



УДК 616-008.9-021.6-02:616.12/.13]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-13-21>

Морфологические изменения в сердце и аорте крыс при диет-индуцированном метаболическом синдроме

Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Дзюман А.Н., Носарев А.В., Григорьева А.В., Гусакова С.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – выявить ранние морфологические изменения в сердце и аорте крыс при экспериментальном метаболическом синдроме, вызванном высокожировой и высокоуглеводной диетой (ВЖВУД).

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar, которые были распределены на контрольную ($n = 10$) и экспериментальную ($n = 10$) группы. Крысы контрольной группы получали стандартный корм. Крысы экспериментальной группы в течение 12 нед находились на ВЖВУД. У животных определяли массу тела, артериальное давление (АД) и отдельные параметры углеводного и липидного обмена. Выполняли гистологическое исследование тканей сердца и аорты животных.

Результаты. Установлено, что ВЖВУД вызывает у крыс увеличение массы тела, ожирение, повышение АД, гипергликемию, триглицеридемию. При гистологическом исследовании сердца 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 меди, гиперплазия жировых клеток в адвентиции, истончение и разволокнение эластических мембран.

Заключение. Исследование показало, что ВЖВУД является эффективным способом моделирования метаболического синдрома. Обнаруженные структурные изменения в тканях сердца и аорты могут лежать в основе развития кардиомиопатии и артериальной гипертензии при диет-индуцированном метаболическом синдроме.

Ключевые слова: высокожировая и высокоуглеводная диета, метаболический синдром, миокард, аорта, ожирение

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках научного проекта № 21-22-07-03-05 и при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных СибГМУ (протокол № 1 от 07.12.2021).

Для цитирования: 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. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):13–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-13-21>.

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, birulina20@yandex.ru

Morphological changes in the heart and aorta of rats with diet-induced metabolic syndrome

Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Dzyuman A.N., Nosarev A.V., Grigoreva A.V., Gusakova S.V.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify early morphological changes in the heart and aorta of rats with experimental metabolic syndrome induced by a high-fat and high-carbohydrate diet (HFHCD).

Materials and methods. The study was carried out on male Wistar rats. The animals were divided into two groups: a control group ($n = 10$) and an experimental group ($n = 10$). The rats from the control group were fed with a standard laboratory diet. The rats from the experimental group received HFHCD for 12 weeks. Body weight, blood pressure (BP), and individual parameters of carbohydrate and lipid metabolism were assessed in the rats. A histologic examination of the heart and aorta in the animals was performed.

Results. Feeding rats with HFHCD led to an increase in body weight, elevation of BP, obesity, hyperglycemia, and triglyceridemia. The histologic examination of the heart in the rats of the experimental group showed signs of vascular disease, lipomatosis, and focal myocardial degeneration. Lipid accumulation in the cells of the media, hyperplasia of adipocytes in the adventitia, and depletion and fragmentation of the elastic lamina were revealed in the aortic wall of the rats receiving HFHCD.

Conclusion. The study indicated that HFHCD is an effective way to model metabolic syndrome. Structural disorders in the heart and aorta may be the mainstay for the development of cardiomyopathy and arterial hypertension in diet-induced metabolic syndrome.

Keywords: high-fat, high-carbohydrate diet, metabolic syndrome, myocardium, aorta, obesity

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 study was funded by the project No. 21-22-07-03-05 and supported by the Council for Grants of the President of the Russian Federation (CS-3302.2022.1.4).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Commission for Control over Care and Use of Laboratory Animals at Siberian State Medical University (Protocol No. 1 of 07.12.2021).

For citation: Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Dzyuman A.N., Nosarev A.V., Grigoreva A.V., Gusakova S.V. Morphological changes in the heart and aorta of rats with diet-induced metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):13–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-13-21>.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия во всем мире резко возросло число сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По оценкам экспертов, к 2030 г. смертность от ССЗ может достигать 23 млн человек в год [1]. Сравнительно недавние эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь характера питания с увеличением распространенности ССЗ [2, 3]. Исследования показали, что пищевые жиры играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой дисфункции [4]. В настоящее время 49% пациентов с ССЗ имеют избыточную массу тела и ожирение, которые,

в свою очередь, являются основными компонентами метаболического синдрома (МС) наряду с гипергликемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией [5, 6].

