

РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У САМОК КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВУЮ ДИЕТУ



© Г.Т. Иванова*

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Изменение профиля питания людей привело к избыточному потреблению жиров и углеводов, что сопровождается развитием метаболического синдрома (МС). Основные исследования механизмов МС выполняются на самцах, особенности МС у самок изучены недостаточно.

Цель. Целью было оценить состояния липидного и углеводного обмена, функционального состояния брыжеечных артерий у интактных и овариэктомированных самок крыс Wistar при высокожировой диетической нагрузке.

Материалы и методы. Использованы 4 группы самок крыс: группа HFD (high fat diet, n=14), интактные, получавшие 50% жиров в диете, HFD (n=14) — овариэктомированные, получавшие 50% жиров, CG (n=12) — интактные, получавшие стандартный рацион, OvCG (n=12) — овариэктомированные, получавшие стандартный рацион. Через 10 недель исследовали реакции предконтрактированных фенилэфрином брыжеечных артерий на ацетилхолин (АХ) в отсутствие и при применении блокатора NO-синтазы (L-NAME), а также на нитропруссид натрия (НП), используя микрофото- и видеорегистрацию диаметра сосудов *in vivo*. Оценивали состояние углеводного и липидного обменов, артериальное давление (АД), уровень висцерального ожирения. Исследование относится к интервенционному одно-выборочному контролируемому исследованию.

Результаты. При отсутствии различий в массе тела у крыс HFD и OvHFD избыточное потребление жиров приводит к висцеральному ожирению, подъему уровня триглицеридов и ЛПНП, повышению АД, инсулинрезистентности по сравнению с CG и OvCG. Оценка дилатации брыжеечных артерий при концентрации АХ 10^{-5} моль/л показала, что у самок HFD амплитуда релаксации была на 19,9% меньше, чем у CG, у OvHFD — на 21,3% меньше, чем у OvCG. По сравнению с величиной дилатации на АХ без блокаторов, предварительная инкубация сосудов с L-NAME привела к снижению амплитуды АХ-индуцированной релаксации сосудов у CG — на $68,0 \pm 3,6\%$, у OvCG — на $70,1 \pm 3,4\%$, у HFD — на $48,4 \pm 2,9\%$, у OvHFD — на $55,1 \pm 3,9\%$. Вызванная НП вазодилатация была снижена у крыс HFD на 32,3%, у OvHFD — на 32,2% по сравнению с CG и OvCG.

Заключение. Избыточное потребление жиров самками крыс сопровождается висцеральным ожирением, подъемом АД, дислипидемией, нарушением углеводного обмена. Развитие МС сопровождается эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся снижением АХ-индуцированной дилатации вследствие как угнетения продукции NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO, при этом у овариэктомированных самок усиливается висцеральное ожирение без снижения реактивности сосудов по сравнению с интактными животными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокожировая диета; метаболический синдром; самки крыс; вазодилатация; брыжеечная артерия; овариэктомия.

DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND FUNCTIONAL STATE OF MESENTERIC ARTERIES IN FEMALE RATS FED A HIGH-FAT DIET

© Galina T. Ivanova*

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

BACKGROUND. Changes in the human nutrition profile have led to excessive consumption of fats and carbohydrates, which is accompanied by the development of metabolic syndrome (MS). The main studies of the mechanisms of MS are performed on males, the features of MS in females have not been sufficiently studied.

OBJECTIVE. The objective was to assess the state of lipid and carbohydrate metabolism, the functional state of the mesenteric arteries in intact and ovariectomized female Wistar rats under a high-fat dietary load.

MATERIALS AND METHODS. Four groups of female rats were used: HFD (high fat diet, n=14), intact, receiving 50% fat in the diet, HFD (n=14) — ovariectomized, receiving 50% fat, CG (n=12) — intact, receiving a standard diet, OvCG (n=12) — ovariectomized, receiving a standard diet. After 10 weeks, the responses of mesenteric arteries precontracted with phenylephrine to acetylcholine (ACh) in the absence and with the use of an NO synthase blocker (L-NAME), as well as to sodium nitroprusside (NP), were studied using microphoto- and video recording of the vessel diameter *in vivo*. The state of carbohydrate and lipid metabolism, arterial pressure (BP), and the level of visceral obesity were assessed. The study refers to an interventional single-sample controlled study.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS. In the absence of differences in body weight in HFD and OvHFD rats, excess fat intake leads to visceral obesity, increased triglyceride and LDL levels, increased blood pressure, and insulin resistance compared to CG and OvCG. Evaluation of mesenteric artery dilation at an ACh concentration of 10^{-5} mol/L showed that in HFD females the relaxation amplitude was 19.9% lower than in CG, and in OvHFD it was 21.3% lower than in OvCG. Compared with the magnitude of dilation on ACh without blockers, pre-incubation of vessels with L-NAME led to a decrease in the amplitude of ACh-induced vascular relaxation in CG by $68.0 \pm 3.6\%$, in OvCG by $70.1 \pm 3.4\%$, in HFD by $48.4 \pm 2.9\%$, in OvHFD by $55.1 \pm 3.9\%$. NP-induced vasodilation was reduced in HFD rats by 32.3%, in OvHFD by 32.2% compared with CG and OvCG.

