

УДК 613.2.038-02:[616.12-008.331.1:616.61]  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-73-80>

## Влияние возраста, высокоуглеводной и высокожировой диеты на развитие артериальной гипертензии и поражения почек в эксперименте

Мустафина Л.Р.<sup>1</sup>, Логвинов С.В.<sup>1</sup>, Нарыжная Н.В.<sup>2</sup>, Курбатов Б.К.<sup>2</sup>, Маслов Л.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** выявить структурные основы патогенеза артериальной гипертензии и поражения почек, связанных с высокоуглеводной высокожировой диетой (ВУВЖД) и возрастом у крыс линии Wistar.

**Материал и методы.** Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar в возрасте 60 и 450 сут. Животных распределяли на четыре группы: 1-я ( $n = 14$ ) – интактные крысы (возраст 60 сут), содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут; 2-я ( $n = 14$ ) – крысы (возраст 60 сут), содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут; 3-я ( $n = 14$ ) – интактные крысы (возраст 450 сут), содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут; 4-я ( $n = 14$ ) – крысы (возраст 450 сут), содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут. Использовались клинично-инструментальный, иммуноферментный, иммуногистохимический и гистологический методы исследования.

**Результаты.** Высокоуглеводная высокожировая диета приводила у 60-дневных животных к увеличению массы тела и абдоминального жира, нарастанию систолического артериального давления, появлению умеренно выраженных гистологических изменений почек. У интактных 450-дневных крыс преобладали изменения, связанные с возрастом: увеличение массы миокарда, увеличение TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови, морфологические изменения почечных канальцев и клубочков. У 450-дневных крыс, содержащихся на ВУВЖД, отмечалось наиболее выраженное нарастание как систолического, так и диастолического артериального давления, значительное увеличение концентрации фибронектина в сыворотке крови, выраженные деструктивные изменения в почечной паренхиме.

**Заключение.** Функциональные и биохимические признаки артериальной гипертензии и морфологические изменения в почках были наиболее выражены у 450-дневных крыс, содержащихся на ВУВЖД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, возрастные изменения почек, высокоуглеводная высокожировая диета

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020).

**Для цитирования:** Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., Маслов Л.Н. Влияние возраста, высокоуглеводной и высокожировой диеты на развитие артериальной гипертензии и поражения

✉ Мустафина Лилия Рамильевна, lrmustafina@yandex.ru

почек в эксперименте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):73–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-73-80>.

## The effect of age and a high-fat, high-carbohydrate diet on the development of arterial hypertension and kidney disease in the experiment

Mustafina L.R.<sup>1</sup>, Logvinov S.V.<sup>1</sup>, Naryzhnaya N.V.<sup>2</sup>, Kurbatov B.K.<sup>2</sup>, Maslov L.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To identify the structural foundations of the pathogenesis of arterial hypertension and kidney disease associated with a high-fat, high-carbohydrate diet and age.

**Materials and methods.** The study was carried out on male Wistar rats aged 60 and 450 days. The animals were divided into 4 groups: group 1 ( $n = 14$ ) – intact rats (60 days old) fed with a standard diet for 90 days; group 2 ( $n = 14$ ) – rats (aged 60 days) receiving a high-fat, high-carbohydrate diet for 90 days; group 3 ( $n = 14$ ) – intact rats (aged 450 days) receiving a standard diet for 90 days; group 4 ( $n = 14$ ) – rats (aged 450 days) fed with a high-fat, high-carbohydrate diet for 90 days. Clinical and instrumental research methods, enzyme-linked immunosorbent assay, and immunohistochemistry and histology techniques were used in the study.

**Results.** Feeding 60-day-old animals with a high-fat, high-carbohydrate diet resulted in an increase in body weight and abdominal fat, a rise in systolic blood pressure, and moderately pronounced histologic changes in the kidneys. In intact 450-day-old rats, age-related changes prevailed: changes in the myocardial mass, an increase in TGF- $\beta$ 1, morphological changes in the renal tubules and glomeruli. In 450-day-old rats receiving a high-fat, high-carbohydrate diet, the most pronounced increase in both systolic and diastolic blood pressure, a significant rise in serum fibronectin, and destructive changes in the renal tissue were noted.