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 [7, 8]. Системное воспаление и окислительный стресс, возникающие при МС, приводят к фиброзным изменениям в миокарде и связаны с ухудшением состояния эндотелиальной и гладкомышечной ткани сосудистой

стенки [9]. Кроме того, ожирение и связанная с ним сосудистая дисфункция способствуют ускоренному развитию артериальной гипертензии, что увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности [10].

Экспериментальные диет-индуцированные модели МС являются наиболее доступным способом исследования морфофункциональных особенностей влияния метаболических нарушений на сердечно-сосудистую систему [11, 12]. В последние годы все большее распространение приобретает комбинированная высокожировая и высокоуглеводная диета (ВЖВУД), поскольку она максимально приближена к питанию современного человека и считается корректной для воспроизведения патогенетических факторов и феноменологии МС [13, 14]. Подробное описание гистологических изменений, возникающих в миокарде и сосудах на ранних стадиях МС, может способствовать разработке потенциальных подходов к терапии ССЗ при метаболических нарушениях.

Целью исследования явилось выявление ранних морфологических изменений в сердце и аорте крыс при экспериментальном МС, вызванном ВЖВУД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) 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 линии Wistar (20 животных массой $270,6 \pm 30,1$ г, возраст на начало исследования 6 нед) были случайным образом распределены на контрольную ($n = 10$) и экспериментальную ($n = 10$) группы. Крысы контрольной группы (КГ) получали стандартный корм («Чара», Ассортимент-Агро, Россия; состав: белки 26%, жиры 5%, углеводы 45%). Крысы экспериментальной группы (ЭГ) получали специально разработанную ВЖВУД (состав: белки 16% жиры 22%, углеводы 54%), содержащую стандартный корм с добавлением животного жира (топленое сало, 17%), фруктозы (17%), холестерина (0,25%) и с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы. Продолжительность эксперимента составила 12 нед, после чего животные подверглись эвтаназии в CO_2 -камере.

Для подтверждения развития МС у крыс, содержащихся на ВЖВУД, в конце исследования измеряли массу тела и артериальное давление (АД) (Систола, Нейроботикс, Россия). У животных, подвергшихся эвтаназии, из сердца отбирали цельную кровь, извлекали висцеральную жировую ткань,

сердце, грудную часть нисходящего отдела аорты. Сыворотку крови для биохимических исследований получали путем центрифугирования цельной крови (3 000 об/мин, 10 мин) и хранили при -20 °С для последующего анализа. Содержание глюкозы, триацилглицерола (ТАГ) и холестерина (ХС) в сыворотке крови определяли ферментативными колориметрическими методами (наборы Chronolab, Испания). Концентрацию ТАГ и ХС в аорте (в мг/г ткани) оценивали фотометрически с помощью наборов Chronolab (Испания) после экстракции из навесок ткани липидной фракции смесью хлороформ–метанол. Перед проведением анализа к хлороформной фазе добавляли 20%-й раствор детергента Thesit (Sigma-Aldrich, США) в хлороформе. Хлороформ удаляли потоком азота, эмульгированные липиды растворяли в дистиллированной воде. К полученной водной эмульсии добавляли рабочие реагенты из наборов для определения ТАГ и ХС.

Для оценки структурных изменений извлеченные сердце и фрагмент аорты фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (BioVitrum, Россия) в течение 24 ч, отмывали от фиксатора, затем обезвоживали в растворе на основе изопропанола – IsoPrep (BioVitrum, Россия). Подготовленные объекты исследования заливали в парафиновую среду Histomix (BioVitrum, Россия) и на автоматическом микротоме HM355 S (Thermo Scientific, США) выполняли тонкие (5–6 мкм) срезы. Срезы окрашивали гематоксилином Джилла (BioVitrum, Россия), эозином (BioVitrum, Россия) и орсеином (BioVitrum, Россия) для идентификации эластических компонентов аорты. Для выявления липидов фрагменты аорты замораживали при температуре -80 °С. Затем заливали в криогель и делали срезы толщиной 20 мкм на криотоме HM525 NX (Thermo Scientific, США) при -25 °С, срезы монтировали на стекла с полилизинном и окрашивали суданом III по Герксгеймеру (BioVitrum, Россия). Микропрепараты просматривали на микроскопе AxioScope 40 (Carl Zeiss, Германия), цифровые изображения срезов получали с помощью комплекса AxioVision 4.6. В гистологических препаратах аорты измеряли толщину интимы, меди, адвентиции (в мкм).