CONCLUSION. Excessive fat consumption by female rats is accompanied by visceral obesity, increased blood pressure, dyslipidemia, and impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia. The development of MS is accompanied by endothelial dysfunction, manifested by a decrease in ACh-induced dilation due to both the suppression of NO production by the endothelium and a decrease in the sensitivity of SMC to NO, while in ovariectomized females, visceral obesity without a decrease in vascular reactivity compared to intact animals.

KEYWORDS: high-fat diet; metabolic syndrome; female rats; vasodilation; mesenteric artery; ovariectomy.

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время, показали рост заболеваемости метаболическим синдромом (МС), одним из частых осложнений которого является сахарный диабет. Термином «МС» принято называть комплекс патогенетических факторов, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинрезистентность, ожирение, сердечно-сосудистые нарушения [1]. Причину развития МС связывают с изменением профиля питания, в частности с избыточным потреблением жиров и углеводов [2]. Оценка гендерной предрасположенности к МС показала, что у людей после 50 лет распространенность МС гораздо выше среди женщин, чем мужчин, и это связывают с изменением гормонального статуса после менопаузы [3].

Для поиска методов лечения или предупреждения негативных последствий изменений качества питания необходимо изучение механизмов развития МС. Клинические исследования показали, что у людей избыточное потребление жиров и углеводов приводит к общему и висцеральному ожирению, повышению уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП в крови, нарушению чувствительности к глюкозе и инсулинрезистентности, артериальной гипертензии, развитию сердечно-сосудистой патологии [4]. Сложность патофизиологических процессов и их взаимовлияние друг на друга обуславливают необходимость проведения экспериментальной оценки механизмов (физиологических, биохимических, эпигенетических) МС, которая позволит разработать методы коррекции состояния систем и органов при данном заболевании. Обычно для моделирования МС на животных используют различные варианты высококалорийных диет (высокожировых, высокоуглеводных или их сочетание) [5, 6].

Наши предыдущие исследования показали, что избыточное потребление жиров самцами крыс приводит к нарушению углеводного и липидного обмена, висцеральному ожирению, эндотелиальной дисфункции [7]. Основное количество исследований проводится на самцах грызунов, тогда как развитие МС у самок имеет свои особенности. Это актуальный вопрос, поскольку на развитие ожирения значительное влияние оказывает гормональный статус, в частности, показано ухудшение показателей при МС у женщин в период менопаузы [8]. Защитное действие эстрогенов на липидный обмен продемонстрировано как у людей [9], так

и у экспериментальных животных, например, у самок мышей [10]. При МС, вызванном высокоуглеводной диетой, наблюдается усиление нарушений липидного обмена и функционального состояния брыжеечных артерий и микрососудистого русла кожи у самок крыс после овариогистерэктомии по сравнению с интактными животными [11]. Моделирование на животных дает возможность получить не только биохимические и морфометрические характеристики, но и оценить функциональное состояние сосудов различного типа, а также уточнить конкретные механизмы наблюдаемых при МС нарушений. Так, было показано, что у самцов крыс при потреблении избыточного количества жиров подавление дилататорной реакции артерий на действие ацетилхолина (АХ) опосредуется снижением эффективности NO-зависимых механизмов [7]. Снижение амплитуды АХ-индуцированной релаксации отмечено и в других исследованиях *in vitro* [12, 13]. Поскольку именно сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт и инсульт, являются основными причинами смерти при МС, вопрос о изучении механизмов изменений функции сосудов при ассоциированных с МС состояниях является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было оценить изменение липидного, углеводного обмена и функциональное состояние брыжеечных артерий у интактных и овариоэктомированных самок крыс при избыточном количестве жиров в диете.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург.

Время исследования. Исследование выполнялось с 15 марта 2024 по 15 июля 2024 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Эксперименты проведены на одной популяции, использованы самки крыс стока Wistar, возраст к началу исследования 3 мес.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Произвольный.

Дизайн исследования

Проведено одновыборочное сравнительное исследование.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование включена одна популяция крыс стока Wistar, самки возрастом 3 месяца на начало эксперимента. Все животные были разделены на 4 группы — 2 контрольные и 2 диетные.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась произвольно.

Дизайн исследования

Исследование относится к интервенционному одновыборочному контролируемому исследованию. Рандомизацию животных по четырем группам проводили случайным образом. В первую высокожировую (HFD, high fat diet) группу вошли самки крыс, получавшие диету с избыточным содержанием животных жиров, во вторую высокожировую OvHFD группу вошли овариоэктомированные самки крыс, получавшие диету с избыточным содержанием животных жиров. Третья контрольная CG группа состояла из здоровых интактных самок крыс, четвертая OvCG группа — из самок крыс, подвергнутых овариоэктомии.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Животные высокожировых групп (HFD, OvHFD) получали диету, содержащую 50% животных жиров (по калорийности). Длительность диетического воздействия составляла 10 недель. Контрольные группы (CG и OvCG) содержались на стандартном пищевом рационе (15% животных жиров по калорийности). Кроме того, крысам OvCG и OvHFD групп за 4 недели до начала эксперимента была проведена овариоэктомия. Все животные получали корм и питьевую воду *ad libitum*, содержались в одинаковых условиях вивария по 5 крыс в клетке.

