

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА КРЫСАХ

Ю.Ю.Ивницкий¹, М.Б. Иванов¹, Т.В.Шефер², Е.Б. Шустов¹, В.Л.Рейнюк¹,
О.В.Вакуненко¹, С.А.Дулов³

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
192019, Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины Министерства обороны Российской Федерации», 195043, Санкт-
Петербург;

³ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии
человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская
область, Всеволожский район.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1 ФГБУН ИТ ФМБА России

Тел./факс: (812) 365-06-80 E-mail: institute@toxicology.ru

Резюме.

В статье обсуждены применяемые в биомедицинских исследованиях патогенетические подходы к моделированию метаболического синдрома у крыс, включая фармакологическое воздействие, использование специализированных линий крыс, высоколипидных и (или) высокоуглеводных кормовых рационов. Показано, что у лабораторных животных критерии верификации метаболического синдрома, характерные для человека (ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и пониженный уровень липопротеидов высокой плотности в плазме крови, гипергликемия) воспроизводятся лишь частично. Более полная картина метаболического синдрома формируется в моделях с использованием специализированных линий животных, например, крыс ZDF, мышей NZB или CC57Br. Определенные методические сложности, затрудняющие верификацию метаболического синдрома, связаны с оценкой висцерального ожирения у животных, так как относительные показатели (ИМТ, относительная окружность талии) не позволяют оценить тип формируемого ожирения. В работе экспериментально проверено соответствие нутритивной модели формирования метаболического синдрома критериям его верификации у человека. Для исследований на крысах неспециализированных линий (Wistar) показана возможность воспроизведения триады признаков метаболического синдрома (артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и пониженный уровень липопротеидов высокой плотности в плазме крови) при содержании старых (1,5 года) крыс на высококалорийном высоколипидном

рационе с сахарозой.

Ключевые слова: метаболический синдром, моделирование, крысы, высококалорийные кормовые рационы.

MODELING OF THE METABOLIC SYNDROME IN RATS

Ju.Ju. Ivnitsky, M.B. Ivanov, T.V. Schäfer, E.B. Shustov, V.L. Rejniuk, O.V. Vakunenkov,
S.A. Dulov

“Institute of Toxicology” of Federal Medico-Biological Agency of Russia

State research and testing Institute of Military medicine of the Ministry of defense of the Russian
Federation

Federal State Unitary Enterprise “Scientific-Research Institute of Hygiene, Occupational
Pathology and Human Ecology”

Abstract.

The publication discusses pathogenetic approaches used in biomedical research to model the metabolic syndrome in rats, including pharmacological effects, the use of specialized rat lines, high-lipid and (or) high-carbohydrate feed rations. It is shown that in laboratory animals, the criteria for verifying the metabolic syndrome that are typical for humans (obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and low levels of high-density lipoproteins in blood plasma, hyperglycemia) are only partially reproduced. A more full picture of the metabolic syndrome is formed in models using specialized animal lines, such as rats ZDF, mice NZ or CC57Br. Certain methodological difficulties that make complicate to verify the metabolic syndrome are associated with the assessment of visceral obesity in animals, since relative indicators (BMI, relative waist circumference) do not allow us to assess the type of obesity being formed. The paper experimentally verified the compliance of the nutritional model of metabolic syndrome formation with the criteria for its verification in humans. For studies on non-specialized rat lines (Wistar), the possibility of reproducing a triad of signs of metabolic syndrome (arterial hypertension, hypertriglyceridemia, and low levels of high-density lipoproteins in blood plasma) was shown when old rats (1.5 years) were kept on a high-calorie high-lipid diet with sucrose.

Key words: metabolic syndrome, modeling, rats, highly-caloric feeding.

Введение

Термин «Метаболический синдром» (МС) предложен в 1977 г. для обозначения коморбидности ожирения, сахарного диабета (СД), гиперлипотеидемии, гиперурикемии и гепатостеатоза [23]. В настоящее время МС рассматривают как кластер факторов риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), включающий висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Для МС характерны низкая толерантность к глюкозной нагрузке, повышенный уровень инсулина, незастерифицированных жирных кислот и мочевой кислоты в крови. Постоянным феноменом при МС является повышенное содержание печёночных маркёров цитолиза, в частности, аланинаминотрансферазы (АлАТ), в плазме крови [13].

Ряд данных указывает на возможную связь растущей распространённости МС в промышленно развитых странах с увеличением суммарной калорийности суточного рациона, потребления олигосахаридов и жиров, физиологической неадекватностью жиров, содержащих искусственные *транс*-изомеры ненасыщенных жирных кислот (далее: «*транс*-жиры»).

Помимо неполноты представлений об этиологии МС, его экспериментальному моделированию препятствует и отсутствие общепризнанных методов верификации МС у животных. Кардинальный признак МС — ожирение — у человека характерен и для других заболеваний, не связанных с метаболическим синдромом [7]. Можно предположить, что и у экспериментальных животных МС, если таковой возможен, не является безальтернативным диагнозом при наличии ожирения. Методика типирования ожирения у крыс не разработана. Пяти типам гиперлипотеидемии соответствуют пять специфических типов ожирения [7], но соответствующая типология для грызунов также не разработана. Известно, что крысы, имеющие, в сравнении с человеком, низкий уровень общего холестерина и холестерина в составе ЛПНП, но высокое содержание ЛПВП, не идеальны для изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Эти показатели грызуны длительно удерживают даже в условиях содержания на высоколипидной диете [21].

