

УДК 616.43:616-008.9;616.12-008.3-073.96

О.В. Іванова

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
АМН України», м. Харків*

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ВИСОКОФРУКТОЗНОЮ ДІЄТОЮ, НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У САМЦІВ ЩУРІВ

Проведено дослідження функціонального стану серцево-судинної системи у самців щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою. Встановлено, що метаболічний синдром викликає порушення серцевого ритму, деформацію зубця Т, скорочення систолічного й діастолічного інтервалів та тривалості зубця Р, погіршення атріовентрикулярної провідності, що призводить до розвитку синусової тахікардії, ішемічної хвороби серця та дифузних змін міокарда.

Ключові слова: метаболічний синдром, функціональний стан серцево-судинної системи, електрокардіографія.

На сьогодні серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця та інсульт, залишаються головною причиною смертності населення в більшості розвинених країн світу. Дослідження останніх років визначають основні чинники серцево-судинного ризику: метаболічний синдром, а саме інсулінорезистентність і ендотеліальна дисфункція; зниження еластичності судин; серцева гіпертрофія; активація симпатичної нервової системи та генетична схильність, які об'єднують в «кардіометаболічний кластер» [1].

За результатами епідеміологічних досліджень відомо, що у чоловіків середнього віку індекс маси тіла та/або метаболічний синдром є предиктором розвитку серцевої недостатності, незалежно від інших встановлених факторів ризику [2]. Наявність метаболічного синдрому збільшує ризик серцево-судинних захворювань вдвічі, а розвиток цукрового діабету 2-го типу – в п'ять разів у порівнянні з особами без ознак даного синдрому [3].

Загальновідомо, що фруктоза, яка надходить до організму людини переважно з цукром, медом, кондитерськими виробами та солодкими напоями, є важливим компонентом сучасної «західної дієти». Результати епідеміологічних досліджень свідчать про існування тісного зв'язку між збільшен-

ням споживання фруктози за останні 20 років і зростанням ожиріння у підлітків і дорослого населення [4]. На відміну від глюкози хронічне споживання фруктози призводить до розвитку основних складових метаболічного синдрому, включаючи гіпертензію, інсулінорезистентність, інтолерантність до вуглеводів та ожиріння [5]. Відомо, що фруктоза може погіршувати стан серцево-судинної системи із-за розвитку вентрикулярної дилатації і гіпертрофії, зниження скорочувальної функції передсердь, а також посиленого надходження в серце прозапальних клітин [6].

Метою роботи було визначити функціональний стан серцево-судинної системи у самців щурів із метаболічним синдромом (МС), індукованим високофруктозною дієтою.

Матеріал і методи. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні та харчовому режимі. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що узгоджені з наказом МОЗ України № 944 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12.2009 р. та вимогами GLP [7].

Модель МС викликали у самців щурів масою 200–250 г хронічним (протягом двох місяців) надходженням фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л [8].

© О.В. Іванова, 2012

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи експериментальних тварин використовували метод електрокардіографії. При аналізі електрокардіограм у трьох стандартних відведеннях від кінцівок враховували такі показники: амплітуда зубців R, P, S і T, частота серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалів R-R, T-P, Q-T та комплексу QRS [9].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка, Стьюдента-Ньюмена-Кейлса [10].

Результати. Верифіковано розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів за умов тривалого надходження фруктози, що підтверджується більш високими показниками площини під глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольних тварин: тест толерантності до вуглеводів – (1043,7±82,5) ммоль/л·хв vs (683,1±27,3) ммоль/л·хв; тест толерантності до інсуліну – (547,1±18,8) ммоль/л·хв vs (379,9±34,2) ммоль/л·хв; $p \leq 0,05$.

При аналізі електрокардіограм виявлено, що в усіх тварин інтервали та зубці були у правильній послідовності, індивідуальна різниця між тривалістю інтервалів R-R' у різних серцевих циклах складала не більше 5 %, що свідчить про збереження синусового ритму.

