



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.3, 616.379-008.64

EDN MITLGQ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306>

Вкусовая чувствительность к сладкому у мышей с наследственной гипергликемией

Е. А. Лукина¹, В. О. Муровец

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Екатерина Алексеевна Лукина, SPIN-код: [7775-1825](#), Scopus AuthorID: [57218173976](#), ORCID: [0000-0001-5702-6541](#), e-mail: lukinaea@infran.ru

Владимир Олегович Муровец, SPIN-код: [1476-0480](#), Scopus AuthorID: [36515155700](#), ORCID: [0000-0001-5741-1562](#), e-mail: murovetsvo@infran.ru

Для цитирования: Лукина, Е. А., Муровец, В. О. (2025) Вкусовая чувствительность к сладкому у мышей с наследственной гипергликемией. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 295–306. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306> EDN MITLGQ

Получена 1 октября 2025; прошла рецензирование 9 декабря 2025; принята 18 декабря 2025.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

Права: © Е. А. Лукина, В. О. Муровец (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Предполагается, что патологические состояния, сопровождающиеся гипергликемией, такие как сахарный диабет второго типа (Д2Т), могут усиливаться из-за нарушения вкусовой чувствительности к сладкому, что провоцирует его повышенное потребление. Это делает актуальным исследование влияния уровня глюкозы крови на чувствительность вкусовой системы с использованием моделей ожирения и Д2Т. Объектом были самцы мышей двух вариантов линии Касукабе (КК): исходная КК.Сg-a/J (КК) и КК.Сg-A^y/J (КК-Ау), гетерозиготная по гену Агути леталь желтый (Ау), который усиливает экспрессию белка Агути, что способствует ожирению и усиливает гипергликемию. В тесте краткого доступа показано, что мутация Ау у мышей линии КК повышает потребление низких концентраций сахарозы и некалорийных подсластителей. Модификация процедуры тестирования добавлением пищевой депривации, что привело к снижению глюкозы в крови, вызвала снижение потребления и предпочтения низких концентраций сахарозы и рост предпочтения высоких до уровня линии КК. В тесте с длительным доступом к сладким растворам сахарозы и сахара мыши КК-Ау предпочитали низкие концентрации больше, а высокие — меньше, чем КК. Таким образом, Агути-индуцированная гипергликемия способствует увеличению потребления низких концентраций сладкого и снижает привлекательность высоких концентраций независимо от его метаболической ценности. Полученные данные свидетельствуют, что уровень глюкозы в крови может оказывать влияние на чувствительность вкусовых клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет, вкусовая чувствительность, рецепторы T1R, Агути, гипергликемия, мыши КК

Taste perception of sweetness in mice with hereditary hyperglycemia

E. A. Lukina¹, V. O. Murovets^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Ekaterina A. Lukina, SPIN: 7775-1825, Scopus AuthorID: 57218173976, ORCID: 0000-0001-5702-6541, e-mail: lukinaea@infran.ru

Vladimir O. Murovets, SPIN: 1476-0480, Scopus AuthorID: 36515155700, ORCID: 0000-0001-5741-1562, e-mail: murovetsvo@infran.ru

For citation: Lukina, E. A., Murovets, V. O. (2025) Taste perception of sweetness in mice with hereditary hyperglycemia. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 295–306. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306> EDN MITLGO

Received 1 October 2025; reviewed 9 December 2025; accepted 18 December 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411784-3-3.1.8).

Copyright: © E. A. Lukina, V. O. Murovets (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Pathological conditions involving chronic hyperglycemia, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), may be exacerbated by impaired taste sensitivity to sweetness, potentially provoking increased sugar consumption. This underscores the need to investigate the effect of blood glucose on taste perception using models of obesity and T2DM. We studied male mice from two substrains of the Kasukabe (KK) strain: the original KK.Cg-a/J (KK) and KK.Cg-Ay/J (KK-Ay), which are heterozygous for the Agouti lethal yellow (*Ay*) gene. This mutation increases Agouti protein expression, promoting obesity and hyperglycemia. In a brief-access test using a gustometer, the *Ay* mutation in KK mice increased the consumption of low concentrations of sucrose and non-caloric sweeteners. Modifying the test protocol to include food deprivation — which lowered blood glucose — reduced the preference for and consumption of low sucrose concentrations and increased the preference for high concentrations to the level of the control (KK) strain. In a 48-hour two-bottle test with prolonged access to sucrose or saccharin solutions, KK-Ay mice exhibited a greater preference for low concentrations and a reduced preference for high concentrations compared to KK mice. Thus, Agouti-induced hyperglycemia promotes increased consumption of low sweetness concentration and reduces the attractiveness of high concentrations regardless of its metabolic value. These findings indicate that blood glucose levels can modulate the sensitivity of taste receptor cells.

Keywords: diabetes mellitus, taste sensitivity, T1R receptors, Agouti, hyperglycemia, KK mice

Введение

Процесс потребления пищи регулируется специализированными центрами головного мозга, расположенными в гипоталамусе и коре головного мозга, интегрирующими нейрональную и гормональную информацию от разнообразных рецепторов (Gutierrez et al. 2020; Murovets et al. 2024a). Потребление сладкого в значительной степени зависит от хемосенсорных механизмов, обеспечивающих вкусовое восприятие (Bachmanov et al. 2011; 2014). У позвоночных животных главную роль в рецепции веществ сладкого вкуса, как калорийных, прежде всего углеводной природы, так и некалорийных — разнообразных подсластителей, синтетических и натуральных, играют мембранные «вкусовые» рецепторы семейства T1 — T1R2 и T1R3, которые посредством G-белков связаны с инозитол-

трифосфатной и аденилатциклазной системами передачи внутриклеточного сигнала (von Molitor et al. 2021). Димеры рецепторов, кодируемых генами *TAS1R2–3* у человека и *tas1r2–3* у животных, выявляются не только в отвечающих за вкусовую чувствительность вкусовых клетках II типа, расположенных во вкусовых сосочках языка и на нёбе, но и в бета-клетках поджелудочной железы, энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нейронах и астроцитах ЦНС, где они, по современным данным, участвуют в регуляции метаболизма углеводов и жиров (Murovets et al. 2024a; 2024b).