Статистический анализ результатов выполняли в программе SPSS Statistics 23. Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), не подчиняющиеся – медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Различия между выборками устанавливали при помощи t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна – Уитни, считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание животных на ВЖВУД в течение 12 нед способствовало увеличению массы тела, систолического и диастолического АД, удельной массы абдоминального жира, включающего мезентериальную, эпидидимальную и забрюшинную жировую клетчатку крыс ЭГ. Высокожировая и высокоуглеводная диета приводила к развитию гипергликемии, увеличению содержания ТАГ в сыворотке крови, также повышению концентрации ТАГ и ХС в стенке аорты (табл. 1).

Таблица 1

Физиологические и биохимические параметры крыс, $M \pm SD$		
Показатель	Группа	
	контрольная, $n = 10$	экспериментальная, $n = 10$
Масса тела, г	415,3 ± 35,6	466,1 ± 32,1 ($p = 0,002$)
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,1 ± 8,4	138,2 ± 8,1 ($p = 0,005$)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,3 ± 8,2	110,4 ± 12,6 ($p = 0,04$)
Удельная масса жировой ткани, г	2,2 ± 0,3	4,8 ± 1,3 ($p = 0,001$)
Глюкоза (сыворотка), ммоль/л	4,1 ± 0,5	5,6 ± 0,7 ($p = 0,002$)
ТАГ (сыворотка), ммоль/л	1,2 ± 0,8	3,2 ± 0,9 ($p = 0,001$)
ХС (сыворотка), ммоль/л	2,2 ± 0,3	2,9 ± 0,4 ($p = 0,055$)
ТАГ (аорта), мг/г	4,2 ± 1,2	6,8 ± 1,4 ($p = 0,001$)
ХС (аорта), мг/г	1,1 ± 0,4	2,6 ± 0,6 ($p = 0,03$)

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – различия по сравнению с контрольной группой.

Стенка сердца крыс КГ имела обычное строение. Кардиомиоциты желудочков имели вытянутую цилиндрическую форму, без патологической извитости, с различимыми продольной и поперечной исчерченностью. Интерстиций был представлен немногочисленными сосудами, которые в правом желудочке представляют собой единичные полнокровные артерии (рис. 1, А). Интерстиций миокарда левого желудочка был лучше выражен за счет более заметного полнокровия капилляров, расширения и запустевания венул наличия оптических пустых щелевидных пространств между кардиомиоцитами среднего и внутреннего слоев миокарда (рис. 1, В).

По сравнению с КГ в микропрепаратах правого желудочка крыс ЭГ обнаруживались локальные скопления жировых клеток в эпикарде правого желудочка (рис. 1, С). В стенке левого желудочка присутствовали очаги фрагментированных кардиомиоцитов, кардиомиоцитов с интенсивно окрашенной цитоплазмой и утратой продольной и поперечной исчер-

ченности (контрактуры). Обнаруживались участки миокарда, в котором кардиомиоциты располагались неупорядоченно (myocardial disarray) (рис. 1, D). Сохранялись вышеописанные в КГ изменения в сосудах, но они были более выраженными, а именно: перенаполнение 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 сепарация компонентов крови и заполнение просвета таких вен плазмой (рис. 1, D).

Стенка аорты крыс КГ имела нормальную архитектуру всех трех оболочек (рис. 2, А). Структура стенки аорты в ЭГ сохранялась, но появлялись скопления жировых клеток в адвентиции. Также в цитоплазме многих интерстициальных клеток (фибробласты, гладкомышечные клетки) визуализировались множественные, неправильно округлой формы мелкие оптически пустые включения, и интерстициальные клетки приобретали вид ксантомных (рис. 2, В). Расположение клеток типа ксантомных варьировало по глубине стенки: почти всегда они локализовались в медиі ближе к адвентиции, реже – в средней и наружной частях медиі. Морфометрическое исследование выявило увеличение толщины средней и наружной оболочки стенки аорты (табл. 2).