Овариоэктомию проводили под наркозом (Золетил 100, 20 мг/кг), яичники удалялись через два симметричных разреза после перевязки яйцевода нерассасывающейся лигатурой. Животные получали однократно Ветбицин-3 (ОАО Синтез, Россия) из расчета 10 000 ЕД/кг.

Эвтаназию осуществляли декапитацией, крысы оставались под наркозом после исследования реактивности брыжеечных артерий. Сбор крови для биохимического анализа проводили из шейных вен, после чего выделяли и взвешивали органы и ткани.

Методы

Измерение уровня АД проводили манжеточным методом на хвосте на установке для определения АД у грызунов «Систола», Россия.

В конце срока наблюдения проводили инсулинрезистентный тест (ИРТ), при этом крысам, предварительно голодавшим 6 ч, вводили интраперитонеально инсулин из расчета 0,75 ЕД/кг (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Germany) и оценивали динамику уровня глюкозы в крови в течение 120 минут. Также проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ), для чего животным после 12 ч голодания вводили интраперитонеально раствор глюкозы из расчета 2 г/кг, и оценивали динамику уровня глюкозы в крови в течение 120 минут.

Исследование реактивности брыжеечных артерий *in vivo* проводили у наркотизированных тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, Zoletil 100, Vibrac, Франция) крыс согласно описанной ранее методике [7]. Для оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации использовали ацетилхолин (АХ, Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л и нитропруссид натрия (НП, ICN Biomedicals, США) 1×10^{-6} моль/л на фоне предварительного сокращения сосуда фенилэфрином (ФЭ, Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л. Амплитуду дилатации выражали в процентах от амплитуды констрикции, вызванной ФЭ. Для уточнения влияния различных концентраций АХ на дилатацию брыжеечных артерий проводили оценку амплитуды релаксации при постепенном ступенчатом повышении концентрации АХ (1×10^{-10} – 1×10^{-5} моль/л), оценивали кумулятивный эффект. С целью оценки участия NO-зависимого механизма в АХ-индуцированной вазодилатации использовали блокатор NO-синтазы L-NAME (*N*_ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, ICN Biomedicals) 1×10^{-4} моль/л. Для оценки реакции сосудов проводили фото и видео регистрацию диаметра брыжеечных артерий крыс *in vivo* с использованием микроскопа Биомед MC-1T-ZOOM (Россия) и камеры Basler BASLER acA4600-10uc (Germany), результаты обрабатывались программой MultiMedia Catalog (MMC).

Проводили расчет индекса массы миокарда (ИММ) и индекс массы висцерального жира (ИМВЖ), который равен массе органа/массу крысы (мг/г). Содержание триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина в сыворотке крови определяли на анализаторе ARCHITECT c8000 (США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы Abbott (США).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica v.12. Полученные данные представляли в виде среднего с его стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными *post-hoc* сравнениями по критерию Тьюки. В случае распределения вариант в выборке, отличном от нормального, применяли критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении Комиссии по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол №03/13 от 13 марта 2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 4 группы самок крыс стока Wistar: контрольные (CG), $n=12$; контрольные овариоэктомированные (OvCG), $n=12$; крысы, получавшие высокожировую диету (HFD), $n=14$; овариоэктомированные крысы, получавшие высокожировую диету (OvHFD), $n=14$. При исследовании брыжеечных артерий были оценены реакции: у CG — 27 артерий, у OvCG — 30 артерий, у HFD — 20 артерий, у OvHFD — 19 артерий.

Проведенные исследования показали, что через 10 недель наблюдения исследованные группы крыс не различались по массе тела (табл. 1). ИМВЖ у OvCG не отличался от CG, у HFD — был на 26,2% больше, чем у CG, у OvHFD — на 58,1% больше, чем у OvCG, и на 19,4% больше, чем у HFD. ИММ не имел межгрупповых различий. Уровень АД у крыс OvCG был на 12,6% больше, чем у CG, у HFD — на 26,2% больше, чем у CG, и не отличался значимо от OvHFD.

Биохимические показатели крови крыс представлены в таблице 2. Уровень глюкозы в крови (натощак) у HFD группы был на 12,3% больше, чем у CG, у OvHFD — на 9,4%

больше, чем у OvCG. У животных HFD и OvHFD групп содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП было значительно выше, чем в соответствующих контрольных группах, уровень ЛПВП у крыс HFD и OvHFD не достигал значимых отличий от соответствующего контроля.

Согласно результатам ИРТ, у крыс HFD и OvHFD групп отмечалось снижение реакции на введение инсулина по сравнению с соответствующими контрольными группами (рис. 1а). ГТТ показал повышенную реактивность на введение глюкозы у HFD и OvHFD групп по сравнению с животными CG и OvCG групп соответственно (рис. 1б). Кроме того, у самок OvCG группы при ГТТ максимальный подъем уровня глюкозы в крови был на 20,0% больше, чем у CG ($p<0,001$).