Проблема регуляции чувствительности вкусовых клеток на периферии обсуждается довольно давно, и уже получены свидетельства в пользу такой возможности. Так, во вкусовых клетках выявлена экспрессия ключевых элемен-

тов так называемого метаболического сенсора глюкозы: инсулин-независимого транспортера глюкозы GLUT2, гексокиназы IV и АТФ-чувствительных калиевых каналов ($K_{\text{АТФ}}$), которые закрываются при повышении концентрации АТФ, что вызывает деполяризацию мембраны, после чего следует реакция клетки (Craig et al. 2008; Murovets et al. 2024b; Yee et al. 2011). Это предполагает возможность модуляции мембранного потенциала, а значит, и чувствительности вкусовой системы при изменении содержания глюкозы в кровотоке, приводящем к росту соотношения АТФ/АДФ в клетке (Yee et al. 2011). Помимо этого, вкусовые клетки несут рецепторы к инсулину, лептину и инкретиновым гормонам, таким как GLP-1 и др., а также сами экспрессируют целый ряд их (Calvo, Egan 2015). Наконец, сам уровень экспрессии вкусовых рецепторов может подвергаться колебаниям, что показано для ЦНС и поджелудочной железы (Murovets et al. 2024b). Таким образом, метаболизм нутриентов может оказывать влияние на вкусовое восприятие на периферическом уровне. Предполагается, что в норме происходит непрерывная адаптация чувствительности вкусовой сенсорной системы к уровню метаболитов в крови, происходящая в том числе и за счёт изменения чувствительности вкусовых клеток (Shahbandi et al. 2018). Это может иметь практическое приложение к ряду патологий, сопровождаемых повышением глюкозы в крови, и прежде всего к сахарному диабету второго типа (Д2Т). Гипергликемия за счёт влияния на вкусовую чувствительность к сладкому теоретически может оказывать негативное влияние на течение заболевания, провоцируя повышение потребления. Отдельные работы показывают, что пациенты с диабетом, например, предпочитают более сладкие напитки (Pfrimer et al. 2023). Установлено, что у пациентов с Д2Т повышаются пороги различения сладких веществ (Pugnali et al. 2020), выявлено нарастание нарушения восприятия сладкого по мере развития гипергликемии (Wasalathanthri et al. 2014). Вместе с тем, несмотря на общий консенсус, что сахарный диабет, несомненно, влияет на вкусовое восприятие сладкого, доказательная база пока находится в процессе накопления. Необходимо отметить, что оценка влияния гипергликемии на предпочтение у человека затрудняется гетерогенностью популяции, где по психофизическим параметрам выделяются три типа реакции предпочтения на сладкое: рост с увеличением концентрации, снижение и колоколообразная зависимость; последний тип преобладает (Armitage et al. 2024). При этом

у человека также выявлены полиморфизмы *TAS1R2* и *3*, влияющие на чувствительность и потребление сладкого, некоторые из них популяционно-специфичны, что ещё более усложняет картину (Dias et al. 2015; Eriksson et al. 2019).

Для исследования вкусовой чувствительности широко используют инбредные линии мышей. Как и люди, они заметно различаются по порогам чувствительности, уровню потребления и предпочтения сладкого. Особенно подробно исследованы различия в предпочтении сладкого у мышей инбредных линий — носителей либо доминантной аллели гена *Tas1r3* (линия C57BL/6), либо рецессивной (линии 129, DBA) (Bachmanov et al. 2001; 2011; Nelson et al. 2001). Вопрос влияния гипергликемии на вкусовую чувствительность затрагивался в отдельных работах на моделях ожирения и диабета — специальных линиях мышей, прежде всего лептиндефицитных *ob/ob* и *db/db*, исследования на которых показали негативное влияние лептина на вкусовую чувствительность к сладкому, на уровне вкусовых клеток приводящее к их $K_{\text{АТФ}}$ -зависимой гиперполяризации и проявляющееся в снижении потребления низких концентраций сахараина и сахарозы (Shigemura et al. 2004). Помимо этого, у *ob/ob* мышей было выявлено снижение экспрессии вкусовых рецепторов и элементов их сигнального каскада (Herrera Moro Chao et al. 2016). И все же анализ доступной литературы показывает, что вопрос влияния гипергликемии на вкусовое восприятие сладкого у мышей ещё очень мало изучен, а для некоторых моделей ожирения/диабета нет даже базовых сведений о вкусовой чувствительности.

Линия мышей Касукабе (КК) как модель сахарного диабета была выведена Киоджи Кондо в Японии, начиная с 1944 года на основе приобретённых в Касукабе декоративных мышей *Nishiki nezumi* (дословно «парчовая мышь», разновидность «fancy mouse»), геном которых должен быть близок к геному линии C57BL/6 (Doran et al. 2016; Staats 1972). Для базовой линии КК.Cg-a/a характерно спонтанное развитие гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии даже при содержании на нормальной сбалансированной диете, что связывают с полиморфизмом нескольких генов, в частности установлены различия активности печёночных и почечных эстераз между КК и C57BL/6 (Staats 1972). Эти признаки были усилены Нишимура (Nishimura 1969) переносом на линию КК мутантной доминантной аллели *Agouti lethal yellow* (A^y), которая у гетерозигот КК.Cg-Ay/a (КК-Ay) приводит к эктопической неконтролируемой экспрессии белка

Agouti-signaling protein (ASIP, Agouti, Агути) в разных тканях (Moussa, Claycombe 1999). ASIP обладает значительной гомологией с agouti-related protein (AgRP), который непосредственно участвует в мозговых механизмах регуляции питания и метаболизма, являясь орексигенным, т. е. стимулирующим аппетит, нейропептидом, антагонистичным анорексигенному меланокортину. Повышенный уровень белка Агути в ЦНС нарушает лептин-меланокортиновую сигнализацию в гипоталамусе, что приводит к гиперфагии и как итог — усилению ожирения и сопутствующим нарушениям: гипергликемии, липидемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, развитию резистентности к лептину и инсулину (Bultman et al. 1992; Carroll et al. 2004; Gutierrez et al. 2020; Weide et al. 2003). Считается, что данная модель (родительская линия КК и подлиния КК-Ау) подходит для тестирования лекарственных препаратов с антидиабетической активностью, имеющих гипогликемическое действие, снижающих резистентность к инсулину или повышающих чувствительность к нему (Hofmann et al. 1991). При этом, по нашим сведениям, линия КК весьма слабо охарактеризована в отношении вкусового восприятия сладкого. Известно только исследование Рид с соавторами (Reed et al. 2004), в котором мыши линии КК/Н1J демонстрируют 83%-ное предпочтение 1,6 мМ сахарината натрия, близкое к таковому у линии C57BL/6 (91%), при этом выявленные у КК/Н1J полиморфизмы *Tas1r3* полностью совпадают с таковыми для группы линий с высокой чувствительностью к сладкому, включая C57BL/6, что позволяет предположить схожий характер поведенческих реакций линий КК и C57BL/6. О каких-либо исследованиях вкусовой чувствительности у КК-Ау у нас нет сведений.

