton. Neurosci. Basic Clin. – 2006. – Vol. 130, No. 1–2. – P. 41–50. – DOI: 10.1016/j.autneu.2006.05.006.
12. Moreno-Fernández S. et al. High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, No. 10. – P. 1502. – DOI: 10.3390/nu10101502.
13. Nguyen S. Sugar-Sweetened Beverages, Serum Uric Acid, and Blood Pressure in Adolescents // J. Pediatr. 2009. – Vol. 154, No. 6. – P. 807–813. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.015.
14. Calcaterra V. Sugar-Sweetened Beverages and Metabolic Risk in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 702. – DOI: 10.3390/nu15030702.
15. Elliott S.S. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome1,2,3 // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, No. 5. – P. 911–922. – DOI: 10.1093/ajcn/76.5.911.
16. Herman S.M. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, No. 10. – P. 2004–2009. – DOI: 10.1161/01.atv.17.10.2004.
17. Teoh H. Differential effects of 17beta-estradiol and testosterone on the contractile responses of porcine coronary arteries // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 129, No. 7. – P. 1301–1308. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0703164.
18. Ostchega Y. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey1988-2006 // Am. J. Hypertens. – 2009. – Vol. 22, No. 1. – P. 59–67. – DOI: 10.1038/ajh.2008.312.

19. Sun S.S. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, No 2. – P. 237–246. – DOI: 10.1542/peds.2006-2543.
20. Song P. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Pediatr. – 2019. – Vol. 173, No. 12. – P. 1154–1163. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3310
21. American Heart Association Nutrition Committee и др. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee // Circulation. – 2006. – Vol. 114, No. 1. – С. 82–96.
22. Madero M. Dietary fructose and hypertension // Curr. Hypertens. Rep. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 29–35. – DOI: 10.1007/s11906-010-0163-x.
23. Silveira Rossi J .L. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors // Diabetes Metab. Res. Rev. 2022. – Vol. 38, No. 3. – P. e3502. – DOI: 10.1002/dmrr.3502.
24. Masenga S.K. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. No. 9. – P. 7898. – DOI: 10.3390/ijms24097898.
25. Rani V. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies // Life Sci. – 2016. – Vol. 148. – P. 183–193. – DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
26. Lanaspa M.A. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, No. 48. – P. 40732–40744. – DOI: 0.1074/jbc.M112.399899.
27. Lim J.S. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 7, No. 5. – P. 251–264. – DOI: 10.1038/nrgastro.2010.41.
28. Yanai H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, No. 17. – P. 9221.
29. Marzoog B.A. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target // J. Diabetes Metab. Disord. – 2022. – Vol. 21, No. 2. – P. 1903–1911. – DOI: 10.1007/s40200-022-01088-y.
30. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update // Acta Physiol. Oxf. Engl. – 2017. – Vol. 219, No. 1. – С. 22–96. – DOI: 10.1111/apha.12646.
31. Cairrão E. Potassium channels are involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2008. – Vol. 376, No. 5. – P. 375–383. – DOI: 10.1007/s00210-007-0213-3.
32. Царева И.А. Эндотелиальная дисфункция в брыжеечных артериях крыс при моделировании метаболического синдрома // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8, № 2(28). – DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_02_20.

Поступила в редакцию 17.08.2024 г.

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL STATE OF MICROCIRCULATORY VESSELS AND MESENTERIC ARTERIES IN MALE SHR AND WISTAR KYOTO RATS WHEN METABOLIC SYNDROME IS INDUCED BY FRUCTOSE DIET AT EARLY STAGES OF DEVELOPMENT

***I.A. Tsareva*, G.T. Ivanova, G.I. Lobov**

In our study we investigated early functional changes in microcirculatory vessels and mesenteric arteries in SHR and Wistar Kyoto (WK) rats under modeling of metabolic syndrome (MetS) by fructose load in drinking water. Dietary rats showed: arterial hypertension (AH), increased fasting glycemia, dyslipidemia accompanied by increased triglyceride (TG) concentration, increased total cholesterol (TC) level, increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration, and increased uric acid (UA) concentration. It is worth noting that the level of systolic (CAD) and diastolic blood pressure (DBP) was significantly higher in SHRFr rats (SHR rats receiving fructose). All rats treated with fructose showed a decrease in the microcirculation index (MCI) in microcirculatory vessels (MCV). The use of iontophoresis, for non-invasive administration of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP) into the back skin of animals, revealed a decrease in PM in all groups of fructose-loaded animals. In SHRFr rats, in comparison with the WKFr line (Wistar Kyoto rats receiving fructose), the greatest decrease of this index was observed. The impairment of endothelium-dependent and endothelium-independent regulation of microcirculatory blood flow was noted, which indicates weakening of endothelial NO production (bioavailability) and impairment of NO-cGMP signaling pathway in smooth muscle cells of MCR vessels. A decrease in the amplitude of ACh- and NP-induced dilatation of mesenteric arteries in the groups receiving fructose was revealed, the greatest decrease was observed in the SHRFr group of animals. The contractile response to phenylephrine (PE) was increased in the mesenteric arteries of rats treated with fructose, which may indicate an increase in the density of α-adrenergic receptors on the membrane of arterial smooth muscle cells (SMCs) or stimulation of signaling pathways activated by α-adrenergic receptors in SMCs. The results of the study demonstrate that consumption of 20 % fructose solution, early in development, leads to the development of MS signs in rats.

***Keywords**:* metabolic syndrome; arteries; microcirculatory system; endothelium; laser Doppler flowmetry; fructose diet.

Царева Инна Анатольевна
старший лаборант лаборатории сердечно-сосудистой и лимфатической систем, институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, РФ;
преподаватель кафедры нормальной физиологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, РФ.
E-mail: tsarevaia@infran.ru

Tsareva Inna Anatolyevna
senior laboratory assistant at the laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, Russia;
Teacher at the department of normal physiology, Military Medical Academy of S.M. Kirov,
Saint-Petersburg, RF.

Иванова Галина Тажимовна
ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистой и лимфатической систем, институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, РФ

Ivanova Galina Tazhimovna
leading researcher at the laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, RF.

Лобов Геннадий Иванович
заведующий лабораторией сердечно-сосудистой и лимфатической систем, институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, РФ

Lobov Gennady Ivanovich
head of the laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, RF.