Исследование брыжеечных артерий *in vivo* при ступенчатом повышении концентрации АХ показало, что у HFD крыс амплитуда АХ-индуцированной релаксации была меньше, чем у CG, начиная с концентрации АХ 1×10^{-6} моль/л, у самок OvHFD по сравнению с OvCG — начиная с концентрации 1×10^{-7} моль/л (рис. 2а). Общая реактивность на АХ, оцениваемая по площади под кривой для АХ, у HFD была в среднем

Таблица 1. Масса тела, индекс массы висцерального жира, индекс массы миокарда и артериальное давление у самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету ($M \pm m$)

Table 1. Body weight, blood pressure, visceral fat mass index, myocardial mass index of rats receiving diets of different fat content ($M \pm m$)

Показатель	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	p
Масса тела, г	315±11	324±16	319±13	327±15	
Индекс массы висцерального жира, мг/г	34,01±3,12	31,07±2,89	53,78±3,85	64,22±5,75	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,021$
Индекс массы миокарда, мг/г	2,81±0,09	2,84±0,11	2,79±0,13	2,92±0,16	
Артериальное давление, мм рт.ст.	103±5	116±6	130±8	121±7	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс, получавших различную по содержанию жиров диету ($M \pm m$)

Table 2. Biochemical parameters of the blood of rats fed diets with different fat and protein contents ($M \pm m$)

Показатель	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	p
Триглицериды, ммоль/л	0,82±0,21	0,75±0,27	1,6±0,31	1,5±0,28	$p_{1-3}=0,013$ $p_{2-4}<0,001$
Холестерин, ммоль/л	1,5±0,2	1,7±0,3	2,1±0,3	2,0±0,2	$p_{1-3}=0,016$ $p_{2-4}=0,043$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,92±0,16	1,03±0,21	0,77±0,18	0,84±0,22	
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,65±0,08	0,62±0,06	1,15±0,07	1,21±0,81	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,036$
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,5±0,2	6,4±0,2	7,3±0,1	7,0±0,2	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-4}<0,001$

на 15,6% меньше, чем у CG, а у OvHFD — на 22,9% меньше, чем у OvCG (рис. 2b).

Оценка дилатации брыжеечных артерий при концентрации АХ 10^{-5} моль/л показала, что у самок HFD амплитуда релаксации была на 19,9% меньше, чем у CG, у OvHFD — на 21,3% меньше, чем у OvCG (табл. 3). По сравнению с величиной дилатации на АХ без блокаторов, предварительная инкубации сосудов с L-NAME привела к снижению амплитуды АХ-индуцированной релаксации

сосудов у CG — на $68,0 \pm 3,6\%$, у OvCG — на $70,1 \pm 3,4\%$, у HFD — на $48,4 \pm 2,9\%$, у OvHFD — на $55,1 \pm 3,9\%$. Вызванная НП вазодилатация была снижена у крыс HFD на 32,3%, у OvHFD — на 32,2% по сравнению с CG и OvCG соответственно.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательные явления не отмечены.