Задачей данной работы было исследование влияния гликемии на вкусовую чувствительность к сладкому, используя две разновидности линии мышей Касукабе (КК) — генетические модели ожирения и Д2Т, различающиеся уровнем гликемии, связанным с гиперэкспрессией белка ASIP (Агути) под влиянием мутантной аллели одного гена — Агути леталь желтый (Ау).

Методика

В работе были использованы 3–6-месячные самцы мышей двух разновидностей инбредной линии Касукабе: КК.Cg-a/a (КК, n = 14) и КК.Cg-Ау/a (Ау, n = 12). Эти подлинии поддерживаются в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН путём скрещивания самок КК.Cg-a/a

с чёрной окраской шерсти, гомозиготных по рецессивной аллели гена Агути, с самцами КК.Cg-Ау/a, гетерозиготными по гену Агути леталь желтый и имеющими характерную рыжеватую окраску шерсти. Исходные родительские группы мышей были приобретены в The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA).

Животных содержали в группах по четыре–пять особей при постоянной температуре ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) и искусственном фотопериодизме (12/12 часов, включение света в 08:00, выключение в 20:00) на стандартном лабораторном корме (Лбк 120 С-19, АО «БиоПро», пос. Двуречье Новосибирской обл.), содержащем 58% углеводов, 6% жира, 19% белка с энергетической ценностью 2,5 ккал/г. За две недели до начала тестов животных рассаживали по одному.

Оценку вкусового предпочтения проводили, используя два стандартных подхода: тест с кратким доступом к вкусовому агенту (ТКД) и тест с длительным предъявлением с выбором. ТКД проводили в соответствии с известным протоколом (Boughter et al. 2002; Glendinning et al. 2002), с небольшими модификациями. Использовали автоматизированное устройство — густометр / ликометр Davis MS-160 (DiLog Instruments, Tallahassee, FL, USA), позволяющее предъявлять животному поилки с растворами и регистрировать число лакательных движений языка. В ТКД животным предъявляли водные растворы сахарозы (1–32% и 8–32%; ЗАО «ВЕКТОН», Санкт-Петербург), сахарината натрия (0,2–60 мМ; Tianjin Changjie Chemical Co., Ltd, Китай), сукралозы (0,3–10 мМ; Sigma Aldrich Corp., USA) и гидрохлорида хинина (0,01–1 мМ; Sigma Aldrich Corp., USA). Потребление каждого вещества оценивали в отдельной сессии из 24 предъявлений продолжительностью 5 с с интервалом 20 с при максимальном времени ожидания подхода к поилке 120 с. Весь диапазон концентраций (блок попыток) предъявляли три или четыре раза за сессию в зависимости от числа концентраций. В каждом блоке тестируемое вещество предъявляли в порядке возрастания концентрации, при этом высокие концентрации чередовали с дистиллированной водой.

Тестированию вкусовых веществ предшествовало два дня обучения в густометре. Для мотивации питья перед тестом проводили водную депривацию — животных лишали доступа к воде на 22,5 ч. В первую тренировочную сессию поилка была непрерывно доступна 30 мин. Во вторую тренировочную сессию животным воду предъявляли по стандартной схеме с пятисекундным доступом. В обеих сессиях, наряду с числом лаканий, измеряли вес выпитой воды.

Перед тестированием сладких веществ применяли ограниченную водную депривацию, когда на 22–23 ч до опыта животные получали малый объем воды в поилке, а корм был доступен *ad lib*. По данным Глендиннинга с соавторами (Glendinning et al. 2002), режим частичной водной депривации создаёт умеренную жажду, при которой сахароза предпочитается воде на 85% больше, чем после полной водной депривации. При тестировании предпочитаемых веществ это позволяет избежать «эффекта потолка» (ceiling effect), когда рост кривой предпочтения не выражен в связи со слишком большим потреблением всех концентраций из-за жажды (Glendinning et al. 2002). В нашем случае количество оставляемой воды рассчитывали индивидуально на основе предварительной оценки уровня потребления животных по формуле: $n \times (1,5/2,5)$, где n — среднесуточный уровень потребления, а пропорция основана на наших предыдущих исследованиях, показавших устойчивую активность в тесте после предъявления 1,5 мл у мышей линии со среднесуточным потреблением 2,5 мл (например, C57BL6/J). Отметим, что в опытах Глендиннинга с соавторами (Glendinning et al. 2002) перед тестами с сахарозой, наряду с питьевой, также использовалась пищевая депривация, когда животным оставляли 1 г корма (четверть суточного потребления), однако авторы не оценивали влияние деприваций на базальный уровень глюкозы.

Перед тестированием отвергаемых горьких растворов хинина использовали полную водную депривацию. Это позволяет избежать «эффекта пола» (floor effect), слишком низкого количества лаканий, вызванного резким падением интереса к тестированию при контакте с веществом, неприятным на вкус (Spector 2003). После тренировочных и тестовых сессий мыши получали в своих домашних клетках неограниченный доступ к воде на 60 мин.

По окончании основного тестирования отдельно исследовали влияние гликемии на пороги вкусовой чувствительности у мышей Агути, для чего сравнили потребление сахарозы после частичной водной депривации у двух групп КК-Ау ($n = 4$), ранее участвовавших в тестах, при этом за 23 ч до тестирования у одной группы корм изымали, а у другой группы оставляли.

Перед началом экспериментов, а также непосредственно перед тестированием с сахаринном и сахарозой измеряли массу тела и определяли базальную концентрацию глюкозы в крови в пробах из хвостовой вены, используя глюкометр Contour Plus™ One (Ascensia Diabetes Care Holdings AG, Basel, Switzerland).