Перенос других признаков МС с человека на животных также затруднён. Если у человека гипергликемию констатируют при уровне глюкозы в плазме крови натощак $>5,6$ мМ, то какому уровню это соответствует у крысы? Механический перенос на крыс указанного предельного значения исключён, поскольку интервал нормальных значений для них составляет $9,8 \pm 2,3$ мМ [17], а не $4,5 \pm 1,0$ мМ, как у человека. Очевидно, к крысам должны быть применены иные критерии гипергликемии, ни один из которых не регламентирован и не является общепризнанным.

Наиболее существенным препятствием для моделирования МС на животных является нерешённость вопроса об адекватности вызываемых у них состояний моделируемой патологии. Принципиальное возражение заключается в несоответствии применяемых патогенных воздействий видовым особенностям экспериментальных животных. Это, а также отсутствие правил количественного переноса метаболических нарушений с человека на грызунов, позволяет говорить лишь о «признаках, напоминающих симптомы МС у человека». Использование животных как объекта моделирования МС не гарантирует безошибочности экстраполяции полученных данных на человека.

Один из подходов к моделированию МС предполагает воспроизведение у экспериментального животного симптомов, напоминающих таковые при МС у человека. Так, для моделирования МС использовали спонтанно гипертензивных крыс линии SHR со средними значениями систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), на $\frac{1}{4}$ превышавшими таковые у крыс того же возраста нормотензивной линии Wistar. Однократными внутрибрюшными инъекциями никотинамида (210 мг/кг) и стрептозотоцина (60 мг/кг) у крыс SHR вызывали сахарный диабет (СД). Через 6 сут наблюдали шестикратное повышение концентрации глюкозы в плазме крови, гиперхолестеринемию и двукратное увеличение индекса атерогенности в сравнении с интактными крысами того же пола и возраста линии Wistar [3]. Описанная экспериментальная модель формально воспроизводит характерные для МС артериальную гипертензию и гипергликемию. Однако патологические состояния, проявляющиеся этими симптомами, качественно отличаются от наблюдаемых при МС у человека. Стрептозотцин, применяемый для моделирования СД, вызывает инсулярную недостаточность (СД I типа), в то время как для МС характерна гиперинсулинемия в сочетании с инсулинорезистентностью (СД II типа) [8]. Дислипидемия в описанной модели проявлялась гиперхолестеринемией, в то время как при МС у человека преобладает гипертриглицеридемия. Изменения АД были сформированы до диабетогенного воздействия и независимо от него, в то время как при МС у человека они являются следствием повреждения эндотелия [22]. В связи с этим вряд ли случайно отсутствие у описываемой экспериментальной модели кардинального признака МС — ожирения: напротив, у животных наблюдалось характерное для инсулинозависимого СД снижение массы тела. Проиллюстрированный выше подход к экспериментальному моделированию МС являет собою пример не до конца решенной проблемы.

Второй подход к экспериментальному моделированию МС основан на использовании специализированных линий животных, генетически предрасположенных к развитию ожирения, СД и (или) АГ. Примером являются крысы линии fa/fa Zucker fatty rats (ZFR) [2].

У них вследствие мутации гена снижено связывание лептина с поверхностью рецептор-экспрессирующих клеток головного мозга, вследствие чего уже на четвёртой неделе жизни развиваются булимия, ожирение, гипергликемия, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и АГ. Островки Лангерганса гипертрофированы, их количество увеличено. Кроме того, у крыс ZFR фиксируется поражение почек, в плазме крови повышено содержание холестерина, жирных кислот и триглицеридов, а в печени обнаружена гиперпродукция липопротеидов. Увеличение концентрации триглицеридов в крови связано с накоплением липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а увеличение холестерина крови связано с его увеличением во фракциях ЛПОНП и ЛПВП.

Подвидом ZFR являются крысы линии Zucker diabetic fatty rat (ZDF), избирательно инбредные в отношении гипергликемии. Они несут аутосомно-рецессивный дефект транскрипции белков β -клеток, что наследуется независимо от мутации гена рецептора лептина (*Lepr*). Крысы линии ZDF меньше страдают ожирением, но больше инсулинрезистентны, чем крысы ZFR. Самцы более подвержены СД, который развивается, как правило, на 7-10-й неделе после рождения. У самок отмечены ожирение, резистентность к инсулину, но без развития диабета. У ZDF-крыс гипергликемия, гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия развиваются после 12-15-недельного возраста наряду с диастолической и систолической дисфункцией. В этот же период жизни у них умеренно повышается САД. Содержание холестерина в сыворотке крови у 20-недельных ZDF-крыс в 2,5 раза выше, чем у крыс *Lepr^{fa}*. На 31-й неделе жизни альбуминурия сопровождается утолщением базальной мембраны и клубочковым фиброзом (после 47 недель жизни). Накопление триглицеридов в печени наблюдается после 20-недельного возраста. Исследования β -клеток этих крыс показали, что основной дефект состоит в увеличении скорости их апоптоза. Снижение синтеза инсулина и подавление функции транспортера глюкозы GLUT-2 считаются причинами гипергликемии у этих крыс. Снижение транспорта глюкозы также связано с уменьшением уровня GLUT-4 в жировой ткани и скелетных мышцах ZDF крыс.