**Conclusion.** Functional and biochemical signs of arterial hypertension and morphological changes in the kidneys were the most pronounced in 450-day-old rats fed with a high-fat, high-carbohydrate diet.

**Keywords:** arterial hypertension, age-related changes in the kidneys, high-fat, high-carbohydrate diet

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Ethics Committee at the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 201 of 30.07.2020).

**For citation:** Mustafina L.R., Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Maslov L.N. The effect of age and a high-fat, high-carbohydrate diet on the development of arterial hypertension and kidney disease in the experiment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):73–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-73-80>.

## ВВЕДЕНИЕ

Факторами риска артериальной гипертензии являются возраст, ожирение и связанные патологии: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, атерогенная дислипидемия. Избыточная масса тела и ожирение в настоящее время приравниваются к мировой эпидемии и являются основными факторами целого ряда метаболических нарушений в органах и тканях,

способствующих прогрессированию инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома, увеличивая риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, неалкогольной жировой болезни печени и поражения почек [1, 2].

Весьма тревожно, что распространенность метаболического синдрома и его компонентов значительно возросла за последнее десятилетие, став про-

блемой общественного здравоохранения. Согласно многочисленным исследованиям, частота встречаемости метаболического синдрома колеблется от 7,5 до 42,2% в разных странах [3, 4], что связывают с возросшей распространенностью вредных привычек (курением, переизбытком и пр.) и малоподвижным образом жизни.

Мощным фактором риска развития заболеваний почек при метаболическом синдроме является не только диабетическая нефропатия и артериальная гипертензия, но и ожирение, которое, как предполагается, за счет прямого влияния окислительного стресса на почечную паренхиму приводит к хроническим заболеваниям почек и терминальной стадии почечной недостаточности [5]. Последняя представляет собой серьезную проблему, основные последствия которой включают такие сердечно-сосудистые осложнения, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть [6]. Однако механизмы повреждения почек при ожирении до сих пор остаются неясными.

Целью исследования являлось выявление структурных основ патогенеза артериальной гипертензии и поражения почек, связанных с высокоуглеводной и высокожировой диетой (ВУВЖД) и возрастом в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс линии Wistar массой 350–400 г в возрасте 60 сут и массой 400–600 г в возрасте 450 сут. Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Экспериментальные группы формировали следующим образом: 1-я ( $n = 14$ ) – интактные крысы (возраст 60 сут), содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут; 2-я ( $n = 14$ ) – крысы (возраст 60 сут), содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут; 3-я ( $n = 14$ ) – интактные крысы (возраст 450 сут), содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут; 4-я ( $n = 14$ ) – крысы (возраст 450 сут), содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут.

ВУВЖД включала 16% белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина [7]. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам 1-й и 3-й групп (интактным животным) давали стандартный корм для грызунов (белки 24%, жиры 6%, углеводы 44%) и чистую воду *ad libitum*. После окончания кормления ВУВЖД животных содержали в течение 1 нед на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить

осмотический компонент повышения артериального давления (АД) из-за потребления фруктозы.

Массу тела, систолическое и диастолическое АД оценивали еженедельно с помощью хвостовой плетизмографии с использованием аппарата для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., США). Животных выводили из эксперимента путем декапитации с предварительной анестезией хлоралозой (100 мг/кг внутривенно). Перед декапитацией забирали образцы крови из общей сонной артерии, непосредственно после забоя извлекали и взвешивали сердце, обе почки и висцеральный жир. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020).

Образцы крови центрифугировали (15 мин 3 000 об/мин), образцы сыворотки хранили в морозильной камере при  $-70$  °С. Фибронектин и TGF $\beta$ -1 в сыворотке крови определяли методом ELISA наборами ab108850 и ab119558 (Abcam, США) соответственно. Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия).