Таблица 2

Толщина оболочек стенки аорты, мкм, $Me (Q_1; Q_3)$			
Группа	Интима	Медиа	Адвентиция
Контрольная, $n = 10$	5,2 (4,6; 6,9)	63,4 (60,7; 0,4)	10,5 (9,5; 13,1)
Экспериментальная, $n = 10$	6,1 (5,1; 7,3)	71,6 (67,1; 78,5) ($p = 0,01$)	14,8 (13,3; 16,5) ($p = 0,001$)

В замороженных срезах аорты крыс КГ, окрашенных суданом III по Герксгеймеру, суданофильные компоненты оранжевого цвета выявлялись исключительно в липоцитах адвентициальной оболочки исследуемого сосуда (рис. 3, А) и были немногочисленными. Жировые клетки в адвентиции аорты в ЭГ были нагружены суданофильными включениями, которые также в небольшом количестве определялись в клетках наружной части медиі (рис. 3, В).

Стенка аорты крыс КГ при окраске орсеином, выявляющем эластические компоненты – мембраны и волокна, как и при стандартной окраске, имела обычное строение (рис. 4, А). Признаки эластолиза – уменьшение окрашиваемости, истончение, очаговое разволокнение эластических окончательных мембран – наблюдались в ЭГ. Также увеличивалась извитость эластических компонентов медиі, нарушалось их взаимное параллельное расположение (рис. 4, В).

