

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЕ АОРТЫ КРЫС ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Илясов Азиз Саитмуродович ¹

Джуманова Наргиза Эшмаматовна ¹

Раззоков Бунёд Тошпулатович ¹

Хасанова Фарогат Облаяровна ¹

Abstract: В данной статье изучены реактивные изменения в стенке аорты крыс при моделировании метаболического синдрома, индуцированного диетой. Эксперимент проводился с использованием диеты с высоким содержанием жиров и углеводов для создания модели метаболического синдрома. Результаты показали накопление липидов в стенке аорты, увеличение количества жировых клеток в адвентиции, истончение и нарушение эластических мембран. Кроме того, у крыс, получавших такую диету, отмечено увеличение массы тела, артериального давления и изменения биохимических показателей крови. Полученные данные важны для более глубокого понимания механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме и разработки эффективных методов их профилактики.

Keywords: Метаболический синдром, стенка аорты, липотоксичность, высокожировая диета, гистологические изменения, сердечно-сосудистая система, модель на крысах..

¹ профессор кафедры Точных, технических и естественных наук Навоийского инновационного университета

² старшая преподавательница Самаркандского государственного медицинского университета и индивидуальная исследовательница кафедры Точных, технических и естественных наук Навоийского инновационного университета

³ УТТ врач округа Кармана Навоийской области, индивидуальный исследователь кафедры Точных, технических и естественных наук Навоийского инновационного университета

⁴ преподаватель по «Терапии» Навоийского медицинского техникума имени Абу Али Ибн Сины. индивидуальный исследователь кафедры Точных, технических и естественных наук Навоийского инновационного университета

Метаболический синдром в XXI веке представляет собой пандемию, которая является серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире. Около 20% взрослого населения Земли страдают от этого симптомокомплекса [Saklayen MG 2018]. За последние десятилетия во всем мире резко возросло число сердечно-сосудистых заболеваний. По оценкам экспертов, к 2030 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний может достигать 23 млн человек в год [Michos E.D., et al. 2021]. Сравнительно недавние эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь характера питания с увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний [Saklayen M.G. 2018., Rodríguez-Correa E., et al. 2020].

В настоящее время с сердечно-сосудистых заболеваний имеют избыточную массу тела и ожирение, которые, в свою очередь, являются основными компонентами метаболического синдрома наряду с гипергликемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией [Leonardi B.F., et al. 2020]. За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [Wong S.K., et al. 2018].

Системное воспаление и окислительный стресс, возникающие при метаболическом синдроме, приводят к фиброзным изменениям в миокарде и связаны с ухудшением состояния эндотелиальной и гладкомышечной ткани сосудистой стенки [Wong S.K., et al. 2018]. Кроме того, по мнению авторов ожирение и связанная с ним сосудистая дисфункция способствуют ускоренному развитию артериальной гипертензии, что увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности.

Высокожировой и высокоуглеводной диетой вызывает у крыс увеличение массы тела, ожирение, повышение артериального давления, гипергликемию и триглицеридемию. При гистологическом исследовании крыс экспериментальной группы выявлены признаки сосудистого поражения, липоматоза, очаговой дистрофии миокарда. В стенке аорты крыс, получавших высокожировой и высокоуглеводный рацион, выявлено накопление липидов в клетках медиа, гиперплазия жировых клеток в адвентиции, истончение и разволокнение эластических мембран.

Исследование показало, что высокожировая и высокоуглеводная диета является эффективным способом моделирования метаболического синдрома. Обнаруженные структурные изменения в стенках аорты могут лежать в основе развития артериальной гипертензии при диет-индуцированном метаболическом синдроме [Бирулина Ю.Г., и др 2022].

В последние годы все большее распространение приобретает комбинированная высокожировая и высокоуглеводная диета, поскольку она максимально приближена к питанию современного человека и считается корректной для воспроизведения патогенетических факторов и феноменологии метаболического синдрома [Tran V., et al. 2020].

Подробное описание гистологических изменений, возникающих в сосудах на ранних стадиях метаболического синдрома, может способствовать разработке потенциальных подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний при метаболических нарушениях.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества и Хельсинкской декларации. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовой продолжительностью светового дня и свободным доступом к пище и воде.

Для исследования самцы крыс (*Wistar*) всего 24 животных массой 240 - 270 г, возраст на начало исследования 3 месяц были случайным образом распределены на контрольную (n = 12) и

экспериментальную ($n = 12$) группы. Крысы контрольной группы получали стандартный корм состав: белки 25-26%, жиры 4-6%, углеводы 42-46%. Крысы экспериментальной группы получали специально разработанную высокожировой и высокоуглеводной диетой в составе: белки 14-16%, жиры 20-24%, углеводы 52-54%, содержащую стандартный корм с добавлением животного жира: топленое сало - 16-18%, фруктозы - 15-17%, холестерина - 0,22-0,26% и с заменой питьевой воды на 18-24% раствор фруктозы. Продолжительность эксперимента составила 3 месяца (12 недель), после чего животные подверглись эвтаназии.