Для гистологического исследования забирали образцы почек, которые фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона, реактивом Шиффа с докраской ядер гематоксилином. Иммуногистохимическую (ИГХ) реакцию проводили с использованием моноклональных антител к Ki-67 (Abcam, США). Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss, Германия) при увеличении в 400 и 1 000 раз. Процент Ki-67 $^{+}$  окрашенных клеток подсчитывали в каждом сосудистом клубочке. Морфометрический анализ проводили с использованием программы для анализа и обработки изображений ImageJ (National Institutes of Health, США), подсчитывали площадь сосудистых клубочков почек и ширину полости капсулы клубочка.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета программ Statistica 13,0 (StatSoft Inc., США). Анализ полученных данных проводили методами описательной статистики с вычислением медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1, Q_3)$  для признаков, распределение которых отличалось от нормального; и в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ) – для нормально распределенных величин. Различия между группами определяли с помощью теста для множественных сравнений Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми принимали различия при  $p < 0,05$ , при  $0,05 \geq p \leq 0,06$  высказывались о тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Масса тела нарастала у экспериментальных животных 2–4-й групп по сравнению с таковой в 1-й группе (табл. 1).

Таблица 1

Масса животных, масса органов и висцерального жира крыс различного возраста при содержании на ВУВЖД, г, <i>M ± m</i>				
Масса	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Тела	430,3 ± 5,3	481,2 ± 12,4 <sup>1</sup>	517,3 ± 13,0 <sup>1</sup>	520,0 ± 35,0 <sup>1</sup>
Сердца	1,39 ± 0,1	1,31 ± 0,053	1,54 ± 0,04 <sup>1,2</sup>	1,44 ± 0,1 <sup>3</sup>
Почки	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,51 ± 0,2 <sup>1</sup>	3,05 ± 0,2 <sup>3</sup>
Висцерального жира	8,32 ± 1,1	16,46 ± 1,6 <sup>1</sup>	9,91 ± 0,9	17,47 ± 3,8 <sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> значимость различий по сравнению с 1, 2, 3, 4-й группой (здесь и в табл. 2, 3).

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: группа 1 – интактные крысы 60-дневного возраста; группа 2 – крысы 60-дневного возраста с ВУВЖД; группа 3 – интактные крысы 450-дневного возраста; группа 4 – крысы 450-дневного возраста с ВУВЖД.

При этом наблюдалось выраженное увеличение массы брюшного жира в группах с ВУВЖД по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных разного возраста. При взвешивании сердца максимальная его масса была отмечена у 450-дневных интактных крыс, что незначительно отличалось от значений в группе 450-дневных крыс с ВУВЖД. Масса почек была значимо увеличена у животных 3-й группы по сравнению с таковой в 1-й группе.

Систолическое АД у крыс увеличивалось во 2-й группе и проявляло тенденцию к увеличению в 4-й группе животных после назначения ВУВЖД, при этом диастолическое АД нарастало только в 4-й группе (табл. 2).

Исследование сыворотки крови показало двукратное возрастание концентрации фибронектина у крыс 4-й группы (табл. 3) по сравнению с животными 1–3-й групп. Рост концентрации TGFβ-1 в сыворотке крови крыс наблюдали в 3-й и 4-й группах (см. табл. 3).