Необходимо отметить, что в ряде работ выполнена оценка возможности моделирования МС у мышей линий NZB (новозеландская черная мышь) и CC57Br, у которых в возрасте 6 мес и более формируется нарастающее увеличение массы тела с устойчивой гипергликемией и развитием характерных структурно-морфологических изменений в печени, почках и селезенке [4].

Использование специализированных линий лабораторных животных, подверженных спонтанному развитию ожирения и СД, для изучения МС является патогенетически обоснованным, поскольку механизмы наблюдаемых у этих животных нарушений в

основном совпадают с предлагаемыми механизмами ожирения и СД у людей с МС. Однако реализация этого подхода в ряде случаев осложнена отсутствием предложения специализированных линий в питомниках лабораторных животных. В связи с этим заслуживает внимания различная подверженность патологии, с некоторыми проявлениями МС, у крыс различных неспециализированных линий. Так, у крыс линии Wistar при переводе на высококалорийные рационы кормления признаки ожирения, снижение толерантности к глюкозе, дислипидемия и повышение САД возникают раньше и прогрессируют быстрее, чем у крыс линии Sprague-Dawley (Спрег-Доули — линия беспородных крыс-альбиносов вида *Rattus norvegicus* (Серая крыса)) [18], что делает именно животных линии Wistar более перспективными для моделирования МС.

Третий подход к экспериментальному моделированию МС основан на воспроизведении дисбаланса рациона питания, который может лежать в основе данного заболевания. Нормальное соотношение белков, углеводов и жиров по калорийности для грызунов составляет 26, 63 и 11%, соответственно. Богатая жирами диета предполагает увеличение доли их калорийности в суточном рационе до 60%. Однако кормовые рационы, используемые для моделирования на грызунах МС, не являются стандартизированными, поэтому фенотип, индуцированный высоколипидной диетой, варьирует у разных линий грызунов и в разных исследованиях [9].

У большинства грызунов диета с высоким и очень высоким содержанием жиров вызывает увеличение массы тела и ожирение [27]. Однако по толерантности к глюкозе, гликемии и триглицеридемии животные варьируют в зависимости от линии, пола и вида липидов, употребляемых для обогащения рациона. Тучность и диабет развиваются у самцов крыс ZDF даже на диете с низким содержанием жиров, в то время как у самок — лишь при содержании липидов в рационе > 48 % [21].

Применяют также рационы, обогащённые оливковым и кокосовым маслом [9], свиным салом, говяжьим жиром [14]. Все они вызывают у крыс различной степени выраженности дислипидемию, стеатоз печени, гипергликемию и гиперинсулинемию, чего, однако, не наблюдается при обогащении рационов рыбьим жиром [21]. Высоколипидные рационы часто вызывают у грызунов гипертрофию, фиброз и некроз миокарда, артериальную гипертензию и дисфункцию эндотелия [12]. Таким образом, питание высоколипидными рационами вызывает у грызунов ряд патологических изменений, сходных с картиной МС у человека.

Интерес к фруктозе как средству моделирования МС основан на особенностях её печёночного метаболизма. При этом первой метаболической реакцией на фруктозу является образование фруктозо-1-фосфата, далее расщепляемого на

дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид. Глицеральдегид при небольшой (до 2,3 ммоль/мин $\approx$ 314 мг/мин) скорости поступления фруктозы в организм человека окисляется при участии НАД⁺ в глицериновую кислоту, которая фосфорилируется, после чего глицерат-2-фосфат превращается в пируват и далее в ацетат, окисляемый в цикле Кребса либо используемый для синтеза жирных кислот. При значительной фруктозной нагрузке (либо при её сочетании с алкогольной) метаболизм глицеральдегида протекает по пути НАДН-зависимого восстановления до глицерина, являющегося, как и жирные кислоты, предшественником триацилглицеридов. Интенсификацией синтеза дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегида объясняют характерные для МС последствия злоупотребления фруктозой: гепатостеатоз и триглицеридемию [24].

При моделировании злоупотребления фруктозой у грызунов, наряду с упомянутыми выше, отмечались и другие изменения, характерные для МС: гипертрофия и снижение сократительной способности миокарда, повреждение почечных канальцев [26]. Хроническая фруктозная нагрузка воспроизводила на грызунах гиперурикемию и гипертриглицеридемию, но содержание холестерина в крови существенно не изменялось [20]. Диета с высоким содержанием фруктозы (66 % калорийности рациона) вызывала у крыс АГ, инсулинорезистентность и дислипидемию [15]. Некоторые исследователи [12] при 8-недельном кормлении крыс фруктозой (60 % от массы рациона) отмечали ожирение, а другие, в сопоставимых условиях — нет [6].