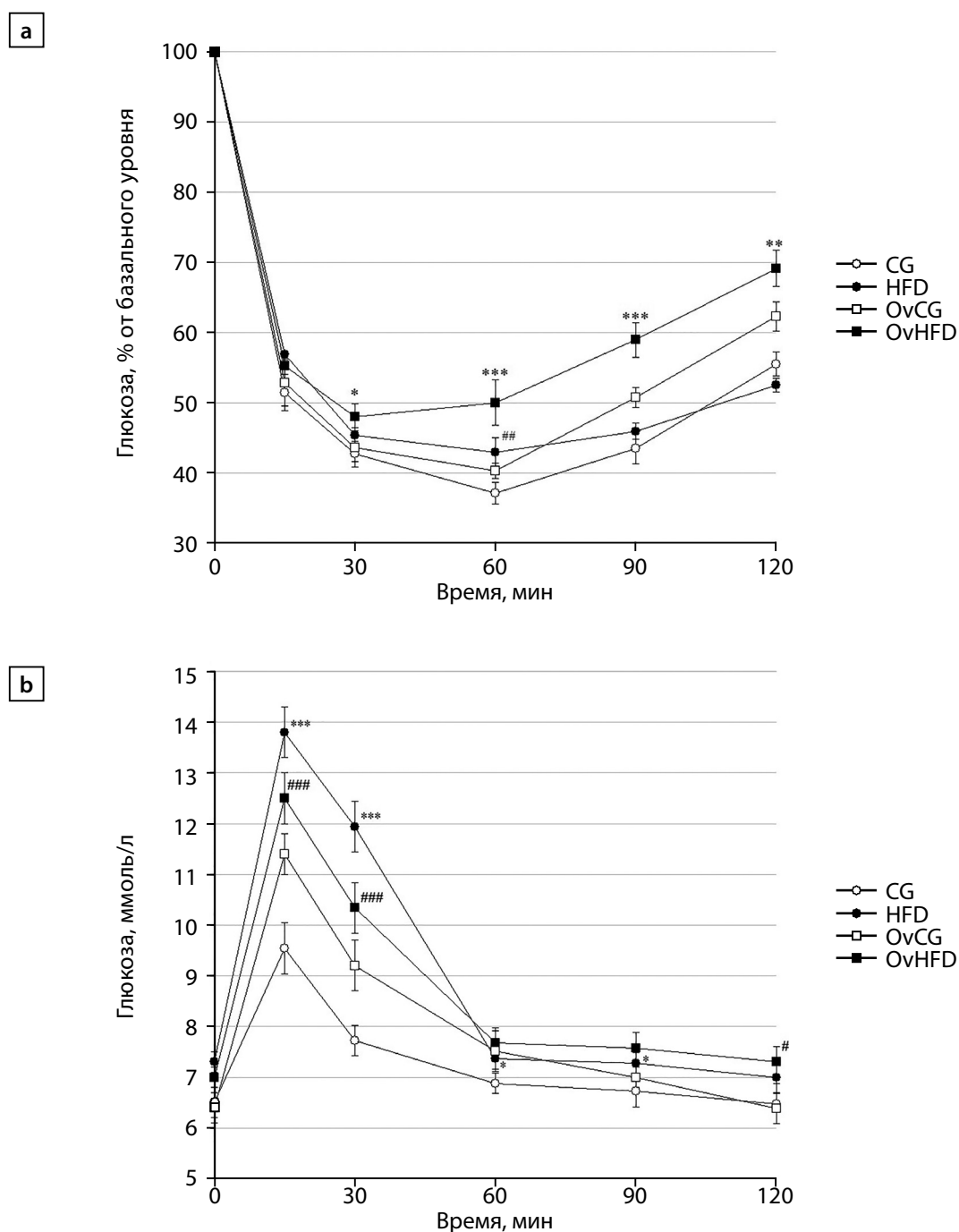


Рисунок 1. Уровень глюкозы в крови при инсулинрезистентном (а) и глюкозотолерантном (б) тестах у самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету.

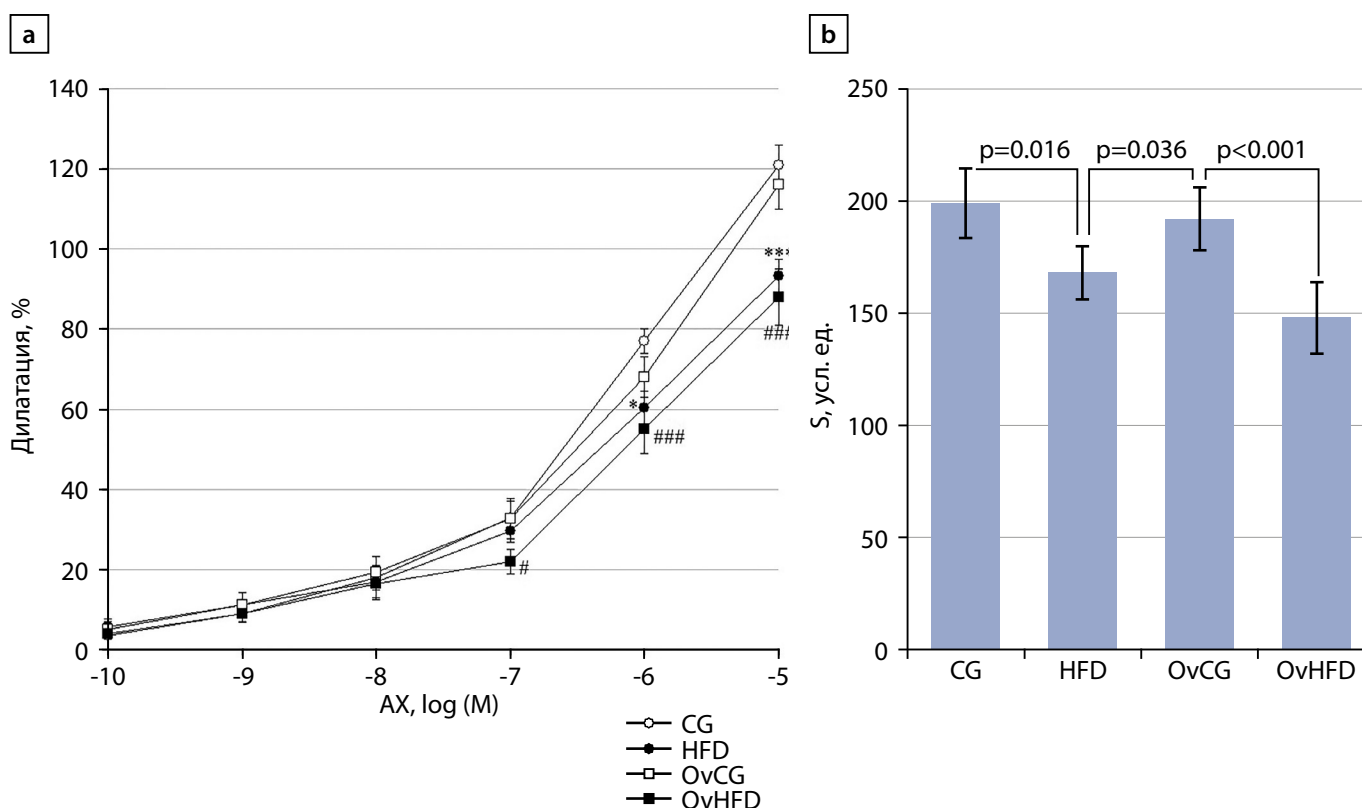
Значимость различий: * — между CG и HFD группами (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$); # — между OvCG и OvHFD группами (# — $p < 0,05$; ### — $p < 0,001$).