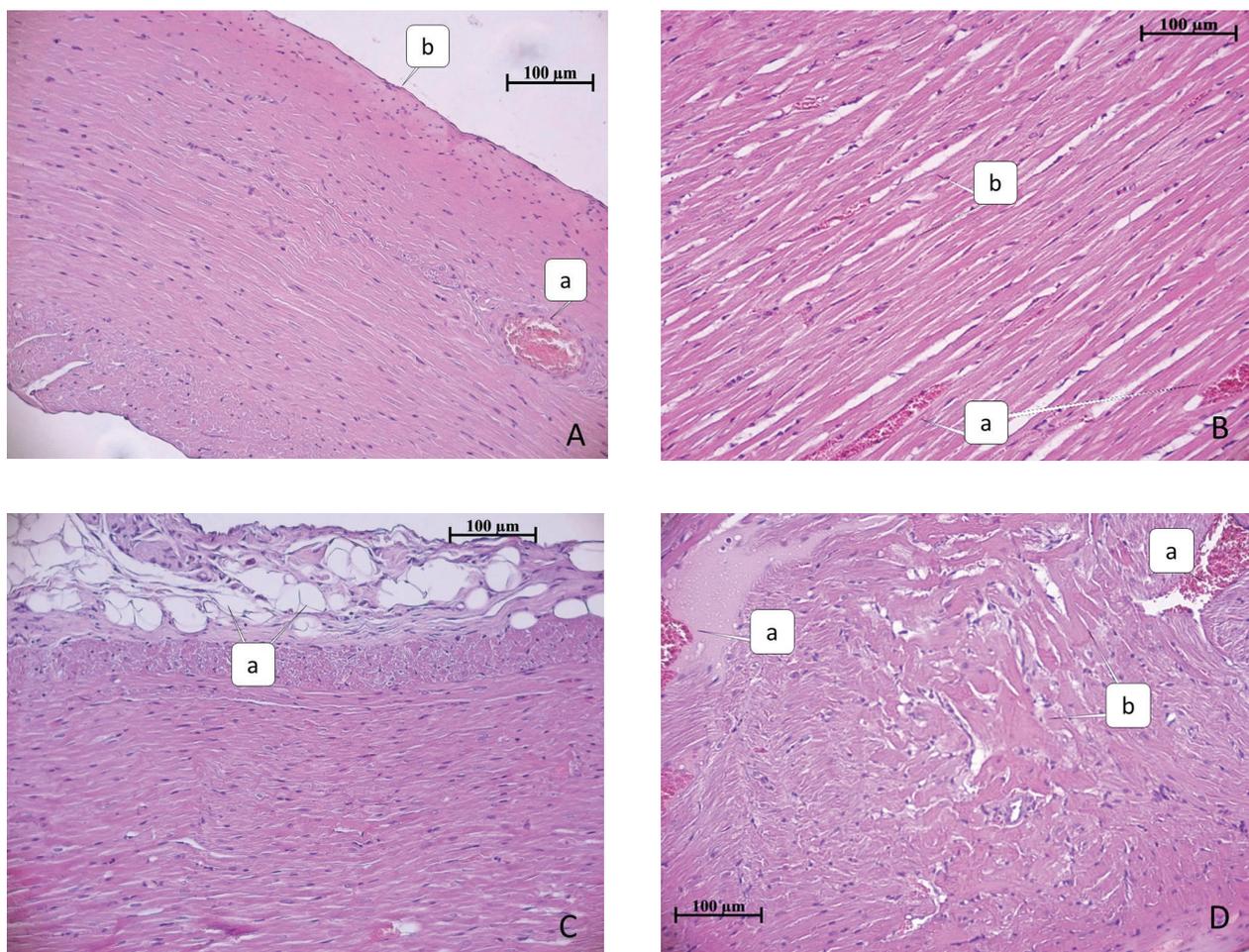


Рис. 1. Влияние ВЖВУД на морфологическую структуру миокарда крысы. *A* – фрагмент стенки правого желудочка крысы КГ: полнокровные артерии (*a*), отсутствие липоматоза эпикарда (*b*). *B* – фрагмент стенки левого желудочка крысы КГ: полнокровные капилляры (*a*), отек интерстиция (*b*). *C* – фрагмент стенки правого желудочка крысы ЭГ: липоматоз эпикарда (*a*). *D* – фрагмент стенки левого желудочка крысы ЭГ: полнокровие и плазмостаз в сосудах (*a*), myocardial disarray и контрактуры кардиомиоцитов (*b*) $\times 200$. Здесь и на рис. 2 окраска гематоксилином и эозином

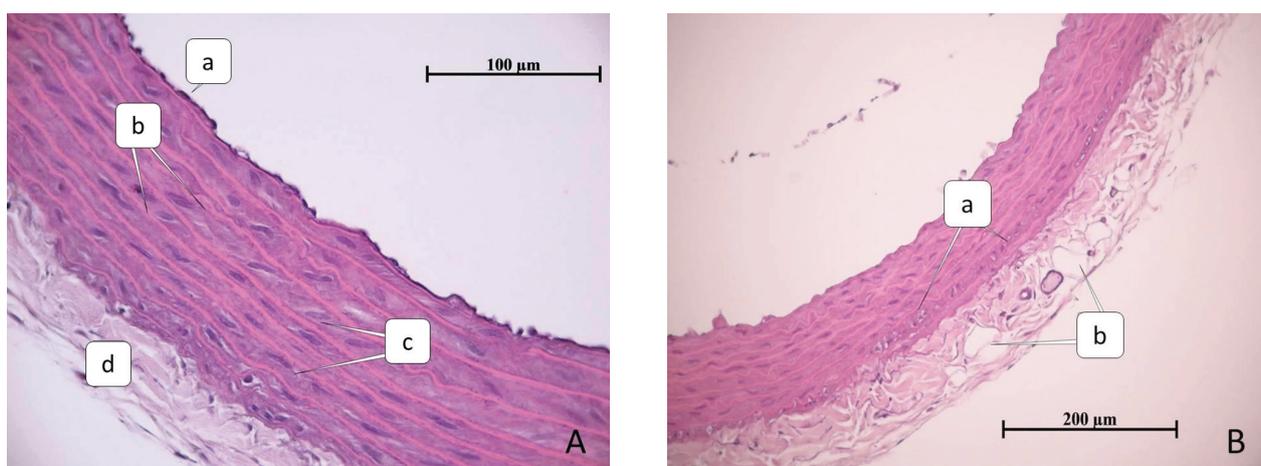


Рис. 2. Влияние ВЖВУД на морфологическую структуру стенки аорты крысы. *A* – поперечный срез аорты крысы КГ: эндотелий (*a*), эластические окончатые мембраны (*b*), интерстициальные клетки (*c*), адвентиция (*d*) имеют обычный вид. $\times 200$. *B* – поперечный срез аорты крысы ЭГ. Интерстициальные клетки типа ксантомных в медиа (*a*), жировые клетки в адвентиции (*b*). $\times 100$