Альтернативой фруктозе при моделировании МС может быть сахароза. Потребление в течение 24 недель самцами крыс Wistar 30 % раствора сахарозы вместо питьевой воды при обычном в остальных отношениях рационе приводило к снижению потребления корма и, как следствие, к уменьшению привесов, в сравнении с контролем. Однако у животных при этом развивались висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и триглицеридемия [11], что характерно для формирующегося МС. При содержании сахарозы в рационе 70 % от общей калорийности для развития у крыс дислипидемии и стеатоза печени оказалось достаточно 4 недель [10]. Ожирение, инсулинорезистентность и стеатоз печени достигались содержанием крыс Wistar в течение 5-20 недель на рационе, лишь незначительно превышавшем по калорийности стандартный (339 против 309 ккал/100 г), но обогащённом сахарозой (61 против 4 г/100 г) при равном (3,4 г/100 г) содержании жиров [17].

Типичную диету людей, страдающих МС, наиболее полно имитирует экспериментальная модель, предполагающая повышенное содержание в рационе кормления крыс как жиров, так и углеводов. Идея её применения основана на принципе «Жиры сгорают в пламени углеводов, но углеводы не горят в пламени жиров». На тканевом

уровне это проявляется в том, что свободные жирные кислоты, являющиеся продуктами липолиза, тормозят усвоение мышцами глюкозы, обеспечивая ей дополнительную возможность участвовать в липогенезе. На клеточном уровне это означает, что в результате β -окисления образуются НАДН и ацетил-КоА, ингибирующие пируватдегидрогеназный комплекс. Превращение пирувата в ацетил-КоА замедляется. Накапливаются промежуточные метаболиты гликолиза, в частности, глюкозо-6-фосфат, который ингибирует гексокиназу и, следовательно, препятствует использованию глюкозы в процессе гликолиза. Избыток ацетил-КоА карбоксилируется и в виде малонил-КоА направляется на синтез жирных кислот. Ограничение доступности оксалоацетата препятствует окислению в цикле Кребса ацетата углеводного происхождения. Трёхуглеродные метаболиты глюкозы (фосфодиоксиацетон и глицеральдегид-3-фосфат), как и ацетил-КоА, утилизируются для синтеза липидов, депонирующихся в печени и жировой ткани.

В комбинированной высококалорийной диете углеводная часть, как правило, представлена сахарозой или фруктозой, в то время как источник жира варьирует. Содержание олигосахарида составляет 10-30%, а жира — 20-40% от калорийности рациона [19]. При таком содержании сахарозы и жира у крыс Wistar развивались триглицеридемия, инсулинорезистентность, ожирение, АГ и системное воспаление [10]. 16-недельное содержание на корме с массовым содержанием жиров 20%, углеводов 57% и питьевом 15% растворе фруктозы вызывало у крыс АГ, дислипидемию, гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе [25]. Иногда для моделирования у крыс ожирения и других, сходных с проявлениями МС патологических состояний, сочетали стандартный корм (комбикорм, зерно, овощи) с высококалорийными продуктами: печеньем и сладкими напитками, которые давались *ad libitum*. За 2 месяца такой диеты животные на $\frac{1}{3}$ прибавили в весе в сравнении с контрольной группой [1]. У мышей неспециализированной линии C57Bl/6 гиперкалорийная высокожировая диета при избытке легкоусваиваемых углеводов (стандартный полнорационный корм + топленый свиной жир + сахароза + изолят соевого белка) способствует формированию ожирения, стеатоза печени и гипергликемии [5]. Таким образом, применение комбинированных рационов с повышенным содержанием жиров и углеводов являются эффективным методом получения у крыс в приемлемые сроки патологических признаков, характерных для развития МС у человека.

Необходимо отметить, что предложенный подход к моделированию МС до настоящего времени не был стандартизирован и валидизирован. Используемые в разных исследованиях рационы, длительность и режимы их применения, методы и критерии оценки состояния животных, их соответствия признакам МС могут существенно

отличаться. Таким образом, **целью** настоящей работы была оценка соответствия предложенной алиментарной экспериментальной модели МС с использованием комбинированного высоколипидного рациона с сахарозой критериям верификации МС у человека.

Материалы и методы

Исследование выполнено в ФБГУН ИТ ФМБА России на 160 самцах крыс линии Wistar (возрастом 100 суток или 1,5 года), полученных из питомника Рапполово и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали приказу МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались по шесть особей в вентилируемых клетках «Isoline» производства фирмы «Tecniplast» (Италия) при температуре воздуха 20-22°C, относительной влажности 40-60 %, световом режиме 12:12.

Протокол исследования одобрен биоэтической комиссией ФБГУН ИТ ФМБА России.

Экспериментальная модель МС предусматривала восьминедельное содержание животных на рационе (далее именуемом высококалорийным), содержавшем, помимо стандартного комбикорма ПК 120 для крыс, печень «Курабье» (7 г белка, 29 г жира и 51 г углеводов), и 30% раствор сахарозы вместо питьевой воды. Контрольные группы включали крыс этого же возраста, содержащихся на стандартном рационе, состоявшем из гранулированного комбикорма и питьевой воды, а также крыс 100-суточного (на момент начала откорма) возраста, содержащихся на стандартном либо высококалорийном рационе. Все перечисленные компоненты рациона предоставляли животным *ad libitum*. Суточное потребление питьевых растворов и кормов измеряли еженедельно.