В тесте произвольного выбора из двух растворов («двухбутылочный тест», 2-БТ) животным, находившимся в домашних клетках, последовательно в порядке возрастания концентрации на 48 часов предъявляли две поилки, с раствором сахарозы (1–16%) или сахарината натрия (0,2–60 мМ) и с дистиллированной водой в качестве вещества сравнения (Spector 2003). Каждые 24 ч определяли вес выпитой жидкости и после обновления растворов поилки возвращали в клетки, поменяв местами. При анализе данных 2-БТ рассчитывали среднее потребление воды и растворов за 24 ч, а также предпочтение вещества — отношение его потребления к общему потреблению жидкости в процентах. Уровень предпочтения 50% предполагает нейтральное отношение животного к тестируемому веществу, а более высокие значения свидетельствуют о предпочтении.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Для построения графиков использовали Microsoft® Excel. Все данные представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего. Сравнения данных 2-БТ и ТКД проводили с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в котором факторами были генотип или генотип и концентрация тестового вещества соответственно. Апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки. Данные морфометрии и биохимические параметры сравнивали с помощью *t*-теста Стьюдента. Данные статистики приведены с учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений. Был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Мыши КК-Ау значительно отличались от КК повышенным весом тела, увеличенным уровнем базальной глюкозы крови, повышенным суточным объёмом потребления воды (табл. 1).

В первую тренировочную сессию мыши КК и КК-Ау демонстрировали одинаковый характер потребления воды (табл. 1). Во вторую тренировочную сессию, которая структурно схожа с тестированием сладкого, но проходит при полной водной депривации, мыши линий КК и КК-Ау выпивали одинаковое количество воды, однако общее и среднее число лаканий за попытку и объём лакания у КК-Ау был выше. Выявленные различия обосновывают необходимость нормирования данных по числу лаканий тестового вещества на потребление воды, что было нами сделано (рис. 1).

Табл. 1. Базовые характеристики линий мышей и оценки вкусовой функции при обучении в тесте краткого доступа

Линия мышей	КК.Cg-a/J (КК) n = 14	КК.Cg-A ^y /J (КК-Ay) n = 12	Результат статистического сравнения
Вес тела, г	33,95 ± 0,52	39,26 ± 0,52	p < 0,001
Потребление воды, мл/день	5,73 ± 0,41	12,91 ± 1,26	p < 0,001
Базальная глюкоза крови, ммоль/л	12,2 ± 0,8	21,2 ± 1,1	p < 0,001
Глюкоза крови при частичной водной депривации, ммоль/л	9,2 ± 0,3	16,2 ± 5,5	p < 0,05
Обучение в ликометре			
Тренировочная сессия 1			
Потребление воды, г	0,62 ± 0,07	0,69 ± 0,05	н/з
Число лакательных движений	716 ± 125	905 ± 93	н/з
Масса воды, потребляемой за одно лакание, мг	0,98 ± 0,09	0,84 ± 0,08	н/з
Тренировочная сессия 2			
Потребление воды, г	0,75 ± 0,05	0,75 ± 0,06	н/з
Число лакательных движений	640 ± 47	850 ± 57	p < 0,001
Масса воды, потребляемой за одно лакание, мг	1,21 ± 0,08	0,91 ± 0,07	p < 0,01
Среднее число лаканий за попытку	29,9 ± 1,3	37,2 ± 1,5	p < 0,001
Число попыток с потреблением воды (из 24)	21,2 ± 1,0	22,6 ± 1,0	н/з

Примечание: н/з — нет значимости.

Table 1. Baseline physiological, morphological and initial test function parameters in КК and КК-Ay mice in the brief-access licking test

Mice substrain	КК.Cg-a/J (КК) n = 14	КК.Cg-A ^y /J (КК-Ay) n = 12	Statistical significance
Body weight, g	33.95 ± 0.52	39.26 ± 0.52	p < 0.001
Daily water intake, ml	5.73 ± 0.41	12.91 ± 1.26	p < 0.001
Baseline glucose, mM	12.2 ± 0.8	21.2 ± 1.1	p < 0.001
Baseline glucose after water restriction, mM	9.2 ± 0.3	16.2 ± 5.5	p < 0.05
Gustometer training			
Training session 1			
Total water intake, g	0.62 ± 0.07	0.69 ± 0.05	ns
Total licks	716 ± 125	905 ± 93	ns
Water intake per lick, mg	0.98 ± 0.09	0.84 ± 0.08	ns
Training session 2			
Total water intake, g	0.75 ± 0.05	0.75 ± 0.06	ns
Total licks	640 ± 47	850 ± 57	p < 0.001
Water intake per lick, mg	1.21 ± 0.08	0.91 ± 0.07	p < 0.01
Mean licks per trial	29.9 ± 1.3	37.2 ± 1.5	p < 0.001
Trials with water intake (out of 24)	21.2 ± 1.0	22.6 ± 1.0	ns

Note: ns — not significant.