Таблица 2

Артериальное давление у крыс различного возраста при содержании на ВУВЖД, мм рт. ст., <i>Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)</i>				
АД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Систолическое	129 (124–136)	141 (137–143) <sup>1</sup>	133 (129–136) <sup>2</sup>	140 (135–144) <sup>1,3</sup>
Диастолическое	87 (83–89)	85 (77–89)	86 (80–88)	97 (95–101) <sup>1,2,3</sup>

Таблица 3

Концентрация фибронектина и TGFβ-1 в сыворотке крови крыс различного возраста при содержании на ВУВЖД, <i>M ± m</i>				
Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Фибронектин, мг/дл	21,23 ± 1,55	27,58 ± 1,78	29,89 ± 2,38	43,00 ± 3,12 <sup>1,2,3</sup>
TGFβ-1, нг/мл	14,0 ± 3,0	19,1 ± 2,6	35,3 ± 5,2 <sup>1</sup>	31,9 ± 4,1

Гистологическое исследование почек выявило очаги выраженной периваскулярной и перидуктулярной лимфоцитозитарной инфильтрации стромы в 3-й группе, в просвете некоторых дистальных канальцев нефронов и собирательных трубочек наблюдались ШИК-позитивные цилиндры, при этом эпителий канальцев нефронов был уплощен или слущен в просвет. В единичных эпителиальных клетках проксимальных канальцев наблюдались гранулы липофуцина и разрушение ядра.

Морфологические изменения почек во 2-й и 4-й группах включали выраженное полнокровие как сосудистых клубочков, так и сосудов стромы с признаками застойных явлений. Во 2-й группе отмечался умеренный периваскулярный фиброз, тогда

как в 4-й группе – как периваскулярный, так и очаговый перитубулярный фиброз стромы с окружающей лимфоидной инфильтрацией, а также утолщение наружного листка капсулы почечных телец. В обеих группах с ВУВЖД наблюдалось повреждение щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных канальцев нефронов, которое наиболее обширно было представлено в 4-й группе (рис. 1). Дистальные канальцы 4-й группы содержали ШИК-позитивные цилиндры, что сопровождалось уплощением или гибелью эпителия (рис. 2).

Количественная оценка изменений почечных клубочков показала увеличение их размеров как с возрастом, так и при назначении ВУВЖД (табл. 4). Однако площадь клубочков при назначении животным ВУВЖД была значимо ниже таковой у живот-

ных без ВУВЖД. Ширина полости капсулы клубочка, расположенного между внутренним и наружным листками капсулы почечного клубочка, также увеличивалась с возрастом животных во всех группах, при этом мочевое пространство во 2-й и 4-й группах было значимо шире такового в 1-й и 3-й группах соответственно (табл. 4).

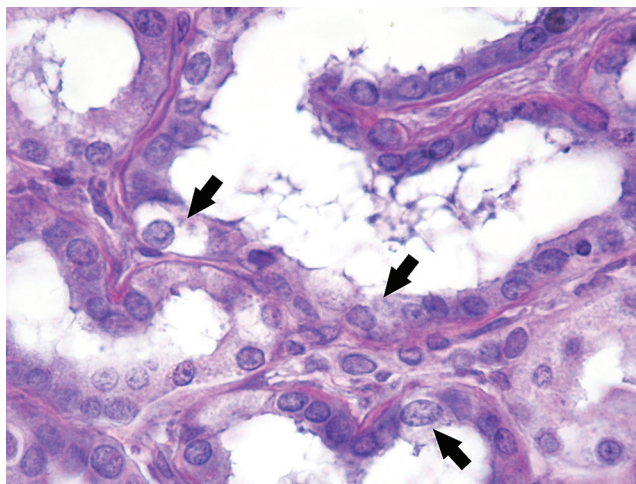


Рис. 1. Повреждение щеточной каемки эпителиоцитов проксимальных канальцев нефронов (стрелки) в почках 450-дневных крыс после назначения ВУВЖД: окраска реактивом Шиффа и гематоксилином,  $\times 400$