Регистрируемые показатели включали массу, индекс массы тела (ИМТ), назоанальную длину, окружность талии на уровне 12-го ребра и её отношение к назоанальной длине (далее именуемое относительной окружностью талии). Индекс массы тела рассчитывали как отношение массы тела в граммах к квадрату назоанальной длины в сантиметрах [9]. Показатели артериального давления (САД, ДАД и пульсовое (ПАД)) регистрировали с помощью комплекса для электрофизиологических исследований «Полиграф» MP150WSW «BIOPAC Systems, Inc.», США. Биохимические показатели получали при исследовании крови. После декапитации животных кровь собирали в сухой вакутейнер и тотчас центрифугировали при 3000 об./мин при 4 °C в течение 10 мин. Для дальнейших исследований отбирали супернатант. В плазме определяли содержание глюкозы, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, активность АЛАТ, АсАТ и КФК. Исследовали прозрачную плазму без признаков гемолиза. Определение биохимических показателей

производили на биохимическом анализаторе А-25 фирмы «BioSystems» (Испания) с использованием наборов того же производителя. Контроль качества исследований производили на контрольных материалах BioSystems для внутренней оценки качества, которые отвечали требованиям, установленным ISO 15189. Рассчитывали коэффициент атерогенности плазмы крови (отношение разности концентраций общего холестерина и ЛПВП к концентрации ЛПВП) и коэффициент де Ритиса (соотношение активности АсАТ и АлАТ в плазме крови).

Межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью апостериорного критерия Тьюки.

Результаты исследований

8-недельное содержание животных на высококалорийном рационе кормления не вело к развитию у крыс существенного ожирения. Этот результат соответствует и литературным данным [11]. Вместе с тем, визуально наблюдались признаки неблагоприятного влияния высококалорийного рациона на внешний вид животных. Они выглядели менее опрятно: шёрстный покров имел сероватый оттенок с тенденцией к алопеции. Возможно, эти симптомы связаны с неизбежным изменением состава бактериальной микрофлоры кишечника при изменении рациона [16].

Масса, длина тела и окружность талии у полугодовалых крыс были ожидаемо больше, чем у крыс 100-суточного возраста. Различия по ИМТ, среднее значение которого у старых животных в начале откорма было больше, чем у молодых, со временем нивелировались. К окончанию откорма производные зоометрические показатели — ИМТ и отношение окружности талии к длине тела — у старых животных значимо не различались с соответствующими показателями у молодых. Отмечалось более быстрое увеличение всех показателей у молодых животных.

Сфигмоманометрическое исследование не выявило существенных возрастных изменений артериального давления у крыс, содержащихся на стандартном рационе. Высококалорийный рацион также не оказывал существенного влияния на артериальное давление, но лишь у молодых животных. Содержание на высококалорийном рационе полугодовалых крыс вело к развитию у них АГ: САД повышалось на 16, а ДАД — на 20% в сравнении с соответствующими показателями крыс того же возраста, содержащихся на стандартном рационе (табл. 1).

Таблица 1

Артериальное давление (мм рт. ст.) у крыс в зависимости от возраста и рациона
($M \pm m$, $n = 40$)

Показатель	Значение показателя у крыс различного возраста и рациона
------------	--

	100 суток		1,5 года	
	Стандартный рацион	Высоко-калорийный рацион	Стандартный рацион	Высоко-калорийный рацион
САД	114 ± 1	113 ± 3	108 ± 4	125 ± 4*
ДАД	93 ± 2	94 ± 3	84 ± 3	101 ± 4*
ПАД	21 ± 2	19 ± 2	23 ± 1	24 ± 1

Примечание: * — различие с крысами этого же возраста, содержащимися на стандартном рационе, значимо $p \leq 0,05$.

Таким образом, изменения артериального давления, характерные для МС, наблюдались лишь в одной из четырёх групп животных: у полуторагодовалых крыс, содержащихся на высококалорийном рационе. Развитие артериальной гипертензии указывает на более выраженную предрасположенность старых животных к развитию дисфункции эндотелия под влиянием диабетогенного рациона кормления.

Биохимические показатели крови крыс по окончании откорма представлены в табл. 2. Диетически индуцированная гипергликемия проявлялась лишь в виде тенденции, равно как и более высокий уровень глюкозы у старых крыс в сравнении с молодыми, содержащимися на стандартном рационе.

Под влиянием высококалорийного рациона содержание триглицеридов и ЛПНП в плазме крови старых животных повышалось значительно, чем у молодых. Уровень триглицеридов у старых крыс был на 91, а уровень ЛПНП — на 40 % выше, чем у их сверстниц, содержащихся на стандартном рационе; у молодых крыс повышение этих показателей было несущественным. У крыс полуторагодовалого возраста, в сравнении со 100-дневными, наблюдалось снижение уровня ЛПВП плазмы крови, характерное для МС. Уровень триглицеридов и ЛПНП в плазме крови старых крыс был ниже, чем у молодых, однако это преимущество отменялось содержанием животных на высококалорийном рационе. Содержание общего холестерина у старых крыс также было ниже, чем у молодых. Однако вследствие одновременного снижения у них уровня ЛПВП коэффициент атерогенности плазмы крови существенно не изменялся. При содержании старых крыс на высококалорийном рационе коэффициент атерогенности плазмы крови имел тенденцию к повышению.