Встановлено, що у щурів з МС збільшується ЧСС за рахунок зменшення інтервалів R-R' відносно показників в групі інтактного контролю (табл. 1).

У тварин, які утримувалися на високофруктозній дієті, спостерігається подовження інтервалу P-Q, скорочення систолічного

Таблиця 1. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на електрокардіографічні показники у самців щурів (n=6, M±s)

Показник	Інтактний контроль	Щури із МС
R-R', с	0,127±0,001	0,119±0,001*
ЧСС, уд/ хв	470,9±4,8	505,4±6,6*
Систолічний показник, %	51,91±4,43	56,37±5,27
P-Q, с	0,037±0,001	0,044±0,001*
Q-T, с	0,074±0,004	0,064±0,003*
T-P, с	0,028±0,002	0,018±0,002*
QT/TP	2,81±0,29	3,83±0,33*

* $p \leq 0,05$.

інтервалу Q-T й діастолічного інтервалу T-P та підвищення співвідношення QT/TP.

Встановлено збільшення амплітуди зубця T у другому та третьому відведеннях у експериментальних тварин із МС відносно показників в групі інтактного контролю (табл. 2).

Крім того, у 50 % щурів із МС на електрокардіограмах спостерігали появу двох- або трьохфазних зубців T, що може бути однією з ознак синдрому дифузних змін міокарда. Вказаний синдром характеризує неспецифічні ЕКГ-зміни в основному процесів реполяризації, які пов'язані з порушенням трофіки міокарда, нейроендокринної регуляції, метаболізму, електролітного дисбалансу та ін. [11].

У щурів з МС спостерігали збільшення амплітуди зубця P у другому та третьому відведенні (табл. 2), що відображає процеси збудження передсердь. Крім того, відмічали скорочення тривалості зубця P у другому відведенні.

Таблиця 2. Вплив метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, на амплітуду і тривалість зубців T й P у самців щурів (n=6, M±s)

Показник	Інтактний контроль	Щури із МС
Амплітуда зубця, mV		
T II	0,113±0,005	0,139±0,008
T III	0,124±0,008	0,148±0,009
P II	0,047±0,004	0,064±0,004
P III	0,033±0,002	0,041±0,004
Тривалість зубця P II, с	0,035±0,002	0,028±0,001

Примітка. $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів. Відомо, що зростання ЧСС пов'язане з високим ризиком серцево-судинних подій та смертності. Слід зазначити, що ця асоціація більш виражена у чоловіків, ніж у жінок, та порівнюється з ризиком, притаманним гіпертензії. Так, підвищення ЧСС на 10 уд/хв подібно зростанню артеріального тиску на 10 мм Hg, підвищує ризик кардіальної смертності на 20 % [12]. Можливими механізмами негативного впливу підвищеної ЧСС вважають зростання потреби у кисні, прискорення судинної втоми та руйнування атерогенних бляшок [13].

В результаті проведених досліджень встановлено збільшення ЧСС у щурів із МС,

індукованим високофруктозною дієтою, що може свідчити про розвиток синусової тахікардії – першої ознаки серцевої недостатності [14]. Можливим поясненням скорочення інтервалів R-R' та прискорення ЧСС є рефлекторна відповідь серця на підвищення артеріального тиску [15], що виникає за умов даної моделі МС внаслідок активації симпатичної нервової системи хронічним надходженням фруктози [6].

За результатами клінічних досліджень відомо, що у пацієнтів із тахікардією спостерігаються прояви деяких компонентів МС, а саме гіпертензії, ожиріння, зростання рівня глюкози й інсуліну в крові та порушення ліпідного обміну [16]. Крім того, важливу роль у розвитку тахікардії відіграє активація симпатичної нервової системи, яка, у свою чергу, сприяє розвитку інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння – центральних патофізіологічних ланок МС [17].

Встановлено, що МС спричиняє погіршення атріовентрикулярної провідності міокарда, про що свідчила пролонгація інтервалу P-Q, який відображає час проведення імпульсу від синусового вузла до скорочувального міокарда шлуночків [18].