Figure 1. Blood glucose levels in insulin resistance (a) and glucose tolerance (b) tests in female rats fed diets with different fat content. **Significance of differences:** * — between CG and HFD groups (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$); # — between OvCG and OvHFD groups (# — $p < 0,05$; ### — $p < 0,001$).

Таблица 3. Амплитуда вызванной АХ и НП дилатации брыжеечных артерий самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету**Table 3.** Amplitude of ACh and NP-induced dilation of mesenteric arteries in female rats fed diets with different fat content

	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	P
АХ	114,4±4,5	116,6±4,7	91,6±3,3	91,8±3,7	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
АХ + L-NAME	36,4±4,2	34,9±3,2	47,3±4,1	41,3±3,1	p ₁₋₃ =0,023 p ₂₋₄ =0,045
НП	44,0±5,6	37,6±5,3	29,8±4,4	25,5±3,8	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001

Примечание. Амплитуда дилатации выражена в процентах от амплитуды предконстрикции сосуда на ФЭ. АХ — ацетилхолин, НП — нитропруссид натрия.

**Рисунок 2.** АХ-индуцированная дилатация брыжеечных артерий самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету.

а — амплитуда дилатации брыжеечных артерий при ступенчатом увеличении концентрации АХ, кумулятивный эффект. По оси ординат: амплитуда дилатации, выраженная в % от амплитуды предконстрикции сосудов ФЭ. Значимость различий: * — между CG и HFD группами (* — p<0,05; *** — p<0,001); # — между OvCG и OvHFD группами (# — p<0,05; ### — p<0,001).

б — S — площадь под кривой для АХ, усл. ед.

Figure 2. ACh-induced relaxation of mesenteric arteries in female rats fed diets with different fat content.

а — amplitude of mesenteric artery dilation with a stepwise increase in ACh concentration, cumulative effect. Y-axis: dilatation amplitude expressed as a % of the amplitude of vascular PE precontraction. Significance of differences: * — between CG and HFD groups (* — p<0.05; *** — p<0.001); # — between OvCG and OvHFD groups (# — p<0.05; ### — p<0.001).

б — S — area under the curve for ACh, conventional units.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты показали, что овариоэктомированные и интактные крысы, получавшие стандартный рацион, несколько отличались по исследованным показателям. Известно, что после двусторонней овариоэктомии или в менопаузе, когда прекращается продукция половых гормонов, оказывающих защитное действие на сердце и сосуды, заболеваемость МС зна-

чительно возрастает [14]. В наших экспериментах овариоэктомия у крыс при потреблении стандартной диеты не влияла ни на массу тела, и ни на массу висцерального жира, но вызвала рост АД. Потребление избыточного количества жиров самками крыс приводило к развитию симптомов, характерных для МС. Несмотря на отсутствие общего ожирения, у HFD и OvHFD крыс наблюдалось висцеральное ожирение, более выраженное у овариоэктомированных животных. Анализ биохимических

параметров крови не выявил существенного различия в группах между получавшими высокожировую диету овариоэктомированными и интактными крысами, но показатели значительно отличались по сравнению с соответствующим контролем. В HFD и OvHFD группах диета с избыточным потреблением жиров стимулировала образование триглицеридов, ЛПНП, способствовала повышению уровня глюкозы крови, что является показателем развития МС. Интересные результаты показали проведенные ГТТ и ИРТ у контрольных животных, в частности, у OvCG, в сравнении с CG, толерантность к глюкозе оказалась сниженной, а инсулинрезистентность более выраженной при отсутствии различий в уровне гликемии натощак. Считается, что эстрогены, в частности, способствуют сохранению чувствительности тканей к инсулину [15], чем можно объяснить различия показателей углеводного обмена между овариоэктомированными и интактными животными.

Потребление избытка жиров приводило к изменению реакции на введение глюкозы, однако максимальный уровень глюкозы крови при ГТТ повышался в большей степени у крыс с сохраненными яичниками, чем у овариоэктомированных. У получавших высокожировую диету крыс при ИРТ наименьшую реакцию на введение инсулина показали овариоэктомированные животные, что говорит о большей степени инсулинрезистентности у данной группы, несмотря на то, что исходный уровень глюкозы крови у крыс данных групп не различался. Это ожидаемый результат, так как после овариоэктомики прекращается синтез эндогенных эстрадиола и прогестерона, которые, в частности, способствуют сохранению углеводного обмена [10], а при избытке жиров в диете стерилизованных крыс этот протективный механизм не реализуется. Таким образом, у овариоэктомированных животных избыточное потребление жиров приводит к более выраженной степени МС, чем у интактных животных.

У контрольных OvCG и CG крыс отсутствовали различия в степени висцерального ожирения, а высокожировая диета у OvHFD группы вызвала более выраженное висцеральное ожирение, чем у HFD.