Заключение

Восьминедельное содержание самцов крыс Wistar 100-суточного возраста на высококалорийном рационе не вело к возникновению у них признаков, характерных для МС. У полуторагодовалых животных, содержащихся на стандартном рационе, наблюдался

лишь один такой признак — пониженное, в сравнении с молодыми особями, содержание ЛПВП в плазме крови. При содержании полугодовалых крыс на высококалорийном рационе у них формировалась триада признаков, характерных для МС: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и пониженный уровень ЛПВП в плазме крови.

Отсутствие в момент окончания откорма существенных межгрупповых различий индекса массы тела и относительной величины окружности талии не позволяют расценивать увеличение массы тела животных как ожирение висцерального типа. Вероятно, необходим иной подход к оценке висцерального ожирения у грызунов. При отсутствии этого кардинального признака, описанную триаду изменений, формировавшихся у старых крыс на высококалорийном рационе, можно квалифицировать как частично воспроизводящую МС человека.

Таблица 2

Биохимические показатели крови крыс в зависимости от возраста и рациона ($M \pm m$, $n = 40$)

Показатель, размерность	Нормальные значения для крыс Wistar в возрасте 100 суток	Значение показателя у крыс различного возраста и рациона			
		100 суток		1,5 года	
		Стандартный рацион	Высококалорийный рацион	Стандартный рацион	Высококалорийный рацион
Глюкоза, ммоль/л	7,8 — 12,2	$7,0 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,3$
Триглицериды, ммоль/л	0,6 — 2,2	$1,05 \pm 0,09$	$1,19 \pm 0,16$	$1,05 \pm 0,15$	$2,01 \pm 0,35^{* \#}$
Холестерин, ммоль/л	0,6 — 2,9	$1,39 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,10^{*}$	$1,31 \pm 0,07$
ЛПНП, ммоль/л	—	$0,75 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,06^{*}$	$0,74 \pm 0,05^{\#}$
ЛПВП, ммоль/л	—	$0,64 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04^{*}$	$0,57 \pm 0,04^{*}$
Коэффициент атерогенности	—	$1,17 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,10$
АсАТ, Ед/л	20 — 100	159 ± 9	161 ± 12	204 ± 19	183 ± 12
АлАТ, Ед/л	10 — 80	61 ± 5	54 ± 4	96 ± 15	70 ± 6
Коэффициент де Ритиса	—	$2,61 \pm 0,09$	$2,98 \pm 0,09$	$2,13 \pm 0,09$	$2,61 \pm 0,11$
КФК, Ед/л	50 — 650	548 ± 43	466 ± 51	656 ± 52	731 ± 90

Примечания: различие значимо, $p \leq 0,05$: * — с крысами молодого возраста независимо от рациона значимо; # — с крысами того же возраста, содержащимися на стандартном рационе.

Список литературы

1. Вязова Л.С., Солнцева А.В., Сукало А.В., Волокитин Е.О., Стукач Ю.П., Кульчицкий В.А. Роль дофаминергической системы мозга в регуляции основного обмена при моделировании ожирения у крыс // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі, 2013. — № 4. — С. 6—12.
2. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В. Лептиндефицитные и лептинрезистентные линии грызунов как модели метаболического синдрома [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования, 2015. — № 4. — url: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20974>.
3. Макаренко И.Е. Биологические эффекты и механизмы действия соединений природного происхождения, обладающих инкретиноподобным действием: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — С.-Пб., 2016 — 25 с.
4. Каркищенко В.Н., Клесов Р.А., Степанова О.И., Баранова О.В. Новые биомодели метаболического синдрома // Биомедицина, 2018, №4. — С. 18-28.
5. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Белых М.А., Кириллова Н.В., Спасенкова О.М., Иванов А.Г., Караваева А.В., Ткачева А.В. Моделирование неалкогольного стеатоза печени: особенности метаболических изменений в организме лабораторных животных // Биомедицина, 2018. - №4. — С. 29-43
6. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений // Мед. акад. журн. — 2011. — Т. 11, № 3. — С. 23—27.
7. Татонь Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение: Пер. с пол. — Варшава: Польск. мед. изд-во, 1981. — 363 с.
8. Bonora E., Kiechl S., Willeit J, Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study // Diabetes. — 1998. — V. 47, № 10. — P. 1643—1649.
9. Buettner R., Scholmerich J., Bollheimer L.C. High fat diets: modeling in the metabolic disorders of human obesity in rodents // Obesity. — 2007. — V. 15, № 4. — P. 798—808.
10. Cahova M., Dankova H., Palenickova E., Papackova Z., Kazdova L. The opposite effects of high-sucrose and high-fat diet on fatty acid oxidation and very low density lipoprotein secretion in rat model of metabolic syndrome // J. Nutr. Metab., 2012. — <https://dx.doi.org/10.1155/2012/757205>.
11. Castellanos Jankiewicz A.K., Rodrigues Peredo S.M., Cardoso Saldana G., Díaz Díaz E.,

Tejero Barrera M.E., del Bosque Plata L., Carbó Zabala R. Adipose tissue redistribution caused by an early consumption of a high sucrose diet in a rat model // *Nutr. Hosp.* — 2015. — V. 31, № 6. — P. 2546—2553.