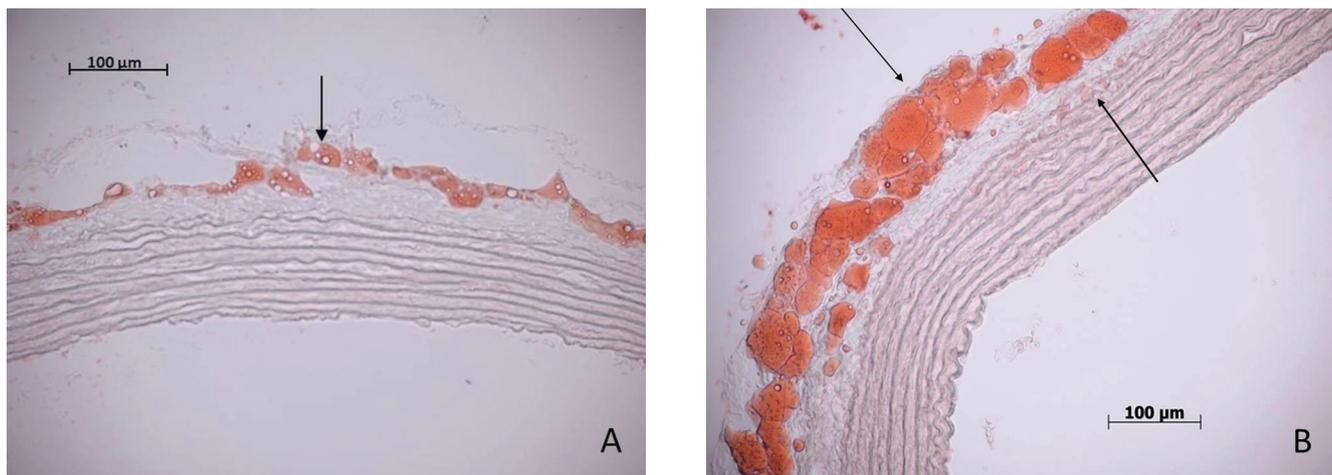


Рис. 3. Накопление липидов в стенке аорты крыс на фоне ВЖВУД. *A* – поперечный срез аорты крысы КГ. Локализация суданофильных компонентов (липидов) в жировых клетках адвентиции (черная стрелка). *B* – поперечный срез аорты крысы ЭГ. Накопление суданофильных компонентов (липидов) в жировых клетках адвентиции и клетках меди (черная стрелка). *A, B* – окраска суданом III по Герксгеймеру. $\times 200$