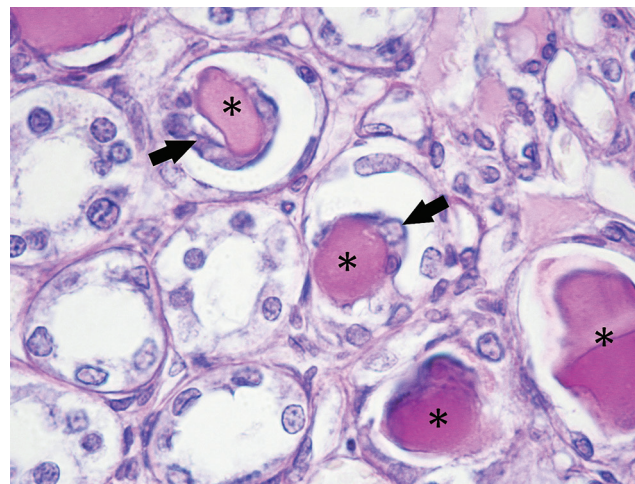


Рис. 2. ШИК-позитивные цилиндры (звездочки) и спущенные эпителиоциты (стрелки) в просвете дистальных канальцев почек 450-дневных крыс после назначения ВУВЖД: окраска реактивом Шиффа и гематоксилином,  $\times 400$

Таблица 4

Площадь сосудистых клубочков и ширина в почках крыс, $\text{мкм}^2/\text{мкм}$ , $Me (Q_1-Q_3)$				
Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Площадь сосудистых клубочков, $\times 10^3$	23,54 <sup>2,3</sup> (19,94–27,21)	20,41 <sup>1,4</sup> (16,98–22,52)	27,04 <sup>1</sup> (23,32–32,03)	24,71 <sup>3</sup> (21,67–29,32)
Ширина полости капсулы клубочка	9,36 <sup>2,3</sup> (7,59–11,77)	12,54 <sup>1,4</sup> (10,45–15,10)	12,21 <sup>1,4</sup> (9,88–15,37)	15,42 <sup>2,3</sup> (12,98–17,16)

<sup>1,2,3,4</sup> значимость различий по сравнению с 1, 2, 3, 4-й группой.

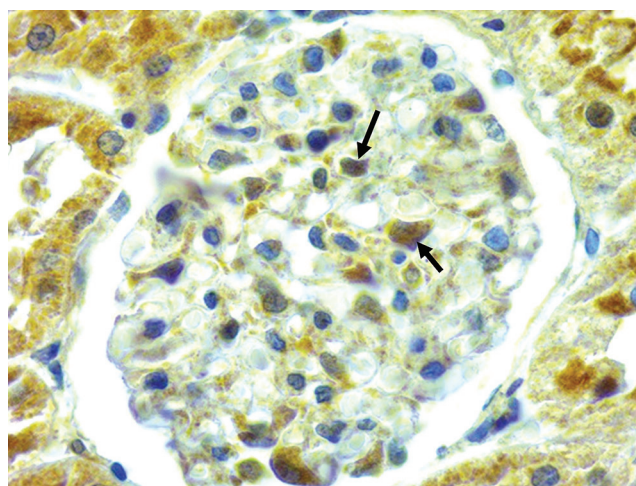


Рис. 3. Ki-67<sup>+</sup> клетки (стрелки) в почечных клубочках 60-дневных интактных крыс: ИГХ окрашивание моноклональными антителами к Ki67 и гематоксилином,  $\times 1\ 000$

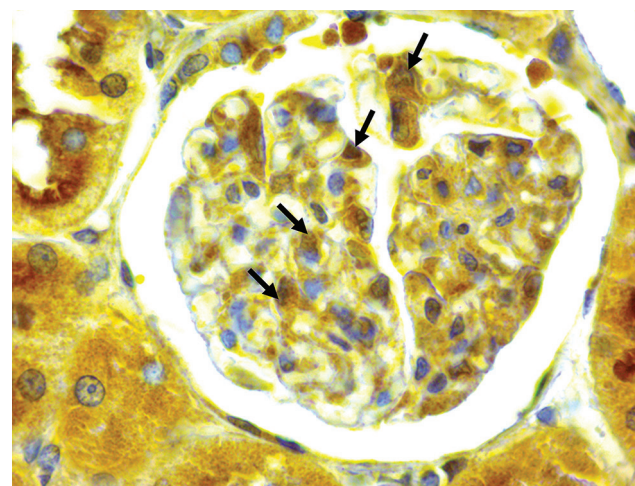


Рис. 4. Ki-67<sup>+</sup> клетки (стрелки) в почечных клубочках 450-дневных крыс после назначения ВУВЖД: ИГХ окрашивание моноклональными антителами к Ki67 и гематоксилином,  $\times 1\ 000$