12. de Castro U.G.M., dos Santos R.A.S., Silva M.E., de Lima W.G., Campagnole-Santos M.J., Alzamora A.C. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats // *Lipids in Health and Disease.* — 2013. — V. 12, № 136. — P. 112—136.

13. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Gasas P.A., Lam-Francol L., Bustamante-Careaga H., Serrano-Gonzalez M., Gutierrez N.G., Martinez U. Association of ALT and metabolic syndrome among Mexican children // *Obes. Res. Clin. Pract.* — 2014. — V. 8, № 1. — P. 79—87.

14. Hsu C.L., Wu C.H., Huang S.L., Yen G.C. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats // *J. Agricult. Food. Chem.* — 2009. — V. 57, № 3. — P. 425—431.

15. Hwang I.S., Ho H., Hoffman B.B., Reaven G.M. Fructose induced insulin resistance and hypertension in rats // *Hypertension.* — 1987. — № 10. — P. 512—516.

16. Kim K., Lee W., Benevenga N.J. Feeding diets containing high levels of milk products or cellulose decrease urease activity and ammonia production in rat intestine // *J. Nutr.* — 1998. — V. 128. — P. 1186—1191.

17. Lima M.L., Leite L.H., Gioda C.R., Leme F.O., Couto C.A., Coimbra C.C., Leite V.H., Ferrari T.C. A novel Wistar rat model of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease induced by sucrose-rich diet // *J. Diabetes Res.*, 2016. — <https://dx.doi.org/10.1155/2016/9127076>.

18. Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestanda D., Faria A., Calhau C. High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rat // *Adipocyte.* — 2015. — V. 5, № 1. — P. 11—21.

19. Murase T., Mizuno T., Omachi T., Onizawa K., Komine Y., Kondo H., Hase T., Tokimitsu I. Dietary diacylglycerol suppresses high fat and high sucrose diet-induced body fat accumulation in C57BL/6J mice // *J. Lipid Res.* — 2001. — V. 42, № 3. — P. 372—378.

20. Nakagawa T., Tuttle K., Short R., Johnson R. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome: Nature clinical practice // *Nephrology.* — 2005. — V. 1, № 2. — P. 80—86.

21. Pellizzon M.A., Billheimer J.T., Bloedon L.T., Szapary P.O., Rader D.J. Flaxseed reduces plasma cholesterol levels in hypercholesterolemic mouse models // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — V. 26, № 1. — P. 66—75.

22. Petricone M., Cimellaro A., Maio R., Caroleo B., Sciacqua A., Sesti G., Perticone F. Additive effect of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic syndrome-related endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — V. 17, № 4. — P. 456.
23. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — V. 74, № 4. — P. 1729—1733.
24. Rutledge A.C., Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms // *Nutrition Rev.* — 2007. — V. 65, № 6. — P. 13—23.
25. Senaphan K., Boonla O., Timinkul A., Kukongviriyapan U., Pakdeechote P., Kukongviriyapan V., Pannangpetch P., Prachaney P. Effect of ferulic acid on high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats // *Srinagarind Med. J.* — 2013. — V. 28. — P. 211—214.
26. Shapiro A., Mu W., Roncal C. Cheng K.Y., Johnson R.J., Scarpace P.J. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding // *Am. J. Physiol.* — 2008. — V. 295, № 5. — P. 1370—1375.
27. Sutherland L.N., Capocci L.C., Turchinsky N.J. Bell R.C., Wright D.C. Time course of high-fat diet-induced reductions in adiposal tissue mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance // *Am. J. Physiol.* — 2008. — V. 295, № 5. — P. 1076—1083.

References

1. Vyazova L.S., Solntseva A.V., Sukalo A.V., Volokitin Ye.O., Stukach Yu.P., Kul'chitskiy V.A. Rol dofaminergicheskoy sistemi mozga v regulacii osnovnogo obmena pri modulirovanii ozhireniya u kris // *Vestnik Natsional'noy Akademii Navuk Belarusi*, - 2013. — № 4. — S. 6—12.
2. Leshchenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Yegorova Ye.N., Minyayev M.V. Leptindeficitnie i leptinresistentnie linii grizunov kak modeli metabolicheskogo sindroma // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015. — № 4. — url: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20974>.
3. Makarenko I. E. Biologicheskie effekty i mekhanizmy deystviya soedineniy prirodnoy proishozhdeniya, obladayushchih inkretinopodobnim deystviem: Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. — SPb., 2016. — 25 s.
4. Karkisichenko V.N., Klesov R.A., Stepanova O.I., Baranova O.V. Novye biomodeli metabolicheskogo sindroma // *Biomedicina*, 2018, №4. — S. 18-28.
5. Okovityy S.V., Shustov E.B., Belyh M.A., Kirillova N.V., Spasenkova O.M., Ivanov

A.G., Karavaeva A.V., Tkacheva A.V. Modelirovanie nealkogolnogo steatoza pecheni: osobennosti metabolicheskikh izmeneniy v organizme laboratornih zhivotnih // Biomedicina, 2018. - №4. — S. 29-43

6. Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N., Frolova M.Yu. Sakuta G.A., Kudryavtsev B.N. Model metabolicheskogo sindroma, vizvannogo kormleniem fruktozoy: patogeneticheskie vzaimosvyazi obmennih narusheniy // Med. akad. zhurn. — 2011. — Т. 11, №. 3. — S. 23—27.