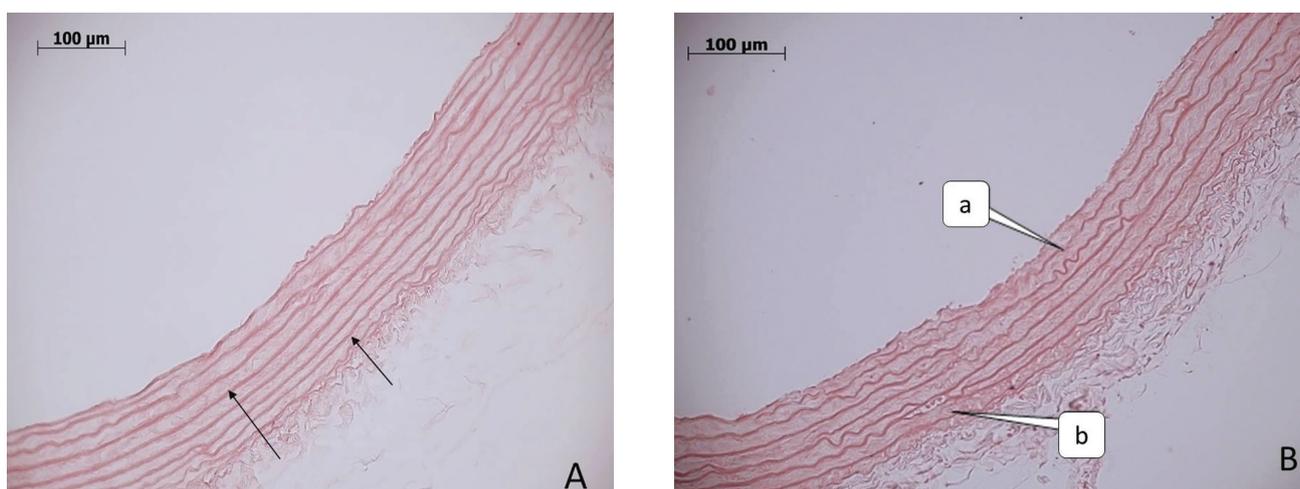


Рис. 4. Изменение эластической пластинки в стенке аорты крыс на фоне ВЖВУД. *A* – поперечный срез аорты крысы КГ. Эластические окончатые мембраны (черная стрелка) нормального строения. *B* – поперечный срез аорты крысы ЭГ. Увеличение извитости (*a*), нарушение параллельности эластических окончатых мембран (*b*). *A, B* – окраска орсеином. $\times 200$

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные модели животных представляют собой один из наиболее ценных и доступных инструментов для понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе МС. Одним из способов моделирования МС является использование специально разработанных диет [3, 11]. Отмечается, что диеты, включающие компоненты как с высоким содержанием жиров, так и с высоким содержанием углеводов, являются наиболее клинически репрезентативными, чем только однокомпонентные рационы [12, 15].

В настоящем исследовании МС у крыс индуцировали при помощи ВЖВУД. Содержание животных

на данной диете в течение 12 нед приводило к приросту массы тела животных, ожирению, повышению АД, развитию гипергликемии, повышению концентрации ТАГ в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что кормление крыс высокожировым и высокоуглеводным рационом способствует формированию МС [4, 13].

Нарушения углеводного и липидного обмена, возникающие при МС, в комплексе с хроническим воспалением и окислительным стрессом приводят к развитию патоморфологических изменений в сердечно-сосудистой системе [16, 17]. Известно, что нарушения регуляции энергетического гомеостаза в сердце при МС связано с различными адаптация-

ми и изменениями в структуре и функции миокарда, происходящими по мере аномального накопления липидов и гиперплазии жировой ткани [18]. Экспериментальные исследования на крысах, получавших диету с высоким содержанием жиров и (или) углеводов, также показали, что окислительный стресс является потенциальным механизмом кардиотоксичности, вызванной ожирением [8, 19]. Отмечается, что в сердечной мышце животных, получавших подобный рацион, морфологически определяются отсутствие и (или) дезорганизация миофиламентов, расширение везикул саркоплазматического ретикулума, уменьшение диаметра миофибрилл, внутриклеточная вакуолизация, наличие липидных включений, гипертрофия и признаки фиброзных изменений [10, 14, 20], причем последние наиболее выражены при повышенном содержании в пище насыщенных жирных кислот.