Неожиданными оказались результаты оценки реактивности брыжеечных артерий при действии АХ. Несмотря на различия в уровне АД, реактивность брыжеечных артерий на АХ оказалась сходной у контрольных CG и OvCG групп. Это свидетельствует о том, что в условиях наших экспериментов через 14 недель после овариоэктомики и при содержании животных на стандартном рационе сохраняется эндотелийзависимая вазодилатация на уровне интактных животных. Однако реакция на НП имела некоторую тенденцию, хотя и статистически незначимую, к снижению у крыс после овариоэктомики, что говорит о возможном ухудшении чувствительности ГМК к NO. Также не отмечено значимых различий между OvHFD и HFD самками ни при ступенчатом повышении концентрации АХ, ни при максимальной концентрации АХ. Но реактивность артерий на АХ как HFD, так и OvHFD групп была значимо меньше, чем у соответствующего контроля. Это свидетельствует о том, что избыточное потребление жиров вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в подавлении вазодилаторного ответа. Поскольку АХ-индуцированная

вазодилатация во многом опосредована NO-зависимым механизмом [16], мы оценили эффективность данного пути релаксации, сравнив амплитуду релаксации на АХ до и после предварительной инкубации сосудов с блокатором NO-синтазы L-NAME. У контрольных животных CG и OvCG снижение амплитуды дилатации после ингибирования синтеза NO было сходным. Это свидетельствует о том, что овариоэктомика у получающих стандартный рацион крыс не изменяла биодоступность NO, сохраняя эффективность NO-зависимых механизмов вазодилатации. Высокожировая диета приводила к нарушению продукции NO эндотелием, поскольку амплитуда индуцированного АХ ответа после действия L-NAME была ниже, чем без блокатора, при этом величина снижения была сходной у интактных и овариоэктомированных крыс. Биодоступность NO при вазодилатации зависит как от продукции NO эндотелием, так и от чувствительности гладкомышечных клеток (ГМК) к NO. Для оценки способности ГМК реагировать на NO мы сравнили величину дилатации при действии НП, экзогенного источника NO. У получавших стандартный рацион овариоэктомированных самок величина вызванной НП дилатации значимо не отличалась от интактных. Это означает, что овариоэктомика сама по себе не оказывала существенного влияния на работу сигнальной цепочки NO — растворимая гуанилатциклаза — цГМФ — протеинкиназа G, запускающей процесс расслабления ГМК. Потребление высокожирового рациона приводило к снижению реакции на НП в равной степени у HFD и OvHFD животных. Следовательно, развитие МС у самок снижает чувствительность ГМК к NO, нарушая процессы расслабления ГМК. Таким образом, независимо от эндокринного статуса, высокожировая диетическая нагрузка приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, при этом подавление АХ-индуцированной вазодилатации происходит как за счет нарушения синтеза NO эндотелием, так и вследствие снижения чувствительности ГМК к NO.

Причину снижения реактивности сосудов на вазодилаторные агонисты связывают с системным воспалением, при котором повышается уровень С-реактивного белка в сыворотке крови и провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF- α) [17]. Все это приводит к повреждению эндотелиоцитов, изменению проницаемости и отеку тканей [18], что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Kim B. и соавторы (2023) показали еще один возможный механизм снижения реактивности сосудов при избыточном потреблении жиров, который связан с локальными изменениями липидного гомеостаза в сосудах, в частности, с накоплением богатых триглицеридами липидных капель в эндотелии, приводящим к снижению продукции NO за счет подавления стабильности мПНК eNOS и активации пути NF- κ B / моноцитарный белок-хемоаттрактант-1 / eNOS, а также с развитием местного воспаления [19].

Отсутствие различий между овариоэктомированными и интактными самками в показателях липидного обмена и реактивности сосудов в наших исследованиях может быть следствием недостаточной длительности высокожировой диеты, поэтому необходимы исследования на данной модели при более длительном применении диетического воздействия, или при сочетании высокожировой и высокоуглеводной диет.

Сопоставление с другими публикациями

Представленные в данной статье результаты анализа биохимических показателей, подтвердившие развитие основных симптомов МС у крыс при потреблении высокожирового рациона, таких как дислипидемия (рост уровня триглицеридов, ЛПНП), соответствуют данным литературы [20]. В наших экспериментах показано, что высокожировая диета приводит к развитию инсулинорезистентности, что согласуется с результатами других исследований, которые выявили, что при избытке жиров в рационе ухудшалась переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину у животных [21].

В нашем исследовании мы не обнаружили значимого влияния овариоэктомии на реактивность брыжеечных артерий у крыс, получавших стандартный рацион, хотя некоторыми авторами отмечено снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов у животных после овариоэктомии, например, у крыс линии SD [22]. Отсутствие снижения реактивности сосудов у самок Wistar по сравнению с SD после овариоэктомии может быть следствием межлинейных различий.

Наши результаты показали, что высокожировая диета у крыс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении реакции сосудов на дилататорные стимулы, опосредованной, в частности, нарушением NO-зависимых механизмов вазодилатации. Эти результаты согласуются как нашими предыдущими данными, полученными на самцах, содержащихся на высокожировом рационе [7], а также в целом соответствуют результатам других исследователей, оценивающих реактивность сосудов в режиме *in vitro* [12, 13]. Наши исследования показали негативное влияние высокожирового рациона на реактивность брыжеечных артерий у самок крыс в экспериментах *in vivo*, при сохранении кровотока по исследованному сосуду.