Характер змін інтервалів Q-T, T-P та показника QT/TP, який визначає відношення тривалості систоли шлуночків до діастоли, свідчить про прискорення деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків, тобто про збільшення напруги серця.

Список літератури

1. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation / D. Vanuzzo, L. Pilotto, R. Mirolo [et al.] // *Ital. Cardiol.* – 2008. – Vol. 4, Suppl 1. – P. 6S–17S.
2. *Shimabukuro M.* Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk / M. Shimabukuro // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 27–34.
3. *Горбась І. М.* Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // *Артеріальна гіпертензія* – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 43–51.
4. *Tappy L.* Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity / L. Tappy, K.-A. Le // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 23–46.
5. *Tran L. T.* The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension / L. T. Tran, V. G. Yuen, J. H. McNeill // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 332. – P. 145–159.
6. *Verma S.* Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension / S. Verma, S. Bhanot, J. H. McNeill // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 373, № 1. – P. 1–4.
7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
8. *Levi B.* Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats / B. Levi, M. Werman // *J. Nutrition.* – 1998. – Vol. 128, № 8. – P. 1442–1449.
9. *Bazett H. C.* An analysis of time-relations on electrocardiograms / H. C. Bazett // *Heart.* – 1920. – Vol. 7, № 3. – P. 353–370.
10. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланс ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
11. *Normann S.* Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion / S. Normann, R. Priest, E. Benditt // *Circulation Research.* – 1961. – Vol. 9. – P. 282–287.

12. *Perret-Guillaume C.* Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease / *C. Perret-Guillaume, L. Joly, A. Benetos* // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52. – P. 6–10.
13. *Benetos A.* Hypertension – heart rate and cardiovascular risk / *A. Benetos* // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2000. – Vol. 93. – P. 1371–1376.
14. Association between heart rate and multiple risk factor syndrome / *T. Inoue, K. Iseki, C. Iseki [et al.]* // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 454–457.
15. *Momomura S.* Links left ventricular diastolic pressure-segment length relations and end-diastolic distensibility in dogs with coronary stenoses. An angina physiology model / *S. Momomura, A. B. Bradley, W. Grossman* // *Circ. Res.* – 1984. – Vol. 55, № 2. – P. 203–214.
16. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / *A. M. McNeill, W. D. Rosamond, C. J. Girman [et al.]* // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 385–390.
17. Sympathetic neural activation in visceral obesity / *G. E. Alvarez, S. D. Beske, T. P. Ballard, K. P. Davy* // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2533–2536.
18. *Mieghem C. V.* The clinical value of the ECG in noncardiac conditions / *C. V. Mieghem, M. Sabbe, D. Knockaert [et al.]* // *PhDCHEST.* – 2004. – Vol. 4. – P. 125.

О.В. Иванова

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВЫСОКОФРУКТОЗНОЙ ДИЕТОЙ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У САМЦОВ КРЫС

Проведено исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы у самцов крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой. Установлено, что метаболический синдром вызывает нарушения сердечного ритма, деформацию зубца Т, сокращение систолического, диастолического интервалов и длительности зубца Р, ухудшение атрио-вентрикулярной проводимости, приводя к развитию синусовой тахикардии, ишемической болезни сердца и диффузных изменений миокарда.

Ключевые слова: метаболический синдром, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, электрокардиография.

O.V. Ivanova

IMPACT OF METABOLIC SYNDROME INDUCED BY HIGH FRUCTOSE DIET ON FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MALE RATS

The functional state of cardiovascular system was investigated in male rats with metabolic syndrome induced by chronic supplementation with high fructose diet. It was established, that metabolic syndrome disturbs the heart rhythm, leads to deformation T wave, shortening systolic and diastolic interval, and duration of P wave. Thus, the metabolic syndrome induced sinus tachycardia, ischemic heart diseases and diffuse changes of a myocardium.

Key words: metabolic syndrome, functional state of cardiovascular system, electrocardiography.

Поступила 15.09.11