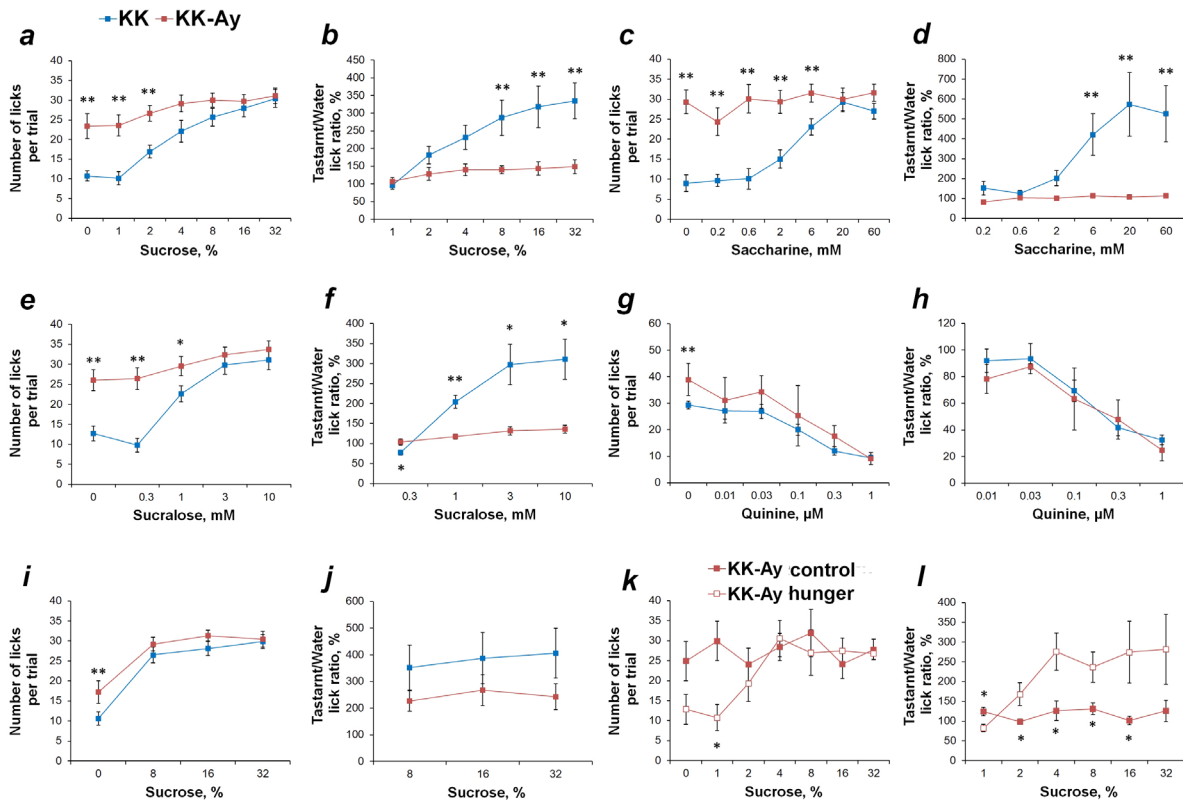


Рис. 1. Потребление (число лаканий) и предпочтение (% относительно потребления воды) растворов сахарозы, некалорийных подсластителей и хинина в тесте краткого доступа у мышей КК и КК-Ау. На графиках по оси абсцисс — концентрация тестируемого вещества (сахарозы — %, сахарозаменителей — мМ, хинина — мкМ), по оси ординат — число лакательных движений, сделанных животным во время краткого (5 с) предъявления вещества. Статистические сравнения проведены с помощью многофакторного дисперсионного анализа и теста Тьюки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01\sim 0,001$

Fig. 1. Consumption (lick responses) and preference ratios (% relative to water consumption) of KK and KK-Ay mice for sucrose, non-caloric sweeteners, and quinine solutions in a brief-access test.

X-axis: the concentration of the tested substance (sucrose — %, sweeteners — mM, quinine — μM).

Y-axis: number of lick responses during 5-second trials. Statistical comparisons were performed using two-way ANOVA and Tukey's test: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01\sim 0.001$

Анализ данных ТКД показал, что мутация *Ay* оказывала определяющее влияние на характер предпочтения всех сладких веществ (рис. 1a–f), но не влияла на избегание горького вещества — хинина (рис. 1g, h).

У КК-Ау никаких различий между потреблением воды и различных концентраций сахарозы или сахарина не было выявлено, потребление их низких концентраций было примерно равно потреблению высоких и воды и было значимо выше, чем у КК. Только для сукралозы наблюдалось некоторое увеличение потребления в диапазоне от 0,3 до 3 мМ ($p < 0,05$; рис. 1e). Мыши линии КК, напротив, демонстрировали типичный S-образный рост потребления и предпочтения (относительно воды) всех сладких веществ при повышении их концентрации (рис. 1 a–f). Поскольку предъявлялся полный диапазон концентраций сахарозы и сахарина

(от самых низких до максимальной), закономерен вопрос, нарушена ли у Агути чувствительность к высоким концентрациям сладкого. Отдельное тестирование «высокого диапазона» сахарозы (8–32%) показало, что Агути так же, как и КК, хорошо отличают высокие концентрации сахарозы от воды и предпочитают их воде, при этом Агути потребляли больше воды (рис. 1i, j). Опыты с сукралозой (см. выше) также свидетельствуют, что предпочтение высоких концентраций сладкого сохранено.

В то же время потребление горького вещества, хинина, у обеих групп имело схожую динамику — снижалось при росте концентрации, при этом порог отвергания находился в диапазоне 0,1–0,3 мкМ для обеих групп (рис. 1g, h).

При интерпретации полученных в ТКД данных необходимо учитывать условия его проведения, а именно практически обязательное

использование водной депривации. Оценка базального уровня глюкозы крови показала, что даже весьма умеренная «частичная» водная депривация, использованная нами, приводила к снижению базального уровня глюкозы у обеих групп, однако у КК-Ау концентрация глюкозы была по-прежнему выше, чем у КК (табл. 1). Таким образом, поскольку у Агути тестирование в ТКД проходило при более высоком уровне глюкозы крови, наблюдаемые у них особенности потребления действительно могли быть обусловлены влиянием гликемии на чувствительность вкусовой системы к сладким веществам.

Чтобы полнее оценить влияние гипергликемии на вкусовую сенсорную систему, в отдельном эксперименте мы оценили эффект пищевой депривации у КК-Ау на физиологические параметры и потребление сахарозы в ТКД. Оказалось, что при полной пищевой депривации в условиях частичной водной депривации наблюдается более выраженное падение уровня глюкозы, чем в условиях доступности корма (на 85,7% против

61,7% у контроля, $p < 0,001$; до $4,60 \pm 0,48$ ммоль/л против $12,05 \pm 1,66$ у контроля, $p < 0,005$); при этом реакции на сахарозу приблизились к таковым у линии КК (рис. 1 к, л ср. с рис. 1а, б). Так, после пищевой депривации у мышей Агути произошло резкое снижение потребления 1% сахарозы и несколько упало потребление воды (тенденция при $p < 0,15$). Соответственно концентрации 4% и выше потреблялись интенсивнее, чем вода и 1% ($p < 0,05\sim 0,01$). Таким образом, более значительное снижение глюкозы крови, вызванное пищевой депривацией, резко снижало потребление низких концентраций сахарозы у КК-Ау.

В 2БТ при длительной доступности сладкого в неограниченном количестве, наличии выбора (с водой) и свободном (не мотивированном жаждой) потреблении у мышей Агути наблюдалось увеличение потребления и предпочтения низких концентраций сахарозы и сахарина и снижение предпочтения их высоких концентраций (рис. 2).