Клиническая значимость результатов

Представленные результаты позволили сравнить влияние избыточного потребления жиров у овариоэктомированных и интактных самок крыс. После овариоэктомии развиваются изменения гормонального статуса, сходного с менопаузой, при этом некоторые симптомы МС оказываются более выраженными. Экспериментальное моделирование помогает выявить особенности течения МС не только у интактных, но и у стерильных самок, что позволяет составить более точное представление о механизмах наблюдаемых нарушений как при сохранении гормонального статуса, так и при прекращении синтеза женских половых гормонов. Это имеет особое значение для выработки способов предупреждения или лечения МС у женщин в менопаузе.

Ограничения исследования

Условия наших экспериментов не позволяют оценить существующие индивидуальные различия в количестве потребляемого крысами корма и воды, пищевого поведения, вследствие чего возможен разброс полученных показателей. Исследование проведено на одной линии животных, поэтому нельзя исключать, что полученные результаты в некоторой степени специфичны для линии Wistar. Нельзя исключать и некоторые неточности в интерпретации полученных данных на основе наших теоретических и практических знаний и допущений.

Направления дальнейших исследований

Планируется проведение исследований влияния высокожировой и/или высокоуглеводной диетических нагрузок на состояние липидного, углеводного обмена и функционального состояния сосудов крыс с генетически детерминированной артериальной гипертонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточное потребление жиров самками крыс сопровождается висцеральным ожирением, подъемом АД, дислипидемией, нарушением углеводного обмена. Развитие МС сопровождается эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся снижением АХ-индуцированной дилатации вследствие как угнетения продукции NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO. У самок при высокожировой диетической нагрузке овариоэктомия усиливает висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, но вызванные диетой изменения реактивности сосудов сходны с интактными животными,

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Иванова Г.Т. — идея работы, планирование и проведение эксперимента, получение и обработка данных, написание и редактирование манускрипта.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
2. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16:1–12. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
3. Jaballah A, Soltani I, Bahia W, et al. The Relationship Between Menopause and Metabolic Syndrome: Experimental and Bioinformatics Analysis. *Biochem Genet.* 2021;59(6):1558–1581. doi: <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10066-7>
4. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>

5. Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 47-52. [Gileva OG, Butolin EG, Tereshchenko MV, Ivanov VG. Evaluation of indicators of carbohydrate and lipid metabolism in rats depending on the type of high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):47-52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12712>
6. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet World*. 2021 Jul;14(7):1774-1783. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1774-1783>
7. Ivanova GT. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet. *J Evol Biochem Phys*. 2023;59(1):154-164. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
8. Xiao Z, Liu H. The estrogen receptor and metabolism. *Womens Health (Lond)*. 2024;20:17455057241227362. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241227362>
9. Medina-Contreras J, Villalobos-Molina R, Zarain-Herzberg A, Balderas-Villalobos J. Ovariectomized rodents as a menopausal metabolic syndrome model. A minireview. *Mol Cell Biochem*. 2020;475(1-2):261-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03879-4>
10. Stubbins RE, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. 2012. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):861-70 doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0266-4>
11. Царева И. А., Иванова Г. Т., Лобов Г. И. Функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла на ранней стадии метаболического синдрома у самцов и самок крыс. // *Интегративная физиология*. 2024. — Т.5. — №1. — С. 83–93. [Tsareva IA, Ivanova GT, Lobov GI. Functional state of arteries and microvasculature at the early stage of metabolic syndrome in male and female rats. *Integrative Physiology*. 2024; 5(1):83–93.] doi: <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-83-93>
12. Lozano-Cuenca J, Valencia-Hernández I, López-Canales OA, et al. Possible mechanisms involved in the effect of the subchronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(2):e9304. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199304>
13. Oishi JC, Castro CA, Silva KA, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):558-567. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
14. Ou YJ, Lee JI, Huang SP, et al. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(13):4435. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12134435>
15. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2011;109:687–696. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.236687>
16. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
17. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol*. 2018;9:754. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
18. Zanolli L, Briet M, Empana JP, et al. Vascular consequences of inflammation: A position statement from the ESH working group on vascular structure and function and the ARTERY Society. *J. Hypertens*. 2020;38:1682–1698. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002508>
19. Kim B, Zhao W, Tang SY, et al. Endothelial lipid droplets suppress eNOS to link high fat consumption to blood pressure elevation. *J Clin Invest*. 2023;133(24):e173160. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI173160>
20. Ramalho L, da Jornada MN, Antunes LC, Hidalgo MP. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes*. 2017(3):e245. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.47>
21. Wu Y, Wu T, Wu J, et al. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *J Endocrinol*. 2013;219:195–204. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0160>
22. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017;23:804–14. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4350>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иванова Галина Тажимовна**, к.б.н. [**Galina T. Ivanova**, PhD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarova Emb., 199034, St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>; ResearcherID: ABD-2457-2020; Scopus Author ID: 27210290363; eLibrary SPIN: 5398-7584; e-mail: ivanovagt@infran.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Г.Т. Развитие метаболического синдрома и функциональное состояние брыжеечных артерий у самок крыс, получавших высокожировую диету // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 310-318. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13177>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova GT. Development of metabolic syndrome and functional state of mesenteric arteries in female rats fed a high-fat diet // *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):310-318. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13177>