В то же время отмечено, что сосудистая эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при МС [16], индуцированном ВЖВУД, провоцирует стаз форменных элементов и расширение просветов сосудов в толще миокарда. Полученные нами результаты, а именно очаговые повреждения кардиомиоцитов в левом желудочке в виде контрактур и фрагментации, липоматоз в эпикарде, нарушения микроциркуляции (гиперемия) в сердцах крыс экспериментальной группы в целом согласуются с уже известными данными. 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 ВЖВУД, что также характерно для экспериментального МС [9, 21, 22]. Подобные морфологические изменения аорты проявляются и изменением ее механических свойств, в том числе снижением эластичности и увеличением жесткости ее стенки [23]. 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. В то же время накопление ТАГ в аорте может рассматриваться как дополнительный прогностический критерий жесткости сосудистой стенки [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что ВЖВУД является эффективным способом моделирования МС у крыс, вызывает ожирение, повышение АД, гипергликемию, триглицеридемию. Возникающие при МС морфологические изменения в стенке сердца характеризуются поражением сосудистого русла, липоматозом, очаговой дистрофией миокарда. В аорте выявлены признаки ремоделирования меди, инфильтрации липидами интерстициальных клеток меди, гиперплазии жировых клеток, разволокнение эластических мембран. Обнаруженные структурные нарушения могут лежать в основе развития кардиомиопатии и АГ при диет-индуцированном МС. Полученная экспериментальная модель может быть использована в изучении механизмов развития метаболических и гемодинамических нарушений при МС, а также для тестирования потенциальных кардиопротекторных и ангиопротекторных фармакологических агентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. Rider O.J., Lewis A.J., Neubauer S. Structural and metabolic effects of obesity on the myocardium and the aorta. *Obesity Facts.* 2014;7(5):329–338. DOI: 10.1159/000368429.
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. Poudyal H., Panchal S.K., Ward L.C., Waanders J., Brown L. Chronic high-carbohydrate, high-fat feeding in rats induces reversible metabolic, cardiovascular, and liver changes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;302(12):E1472–E1482. DOI: 10.1152/ajpendo.00102.2012.
5. Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T. et al. Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition.* 2014;30(1):1–9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.013.
6. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
7. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический*

- журнал. 2012;(4):93–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4-93-99.
8. Jiménez-González S., Marín-Royo G., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Romero-Miranda A., Luaces M. et al. The cross-talk between cardiac lipotoxicity and mitochondrial oxidative stress in the cardiac alterations in diet-induced obesity in rats. *Cells*. 2020;9(2):451. DOI: 10.3390/cells9020451.
 9. Saraf R., Huang T., Mahmood F., Owais K., Bardia A., Khabbaz K.R. et al. Early cellular changes in the ascending aorta and myocardium in a swine model of metabolic syndrome. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146481. DOI: 10.1371/journal.pone.0146481.
 10. Leopoldo A.S., Sugizaki M.M., Lima-Leopoldo A.P., do Nascimento A.F., Luvizotto R., de Campos D.H. et al. Cardiac remodeling in a rat model of diet-induced obesity. *Can. J. Cardiol*. 2010;26(8):423–429. DOI: 10.1016/s0828-282x(10)70440-2.
 11. 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.
 12. Panchal S.K., Brown L. Rodent Models for Metabolic Syndrome Research. *J. Biomed. Biotechnol*. 2011;2011:351982. DOI: 10.1155/2011/351982.
 13. 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.
 14. Okatan E.N., Kizil S., Gokturk H., Can B., Turan B. High-carbohydrate diet-induced myocardial remodelling in rats. *Curr. Res. Cardiol*. 2015;2(1):5–10. DOI: 10.4172/2368-0512.1000020.
 15. Artinano A.A., Castro M.M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr*. 2009;102(9):1246–1253. DOI: 10.1017/S0007114509990729.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.2021.112461.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Wang X., Ye P., Cao R., Yang X., Xiao W., Zhang Y. et al. Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a community-based 4.8-year prospective study. *Lipids Health Dis*. 2016;15:97. DOI: 10.1186/s12944-016-0266-8.

Вклад авторов

Бирулина Ю.Г., Иванов В.В. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Дзюман А.Н., Быков В.В. – выполнение гистологического исследования, анализ и интерпретация данных. Носарев А.В., Гусакова С.В. – утверждение рукописи. Буйко В.В., Григорьева А.В. – моделирование метаболического синдрома, биохимические исследования.

Информация об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна – канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, birulina20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, руководитель центра доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Буйко Евгений Евгеньевич – лаборант, центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Быков Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, ассистент, кафедра фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vladimir.b.1989@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5145-2184>

Дзюман Анна Николаевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, dzyman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-0987>

Носарев Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, avnosarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

Григорьева Анна Валерьевна – ассистент, кафедра биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск, anna-grigoreva-87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1962-9584>

Гусакова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, gusacova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>

(✉) **Бирулина Юлия Георгиевна**, birulina20@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.01.2022;
одобрена после рецензирования 21.02.2022;
принята к публикации 17.03.2022