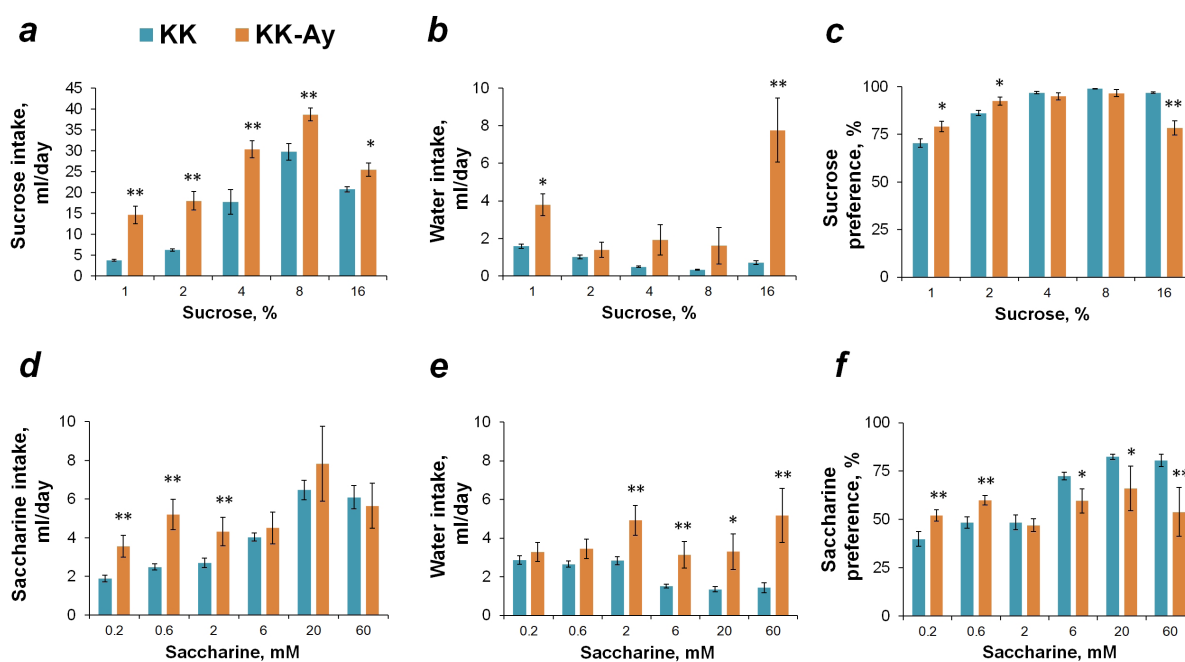


Рис. 2. Потребление растворов сахарозы (а–с) и сахарина (d–f) в сравнении с потреблением воды в тестах с длительным выбором (48-часовой двухбутылочный тест) у мышей КК и КК-Ау. На графиках по оси абсцисс — концентрация тестируемого вещества (сахарозы — %, сахарина — mM), по оси ординат — среднее за 48 ч потребление вкусового вещества (а, d), воды (b, e) и рассчитанное предпочтение тестового вещества (c, f). Статистический анализ произведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01\sim 0,001$

Fig. 2. Consumption of sucrose (a–c) and saccharin (d–f) solutions compared to water consumption in long-term choice tests (48-hour 2-bottle test) in KK and KK-Ay mice. The graphs show the concentration of the test substance (sucrose — %, saccharin — mM) on the x-axis and the average consumption of the flavoring substance (a, d), water (b, e), and the calculated preference for the test substance (c, f) over 48 hours on the y-axis. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01\sim 0.001$

Так, мыши КК-Ау в сравнении с КК активнее потребляли 1–16% сахарозу и 0,2–2 мМ сахарин (рис. 2а, d). При тестировании с 1%-ной и особенно 16%-ной сахарозой (рис. 2b), а также 2–60 мМ сахарином (рис. 2e) они выпивали больше воды. Расчёт уровней предпочтения показал, что КК-Ау больше предпочитали низкие концентрации сахарозы (1 и 2%) и сахарина (0,2 и 0,6 мМ) и меньше предпочитали высокие концентрации — 16%-ную сахарозу и 6–60 мМ сахарин (рис. 2с, f). Анализ данных 2БТ показывает, что между потреблением сахарозы и сахарина имелись выраженные отличия. Так, если сахароза у обеих групп предпочиталась воде во всем диапазоне концентраций и потреблялась чрезвычайно интенсивно обеими группами (для 8% более 30 мл в сутки), максимум потребления сахарина (20 мМ) не превышал 10 мл (рис. 2а, d). Предпочтение 0,2 мМ сахарина у КК было меньше 50%, т. е. фактически наблюдалось его отвергание, а у КК-Ау уровни предпочтения для всех концентраций лишь немного превышали эту пороговую величину (рис. 2с, f). Таким образом, у обеих групп при длительном тестировании, когда, помимо вкусовых, проявляются постабсорбционные эффекты веществ, низкие и средние концентрации некалорийных подсластителей, в отличие от сахарозы, не предпочитались воде.

Обсуждение

В обоих тестах мыши КК демонстрировали характер реакции на сладкое, близкий к таковым для линии C57BL (Nelson et al. 2001; Zhao et al. 2003). Таким образом, несколько более высокий уровень глюкозы крови, характерный для данной линии, не изменил характер реакции на сладкое.

Были получены новые данные, свидетельствующие, что гипергликемия существенно изменяет характер реакций на сладкое. У мышей Агути при тестировании при сохранении высокого уровня глюкозы крови в ТКД (без пищевой депривации) или при максимальном уровне в 2БТ наблюдалось повышенное потребление низких концентраций сладкого (рис. 1, 2). Соответственно при тестировании в ТКД после пищевой депривации, что привело к резкому падению концентрации глюкозы в крови, наблюдалось снижение предпочтения и потребления низких концентраций и рост предпочтения высоких (рис. 1а, b — k, l). Вместе с тем в 2БТ также было выявлено снижение потребления и предпочтения высоких концентраций сладкого. Это может быть связано с тем, что гипергликемия повышала чувствительность

к низким концентрациям сладкого и снижала к высоким непосредственно на уровне вкусовой клетки. Повышенный уровень глюкозы может влиять на активность вкусовых клеток за счёт наличия у них компонентов метаболического детектора глюкозы (Yee et al. 2011), приводя к её деполяризации, что потенциально может снижать пороги срабатывания при взаимодействии агониста с рецепторами T1R и в то же время при длительном действии способно вызвать деполяризационный блок и нарушение реакции вкусовой клетки (Yee et al. 2011). Гипергликемия может оказывать своё влияние и опосредованно, за счёт влияния на уровень гормонов: лептина, инсулина и инкретинового ряда. Поскольку при гипергликемии только калорийные сладкие вещества предпочитались воде, можно сделать вывод, что постабсорбционные эффекты веществ (включающие эффекты инкретиновых гормонов на вкусовые клетки) способствуют росту чувствительности к их низким концентрациям, что проявляется в предпочтении их воде в 2БТ (в густометре они не предпочитались воде).