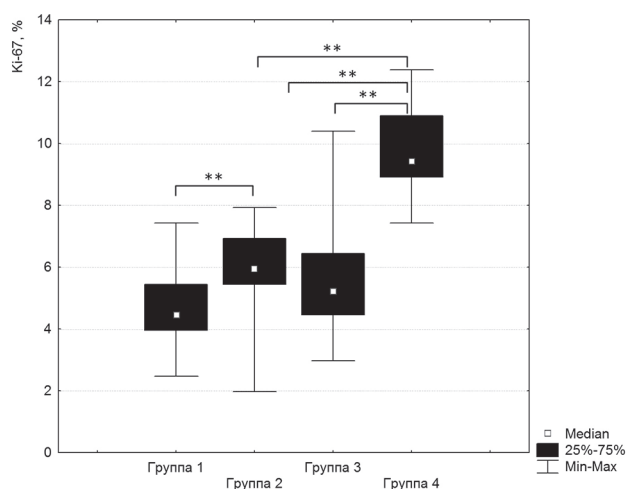


Рис. 5. Процентное содержание Ki-67+ клеток в почечных клубочках: \*\* отличия между группами

## ОБСУЖДЕНИЕ

ВУВЖД, использованная в настоящем исследовании, соответствует так называемой диете кафетерия, которая наряду с ожирением вызывает снижение толерантности к глюкозе и инсулину, дислипидемию, увеличение перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности печени, почек и головного мозга, а также интерстициальный нефрит [8]. Увеличение массы тела, сердца и почек у 450-дневных крыс с ВУВЖД и без нее могло быть следствием не только диеты, но и возрастного увеличения массы органов, тогда как значительное нарастание массы висцерального жира у крыс, получавших ВУВЖД, очевидно, явилось лишь результатом ВУВЖД.

Изменения показателей систолического и диастолического АД у животных, находящихся на ВУВЖД, вероятно, были вызваны увеличением нагрузки на миокард, связанной с ожирением, тогда как нарастание диастолического АД является вероятным следствием нарушения в работе почек, что, возможно, привело к уменьшению массы почек у животных с ВУВЖД. Установленные нами гистологические признаки поражения почек у возрастных животных усугублялись при назначении им ВУВЖД: уменьшение площади почечных клубочков в сочетании с увеличением и утолщением капсулы клубочка, вероятно, свидетельствовало о гиперfiltrации.

Подобное негативное воздействие на структуру почки было также продемонстрировано при исследовании влияния длительного приема фруктозы с глюкозой или сахарозой [9]. Основной патофизиологический механизм негативного воздействия фруктозы связывают с побочным продуктом ее метабо-

лизма – мочевой кислотой, оказывающей прямое воздействие на эндотелиальные клетки и гладкие миоциты сосудов. При этом происходит ингибирование биодоступности эндотелиального оксида азота, активация ренин-ангиотензиновой системы, следствием чего является клубочковая гипертензия и тубулоинтерстициальное повреждение [10]. В последующем развивается сужение почечных сосудов и системная гипертензия. Последняя развивается за счет увеличения реабсорбции солей и воды, может сопровождаться также воспалением и тубулоинтерстициальными повреждениями [11].

Экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 наблюдалась нами в мезангиальных и, вероятно, эндотелиальных клетках капилляров почечных клубочков, поскольку для подоцитов не характерна пролиферация [12]. Увеличение Ki-67+ клеток в группе возрастных животных, находившихся на ВУВЖД, также может быть связано как с возрастным накоплением конечных продуктов опережающего гликирования, так и с повреждающим воздействием мочевой кислоты, которая вызывает гиперfiltrацию в почечных клубочках и гиперплазию мезангиальных клеток уже через 2 нед кормления фруктозой, как было показано в экспериментах [13, 14]. Процесс сопровождался накоплением белков внеклеточного матрикса, утолщением базальной мембраны клубочков и развитием гломерулярной гипертензии.

Пролиферацию мезангиальных клеток и увеличение синтеза внеклеточного матрикса стимулируют  $\alpha$ -SMA и TGF- $\beta$ 1, в результате чего оба фактора были идентифицированы как ключевые медиаторы клубочковой и тубулоинтерстициальной патологии при хронических заболеваниях почек [15]. Возрастные концентрации TGF- $\beta$ 1 наблюдают при нефропатии, обусловленной индуцированным сахарным диабетом у крыс [16]. Однако в нашем исследовании возрастное увеличение концентрации TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови крыс происходило у всех 450-дневных крыс независимо от диеты.

Таким образом, этот показатель скорее ассоциирован с возрастными изменениями. Сами мезангиальные клетки могут производить белки внеклеточного матрикса, включая фибронектин, который при патологических состояниях приводит к фиброзу почек [17]. В нашем исследовании у возрастных животных, получавших ВУВЖД, увеличение экспрессии Ki-67 в мезангиальных клетках сочеталось с повышенной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и фибронектина в сыворотке крови, что также поддерживает гипотезу о развитии гломерулярной гипертензии.

Полученные результаты сопоставимы с исследованиями, в которых была установлена взаимосвязь