7. Taton' Y.A. Ozhirenie: patofiziologiya, diagnostika, lechenie: Per. s pol. — Varshava: Polsk. med. Izdat-vo, 1981. — 363 s.

8. Bonora E., Kiechl S., Willeit J, Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study // Diabetes. — 1998. — V. 47, № 10. — P. 1643—1649.

9. Buettner R., Scholmerich J., Bollheimer L.C. High fat diets: modeling in the metabolic disorders of human obesity in rodents // Obesity. — 2007. — V. 15, № 4. — P. 798—808.

10. Cahova M., Dankova H., Palenickova E., Papackova Z., Kazdova L. The opposite effects of high-sucrose and high-fat diet on fatty acid oxidation and very low density lipoprotein secretion in rat model of metabolic syndrome // J. Nutr. Metab., 2012. — <https://dx.doi.org/10.1155/2012/757205>.

11. Castellanos Jankiewicz A.K., Rodrigues Peredo S.M., Cardoso Saldana G., Díaz Díaz E., Tejero Barrera M.E., del Bosque Plata L., Carbó Zabala R. Adipose tissue redistribution caused by an early consumption of a high sucrose diet in a rat model // Nutr. Hosp. — 2015. — V. 31, № 6. — P. 2546—2553.

12. de Castro U.G.M., dos Santos R.A.S., Silva M.E., de Lima W.G., Campagnole-Santos M.J., Alzamora A.C. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats // Lipids in Health and Disease. — 2013. — V. 12, № 136. — P. 112—136.

13. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Gasas P.A., Lam-Francol L., Bustamante-Careaga H., Serrano-Gonzalez M., Gutierrez N.G., Martinez U. Association of ALT and metabolic syndrome among Mexican children // Obes. Res. Clin. Pract. — 2014. — V. 8, № 1. — P. 79—87.

14. Hsu C.L., Wu C.H., Huang S.L., Yen G.C. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats // J. Agricult. Food. Chem. — 2009. — V. 57., № 3. — P. 425—431.

15. Hwang I.S., Ho H., Hoffman B.B., Reaven G.M. Fructose induced insulin resistance and

hypertension in rats // *Hypertension*. — 1987. — № 10. — P. 512—516.

16. Kim K., Lee W., Benevenga N.J. Feeding diets containing high levels of milk products or cellulose decrease urease activity and ammonia production in rat intestine // *J. Nutr.* — 1998. — V. 128. — P. 1186—1191.

17. Lima M.L., Leite L.H., Gioda C.R., Leme F.O., Couto C.A., Coimbra C.C., Leite V.H., Ferrari T.C. A novel Wistar rat model of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease induced by sucrose-rich diet // *J. Diabetes Res.*, 2016. — <https://dx.doi.org/10.1155/2016/9127076>.

18. Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestanda D., Faria A., Calhau C. High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rat // *Adipocyte*. — 2015. — V. 5, № 1. — P. 11—21.

19. Murase T., Mizuno T., Omachi T., Onizawa K., Komine Y., Kondo H., Hase T., Tokimitsu I. Dietary diacylglycerol suppresses high fat and high sucrose diet-induced body fat accumulation in C57BL/6J mice // *J. Lipid Res.* — 2001. — V. 42, № 3. — P. 372—378.

20. Nakagawa T., Tuttle K., Short R., Johnson R. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome: Nature clinical practice // *Nephrology*. — 2005. — V. 1, № 2. — P. 80—86.

21. Pellizzon M.A., Billheimer J.T., Bloedon L.T., Szapary P.O., Rader D.J. Flaxseed reduces plasma cholesterol levels in hypercholesterolemic mouse models // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — V. 26, № 1. — P. 66—75.

22. Petricone M., Cimellaro A., Maio R., Caroleo B., Sciacqua A., Sesti G., Perticone F. Additive effect of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic syndrome-related endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — V. 17, № 4. — P. 456.

23. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1977. — V. 74, № 4. — P. 1729—1733.

24. Rutledge A.C., Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms // *Nutrition Rev.* — 2007. — V. 65, № 6. — P. 13—23.

25. Senaphan K., Boonla O., Timinkul A., Kukongviriyapan U., Pakdeechote P., Kukongviriyapan V., Pannangpetch P., Prachaney P. Effect of ferulic acid on high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats // *Srinagarind Med. J.* — 2013. — V. 28. — P. 211—214.

26. Shapiro A., Mu W., Roncal C. Cheng K.Y., Johnson R.J., Scarpace P.J. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding // *Am. J. Physiol.* — 2008. — V. 295, № 5. — P. 1370—1375.

27. Sutherland L.N., Capocci L.C., Turchinsky N.J. Bell R.C., Wright D.C. Time course of high-fat diet-induced reductions in adiposal tissue mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance // *Am. J. Physiol.* — 2008. — V. 295, № 5. — P. 1076—1083.