Показано, что лептин подавляет активность T1R3-экспрессирующих вкусовых клеток (Yoshida et al. 2015), вызывая их гиперполяризацию (Kawai et al. 2000). Можно предположить, что при повышенной глюкозе её деполяризующий эффект на чувствительные клетки за счёт метаболических механизмов может отчасти скомпенсировать вызванную лептином гиперполяризацию. Так как мыши Агути имеют повышенный уровень лептина (Bultman et al. 1992; Carroll et al. 2004; Gutierrez et al. 2020; Weide et al. 2003), это может объяснять сохранение у них чувствительности к низким концентрациям сладкого в 2БТ. Возможно также влияние гликемии на экспрессию вкусовых рецепторов T1R во вкусовых клетках, однако подобные данные получены пока только для ЦНС и поджелудочной железы (Murovets et al. 2024b).

Другой рассматриваемый механизм — влияние на активность нейронов метаболических центров ЦНС (Murovets et al. 2024a). В недавней работе показано, что голодание и оптическая активация чувствительных к глюкозе AGRP-продуцирующих нейронов аркуатного ядра гипоталамуса, моделирующая голодное состояние, сдвигает влево кривую предпочтения сахарозы в ликометре, т. е. увеличивает потребление более низких концентраций (Fu et al. 2019). В норме активность AGRP-нейронов блокируется при росте концентрации глюкозы, инсулина и лептина, что способствует ретормаживанию POMC-нейронов и усилению

стимулирующего действия меланокортина на соответствующие MCR-рецепторы (Gutierrez et al. 2020). В нашем случае у мышей Агути экспрессия ASIP белка мало зависит от метаболического статуса, таким образом, при тестировании в 2БТ и ТКД без голодания должен был бы воспроизводиться эффект активации AGRP-нейронов (блокирующее влияние на MCR), сопровождаемый ростом потребления низких концентраций, что действительно имело место. Однако голодание (несомненно вызывающее активацию AGRP-нейронов), напротив, снижало потребление низких и повышало предпочтение высоких концентраций.

Таким образом, оба этих механизма, центральный (за счёт влияния гипоталамических центров) и периферический — подстраивание чувствительности вкусовых рецепторов под уровень глюкозы в крови, могут рассматриваться в качестве причины наблюдаемых явлений. Оценка конкретного вклада данных предполагаемых механизмов регуляции требует дальнейших исследований.

Выводы

Линия мышей Касукабе демонстрирует характеристики вкусовой чувствительности к сладкому, близкой к линии мышей C57BL6, несмотря на более высокий уровень базальной глюкозы. Повышенная экспрессия белка Агути (ASIP), нарушающая функционирование меланокортиновой системы регуляции питания и обмена веществ, что вызывает гипергликемию у мышей, существенно изменяет характер реакций на сладкое, повышая предпочтение низких концентраций и снижая потребление высоких. Выявленные в ходе исследования особенности мышей Агути могут затруднить интерпретацию первичных данных по потреблению ими вкусовых веществ в тесте краткого доступа. В целом, при тестировании вкусовой чувствительности (возможно, не только сладкого) необходимо учитывать уровень глюкозы в крови как фактор, оказывающий влияние на вкусовую чувствительность.

Обнаруженные закономерности противоречат упрощённой картине взаимодействия гипергликемии с потреблением сладкого и требуют другого подхода к анализу поведения диабетиков с учётом выявленного факта противоположных реакций на сладкое низких и высоких концентраций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в полном соответствии с этическими принципами. Протокол экспериментов одобрен Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ИФ РАН (№ 03/15 от 15 марта 2022 г.).

Ethics Approval

The study was conducted in full compliance with ethical principles. The experimental protocol was approved by the Committee for the Care and Use of Laboratory Animals at the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 03/15 of March 15, 2022).

Вклад авторов

Авторы декларируют равный вклад в исследование.

Author Contributions

Authors declare equal contribution to the manuscript.

References

- Armitage, R. M., Iatridi, V., Sladekova, M., Yeomans, M. R. (2024) Comparing body composition between the sweet-liking phenotypes: Experimental data, systematic review and individual participant data meta-analysis. *International Journal of Obesity*, vol. 48, no. 6, pp. 764–777. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01494-7> (In English)
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Floriano, W. B. et al. (2011) Genetics of sweet taste preferences. *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 26, no. 4, pp. 286–294. <https://doi.org/10.1002/ffj.2074> (In English)
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Lin, C. et al. (2014) Genetics of taste receptors. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 16, pp. 2669–2683. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990566> (In English)