Для подтверждения развития метаболического синдрома у крыс, содержащихся на высокожировой и высокоуглеводной диетой, в конце исследования измеряли массу тела и артериальное давление. У животных, подвергшихся эвтаназии, вскрыли грудную клетку извлекли сердце и восходящую дугу и часть нисходящего отдела аорты.

Для оценки структурных изменений извлеченные фрагмент аорты фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине в течение суток, отмывали от фиксатора, затем обезвоживали в растворе на основе изопропанола.

Подготовленные объекты исследования заливали в парафиновую среду и на автоматическом микротоме выполняли тонкие 4–7 мкм срезы. Срезы окрашивали гематоксилином – эозином, по ван – Гизону для определения архитектоники пучков коллагеновых волокон в стенке аорты и орсеином для идентификации эластических компонентов аорты. В гистологических препаратах аорты измеряли толщину интимы, меди и адвентиции (в мкм).

Результаты и обсуждение. Содержание животных на высокожировая и высокоуглеводная диета в течение 3 месяцев (12 недель) способствовало увеличению массы тела, и артериального давления, удельной массы абдоминального жира, включающего мезентериальную и забрюшинную жировую клетчатку крыс. Высокожировая и высокоуглеводная диета приводила к развитию гипергликемии, увеличению содержания глюкозы, в сыворотке крови, также повышению концентрации триацилглицерола и холестерина в стенке аорты.

По сравнению с контрольной группой в микропрепаратах правого желудочка крыс в эксперименте обнаруживались места скопления жировых клеток в эпикарде правого желудочка. В стенке левого желудочка присутствовали очаги фрагментированных кардиомиоцитов, кардиомиоцитов с интенсивно окрашенной цитоплазмой и утратой продольной и поперечной исчерченности. Обнаруживались участки миокарда, в котором кардиомиоциты располагались неупорядоченно. Сохранялись вышеописанные в контрольной группой изменения в сосудах, но они были более выраженными, а именно: наполнено эритроцитами и расширение просветов сосудов встречались чаще, присутствовали во всех сосудах микроциркуляторного русла и в более крупных артериях и венах, в некоторых из последних наблюдалась скопление компонентов крови и заполнение просвета вен плазмой.

Стенка аорты крыс контрольной группы имела нормальную морфологию всех трех оболочек. Структура стенки аорты в экспериментальной группе сохранялась, но появлялись скопления жировых клеток в адвентиции. Также в интерстициальных клетках видна фибробласты и гладкомышечные клетки. Выявлено множество, округло и овальной формы мелкие включения, и интерстициальные клетки приобретали вид ксантомных.

Расположение клеток типа ксантомных варьировало по глубине стенки: почти всегда они локализовались в меди ближе к адвентиции, реже – в средней и наружной частях меди. Морфометрическое исследование выявило увеличение толщины средней и наружной оболочки стенки аорты.

Стенка аорты крыс контрольной группы при окраске орсеином, выявляющем эластические компоненты – мембраны и волокна, как и при стандартной окраске, имела обычное строение. Признаки электролиза – уменьшение окрашиваемости, истончение, очаговое разволокнение эластических окончатых мембран – наблюдались в экспериментальной группе. Также увеличивалась извитость эластических компонентов меди, нарушалось их взаимное параллельное расположение.

В контрольной группе стенка аорты крыс при окраске по ван – Гизону для определения архитектоники пучков коллагеновых волокон в стенке аорты, компоненты пучков коллагеновых волокон – имела обычное строение параллельно расположенных пучков. Выявлены признаки разрыхления пучков коллагеновых волокон в экспериментальной группе. Также увеличивалась толщины пучков коллагеновых волокон в меди и нарушалось их взаимное параллельное направление по стенкам аорты.

Экспериментальные модели животных представляют собой один из наиболее ценных и доступных инструментов для понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе метаболического синдрома. Одним из способов моделирования метаболического синдрома является использование специально разработанных диет [Ruan X.H., et al. 2019., Бирулина Ю.Г., и др. 2022]. Отмечается, что диеты, включающие компоненты как с высоким содержанием жиров, так и с высоким содержанием углеводов, являются наиболее клинически репрезентативными, чем только однокомпонентные рационы [Sahraoui A., et al. 2020].

Содержание животных на данной диете в течение 12 недель приводило к приросту массы тела животных, ожирению, повышению артериального давления, развитию гипергликемии, повышению концентрации триацилглицерола и холестерина в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что кормление крыс высокожировым и высокоуглеводным рационом способствует формированию метаболического синдрома.

Нарушения углеводного и липидного обмена, возникающие при метаболическом синдроме, в комплексе с хроническим воспалением и окислительным стрессом приводят к развитию патоморфологических изменений в сердечно-сосудистой системе [Бирулина Ю.Г., и др. 2022].

Известно, что нарушения регуляции энергетического гомеостаза в сердце при метаболическом синдроме связано с различными адаптациями и изменениями в структуре и функции миокарда, происходящими по мере аномального накопления липидов и гиперплазии жировой ткани [Feriani A., et al. 2021].