между увеличением концентрации фибронектина и диабетической нефропатией [18], повышением концентрации фибронектина в плазме крови и сахарным диабетом 1-го типа [19], а также гипертензией, нефропатией [20], ожирением и триглицеридемией у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные гистологические изменения почек могут свидетельствовать об усугубляющем влиянии ВУВЖД на процессы старения и в последующем являться причиной развития артериальной гипертензии почечного генеза, связанной с нарушением нормальной структуры и функционирования почек. Полученные результаты позволяют предполагать, что сывороточная концентрация фибронектина может быть использована в качестве маркера повреждения почек при сахарном диабете у пожилых пациентов, однако это предположение нуждается в клиническом подтверждении.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Beslay M., Srour B., Méjean C., Allès B., Fiolet T., Debras C. et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003256. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003256.
- Katsimardou A., Imprialos K., Stavropoulos K., Sachinidis A., Doumas M., Athyros V. Hypertension in metabolic syndrome: novel insights. *Curr. Hypertens. Rev.* 2020;16(1):12–18. DOI: 10.2174/1573402115666190415161813.
- Wang H.H., Lee D.K., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020;23(3):189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
- Gouveia É.R., Gouveia B.R., Marques A., Peralta M., França C., Lima A. et al. Predictors of metabolic syndrome in adults and older adults from Amazonas, Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(3):1303. DOI: 10.3390/ijerph18031303.
- La Russa D., Giordano F., Marrone A., Parafati M., Janda E., Pellegrino D. Oxidative imbalance and kidney damage in cafeteria diet-induced rat model of metabolic syndrome: effect of bergamot polyphenolic fraction. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(3):66. DOI: 10.3390/antiox8030066.
- Kiuchi M.G., Mion D.Jr. Chronic kidney disease and risk factors responsible for sudden cardiac death: a whiff of hope? *Kidney Res. Clin. Pract.* 2016;35(1):3–9. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.11.003.
- Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
- Bonfim T.H.F.D., Tavares R.L., de Vasconcelos M.H.A., Gouveia M., Nunes P.C., Soares N.L. et al. Potentially obesogenic diets alter metabolic and neurobehavioural parameters in Wistar rats: a comparison between two dietary models. *J. Affect. Disord.* 2021;279:451–461. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.034.
- Kizhner T., Werman M.J. Long-term fructose intake: biochemical consequences and altered renal histology in the male rat. *Metabolism.* 2002;51(12):1538–1547. DOI: 10.1053/meta.2002.36306.
- Kommenov D., Levanovich P.E., Rossi N.F. Hypertension associated with fructose and high salt: renal and sympathetic mechanisms. *Nutrients.* 2019;11(3):569. DOI: 10.3390/nu11030569.
- Madero M., Perez-Pozo S.E., Jalal D., Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G. Dietary fructose and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2011;13(1):29–35. DOI: 10.1007/s11906-010-0163-x.
- Hurcombe J.A., Hartley P., Lay A.C., Ni L., Bedford J.J., Leader J.P. et al. Podocyte GSK3 is an evolutionarily conserved critical regulator of kidney function. *Nat. Commun.* 2019;10(1):403. DOI: 10.1038/s41467-018-08235-1.
- Kolset S.O., Reinholt F.P., Jenssen T. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J. Histochem. Cytochem.* 2012;60:976–986. DOI: 10.1369/0022155412465073.
- Kim D., Li H.Y., Lee J.H., Oh Y.S., Jun H.S. Lysophosphatidic acid increases mesangial cell proliferation in models of diabetic nephropathy via Rac1/MAPK/KLF5 signaling. *Exp. Mol. Med.* 2019;51(2):1–10. DOI: 10.1038/s12276-019-0217-3.
- Hou S., Zhang T., Li Y., Guo F., Jin X. Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling in db/db mice. *J. Diabetes. Res.* 2017;2017:2865912. DOI: 10.1155/2017/2865912.
- Rao R.P., Jain A., Srinivasan B. Dual therapy versus monotherapy of trandolapril and telmisartan on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes mellitus rats. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):169–175. DOI: 10.1177/1470320310392097.
- Huang F., Guo Y., Wang L., Jing L., Chen Z., Lu S. et al. High glucose and TGF- $\beta$ 1 reduce expression of endoplasmic reticulum-resident selenoprotein S and selenoprotein N in human mesangial cells. *Ren. Fail.* 2019;41(1):762–769. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1641413.
- Hara M., Kusaba T., Ono K., Masuzawa N., Nakamura I., Urata N. et al. Extraglomerular vascular involvement of glomerulopathy with fibronectin deposits. *Intern. Med.* 2021;60(13):2103–2107. DOI: 10.2169/internalmedicine.6558-20.
- Klemis V., Ghura H., Federico G., Würfel C., Bentmann A., Gretz N. et al. Circulating fibronectin contributes to mesangial expansion in a murine model of type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2017;91(6):1374–1385. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.006.
- Molvarec A., Szarka A., Walentin S., Szucs E., Nagy B., Rigó J.Jr. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens. Res.* 2010;33(9):892–898. DOI: 10.1038/hr.2010.92.
- Song K.S., Kim H.K., Shim W., Jee S.H. Plasma fibronectin levels in ischemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2001;154(2):449–453. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00490-1.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Мухомедзянову, А.С. Горбунову, Н.С. Воронкову за помощь в проведении эксперимента, В.В. Иванову, Ю.Г. Бирулиной – за методическую помощь при разработке диеты.

## Вклад авторов

Мустафина Л.Р. – проведение морфологического и иммуногистохимического исследования, морфометрия, статистическая обработка и интерпретация морфологических данных. Логвинов С.В. – разработка концепции, подготовка морфологической части текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследования, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Курбатов Б.К. – разработка дизайна исследования, проведение исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Маслов Л.Н. – разработка концепции, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Информация об авторах

**Мустафина Лилия Рамильевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, lrmustafina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3526-7875>

**Логвинов Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, s\_logvinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

**Нарыжная Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

**Курбатов Борис Константинович** – мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

**Маслов Леонид Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

(✉) Мустафина Лилия Рамильевна, lrmustafina@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.08.2021;  
одобрена после рецензирования 29.09.2021;  
принята к публикации 05.10.2021