- Bachmanov, A. A., Li, X., Reed, D. R. et al. (2001) Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus. *Chemical Senses*, vol. 26, no. 7, pp. 925–933. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925> (In English)
- Boughter, J. D. Jr., St. John, S. J., Noel, D. T. et al. (2002) A brief-access test for bitter taste in mice. *Chemical Senses*, vol. 27, no. 2, pp. 133–142. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.2.133> (In English)
- Bultman, S. J., Michaud, E. J., Woychik, R. P. (1992) Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell*, vol. 71, no. 7, pp. 1195–1204. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80067-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80067-4) (In English)
- Calvo, S. S.-C., Egan, J. M. (2015) The endocrinology of taste receptors. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 4, pp. 213–227. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.7> (In English)
- Carroll, L., Voisey, J., Van Daal, A. (2004) Mouse models of obesity. *Clinics in Dermatology*, vol. 22, no. 4, pp. 345–349. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.01.004> (In English)
- Craig, T. J., Ashcroft, F. M., Proks, P. (2008) How ATP inhibits the open K(ATP) channel. *Journal of General Physiology*, vol. 132, no. 1, pp. 131–144. <https://doi.org/10.1085/jgp.200709874> (In English)
- Dias, A. G., Eny, K. M., Cockburn, M. et al. (2015) Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, vol. 8, no. 2, pp. 81–90. <https://doi.org/10.1159/000430886> (In English)
- Doran, A. G., Wong, K., Flint, J. et al. (2016) Deep genome sequencing and variation analysis of 13 inbred mouse strains defines candidate phenotypic alleles, private variation and homozygous truncating mutations. *Genome Biology*, vol. 17, no. 1, article 167. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1024-y> (In English)
- Eriksson, L., Esberg, A., Haworth, S. et al. (2019) Allelic variation in taste genes is associated with taste and diet preferences and dental caries. *Nutrients*, vol. 11, no. 7, article 1491. <https://doi.org/10.3390/nu11071491>
- Fu, O., Iwai, Y., Narukawa, M. et al. (2019) Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification. *Nature Communications*, vol. 10, article 4560. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12478-x> (In English)
- Glendinning, J. I., Gresack, J., Spector, A. C. (2002) A high-throughput screening procedure for identifying mice with aberrant taste and oromotor function *Chemical Senses*, vol. 27, no. 5, pp. 461–474. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.5.461> (In English)
- Gutierrez, R., Fonseca, E., Simon, S. A. (2020) The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 77, no. 18, pp. 3469–3502. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2> (In English)
- Herrera Moro Chao, D., Argmann, C., Van Eijk, M. et al. (2016) Impact of obesity on taste receptor expression in extra-oral tissues: Emphasis on hypothalamus and brainstem. *Scientific Reports*, vol. 6, article 29094. <https://doi.org/10.1038/srep29094> (In English)
- Hofmann, C., Lorenz, K., Colca, J. R. (1991) Glucose transport deficiency in diabetic animals is corrected by treatment with oral antihyperglycemic agent pioglitazone. *Endocrinology*, vol. 129, no. 4, pp. 1915–1925. <https://doi.org/10.1210/endo-129-4-1915> (In English)
- Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K. et al. (2000) Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 20, pp. 11044–11049. <https://doi.org/10.1073/pnas.190066697> (In English)
- Moussa, N. M., Claycombe, K. J. (1999) The yellow mouse obesity syndrome and mechanisms of agouti-induced obesity. *Obesity Research*, vol. 7, no. 5, pp. 506–514. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00440.x> (In English)
- Murovets, V. O., Lukina, E. A., Zolotarev, V. A. (2024a) Sweet taste: From reception to perception. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 54, no. 5, pp. 793–808. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01658-y> (In English)
- Murovets, V. O., Sozontov, E. A., Zolotarev, V. A. (2024b) Uchastie retseptorov semejstva T1R, ekspressiruyushchikhsya za predelami rotovoj polosti, v regulyatsii metabolizma [The involvement of T1R family receptors expressed outside the oral cavity in the regulation of metabolism]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 55, no. 4, pp. 91–112. <https://doi.org/10.31857/S0301179824040052> (In Russian)
- Nelson, G., Hoon, M. A., Chandrashekar, J. et al. (2001) Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, vol. 106, no. 3, pp. 381–390. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00451-2) (In English)
- Nishimura, M. (1969) Breeding of mice strains for diabetes mellitus. *Experimental Animals*, vol. 18, no. 4, pp. 147–157. (In English)
- Pfrimer, K., dos Santos, G. R., Costa, T. M. B., Lucca, A. P. B. (2023) Perception of sweet taste in people with type 2 diabetics. *Clinical Nutrition ESPEN*, vol. 54, pp. 707–708. (In English)
- Pugnaloni, S., Alia, S., Mancini, M. et al. (2020) A study on the relationship between type 2 diabetes and taste function in patients with good glycemic control. *Nutrients*, vol. 12, no. 4, article 1112. <https://doi.org/10.3390/nu12041112> (In English)
- Reed, D. R., Li, S., Li, X. et al. (2004) Polymorphisms in the taste receptor gene (*Tas1r3*) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 4, pp. 938–946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1374-03.2004> (In English)
- Shahbandi, A. A., Choo, E., Dando, R. (2018) Receptor regulation in taste: Can diet influence how we perceive foods? *J — Multidisciplinary Scientific Journal*, vol. 1, no. 1, pp. 106–115. <https://doi.org/10.3390/j1010011> (In English)

- Shigemura, N., Ohta, R., Kusakabe, Y. et al. (2004) Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology*, vol. 145, no. 2, pp. 839–847. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0602> (In English)
- Spector, A. C. (2003) Psychophysical evaluation of taste function in non-human mammals. In: R. L. Doty (ed.). *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Publ., pp. 861–879. <https://doi.org/10.1201/9780203911457> (In English)
- Staats, J. (1972) Standardized nomenclature for inbred strains of mice: Fifth listing. *Cancer Research*, vol. 32, no. 8, pp. 1609–1646. PMID: 5044129 (In English)
- Von Molitor, E., Riedel, K., Krohn, M. et al. (2021) Sweet taste is complex: Signaling cascades and circuits involved in sweet sensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 667709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709> (In English)
- Wasalathanthri, S., Hettiarachchi, P., Prathapan, S. (2014) Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: A comparative cross sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, vol. 14, article 67. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-6> (In English)
- Weide, K., Christ, N., Moar, K. M. et al. (2003) Hyperphagia, not hypometabolism, causes early onset obesity in melanocortin-4 receptor knockout mice. *Physiological Genomics*, vol. 13, no. 1, pp. 47–56. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00129.2002> (In English)
- Yee, K. K., Sukumaran, S. K., Kotha, R. et al. (2011) Glucose transporters and ATP-gated K⁺ (K_{ATP}) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 13, pp. 5431–5436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108> (In English)
- Yoshida, R., Noguchi, K., Shigemura, N. et al. (2015) Leptin suppresses mouse taste cell responses to sweet compounds. *Diabetes*, vol. 64, no. 11, pp. 3751–3762. <https://doi.org/10.2337/db14-1462> (In English)
- Zhao, G. Q., Zhang, Y., Hoon, M. A. et al. (2003) The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, vol. 115, no. 3, pp. 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4) (In English)