В то же время отмечено, что сосудистая эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при метаболическом синдроме [Lepczyński A., et al. 2021], индуцированном высокожировой и высокоуглеводной диетой, провоцирует стаз форменных элементов и расширение просветов сосудов. Однако обнаруженные нами изменения не были выраженными.

При гистологическом исследовании микропрепаратов аорты крыс экспериментальной группы наблюдали начало ремоделирования стенки сосуда по атеросклеротическому типу, которое в большей степени затрагивало среднюю и адвентициальную оболочку. Уменьшение орсеинофилии, прерывистость окончатых эластических мембран, наличие ксантомных клеток, появление суданофильных включений в интерстициальных клетках меди, гиперплазия жировых клеток в адвентиции, являются, вероятно, причиной и субстратом увеличения толщины стенки аорты у животных, находившихся на высокожировой и высокоуглеводной диетой, что также характерно для экспериментального МС [Таримов К.О., и др. 2020., Logvinov S.V., et al. 2021]. Подобные морфологические изменения аорты проявляются и изменением ее механических свойств, в том

числе снижением эластичности и увеличением жесткости ее стенки [Martinez-Quinones P., et al. 2018].

Исследование показало, что возможно это происходит из-за эластолиза и уменьшения продукции эластических компонентов с одновременным увеличением продукции коллагена, что приводит к увеличению соотношения коллаген/эластин. Утолщение стенки аорты и ее уплотнение за счет увеличения коллагенового компонента, а также дистрофия гладких миоцитов могут быть структурной основой, способствующей артериальной гипертензии.

Таким образом, метаболический синдром крыс, вызывает ожирение, повышение артериального давления, гипергликемию, триглицеридемию. Возникающие при метаболическом синдроме морфологические изменения характеризуются поражением сосудистого русла. В аорте выявлены признаки ремоделирования меди, инфильтрации липидами интерстициальных клеток меди, гиперплазии жировых клеток, разволокнение эластических волокон и пучков коллагеновых волокон в оболочке аорты. Обнаруженные структурные нарушения могут лежать в основе развития артериального давления при диет-индуцированном метаболическом синдроме.

Литература:

1. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Дзюман А.Н. Носарев А.В., Григорьева А.В., Гусакова С.В. Морфологические изменения в сердце и аорте крыс при диет-индуцированном метаболическом синдроме // Бюллетен Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 2022 634050, г. Томск, Московский тракт, 2 birulina20@yandex.ru <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-13-21>
2. Michos E.D., Khan S.S. Further understanding of ideal cardiovascular health score metrics and cardiovascular disease. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(7):607-617. DOI: 10.1080/14779072.2021.1937127.
3. Rodríguez-Correa E., González-Pérez I., Clavel-Pérez P.I., Contreras-Vargas Y., Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr. Diabetes.* 2020;10(1):24. DOI: 10.1038/s41387-020-0127-4.
4. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
5. Leonardi B.F., Gosmann G., Zimmer A.R. Modeling diet-induced metabolic syndrome in rodents. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020;64(22):2000249. DOI: 10.1002/mnfr.202000249.
6. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Ahmad F., Ima-Nirwana S. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2018;126(4):205-212. DOI: 10.1055/s-0043-119352.
7. Tran V., De Silva T.M., Sobey C.G., Lim K., Drummond G.R., Vinh A. et al. The vascular consequences of metabolic syndrome: rodent models, endothelial dysfunction, and current therapies. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:148. DOI: 10.3389/fphar.2020.00148.
8. Ruan X.H., Ma T., Fan Y. Ablation of TMEM126B protects against heart injury via improving mitochondrial function in high fat diet (HFD)-induced mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;515(4):636-643. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.084.
9. Sahraoui A., Dewachter C., Vegh G., Mc Entee K., Naeije R., Bouguerra S.A. et al. High

- fat diet altered cardiac metabolic gene profile in *Psammomys obesus* gerbils. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):123. DOI: 10.1186/s12944-020-01301-y.
10. Feriani A., Bizzarri M., Tir M., Aldawood N., Alobaid H., Allagui M.S. et al. High-fat diet-induced aggravation of cardiovascular impairment in permethrin-treated Wistar rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 222:112461. DOI: 10.1016/j.ecoenv.
 11. Lepczyński A., Ożgo M., Michałek K., Dratwa-Chałupnik A., Grabowska M., Herosimczyk A. et al. Effects of three-month feeding high fat diets with different fatty acid composition on myocardial proteome in mice. *Nutrients.* 2021;13(2):330. DOI: 10.3390/nu13020330.
 12. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L. et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp. Gerontol.* 2021; 154:111543. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111543.
 13. Таримов К.О., Субботкин М.В., Куланова А.А., Петренко В.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. и др. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(2):208-219. DOI: 10.14341/omet12296.
 14. Martinez-Quinones P., McCarthy C.G., Watts S.W., Klee N.S., Komic A., Calmasini F.B. et al. Hypertension induced morphological and physiological changes in cells of the arterial wall. *Am. J. Hypertens.* 2018;31(10):1067-1078. DOI: 10.1093/ajh/hpy083.
 15. Saklayen MG (2018) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 20(2): 12. <https://doi.org/doi:10.1007/s11906-018-0812-z>