

УДК 613.2.038-02:617.735]-092.4:599.233.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-98-104>

Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на сетчатку молодых и старых крыс

Логвинов С.В.¹, Мустафина Л.Р.¹, Курбатов Б.К.², Нарыжная Н.В.², Варакута Е.Ю.¹, Потапов А.В.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить в эксперименте влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на сетчатку в молодом и старческом возрасте.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс линии Вистар в возрасте 60 и 450 сут в начале эксперимента. Животных распределяли на четыре группы: 1-я ($n = 14$) – интактные крысы в возрасте 150 сут на момент окончания исследования; 2-я ($n = 14$) – 150-суточные крысы на момент окончания 90 сут высокоуглеводной высокожировой диеты (ВУВЖД); 3-я ($n = 14$) – интактные крысы 540-суточного возраста на момент окончания исследования; 4-я ($n = 14$) – 540-суточные крысы после окончания 90 сут ВУВЖД. В работе использовали иммуноферментный и гистологический методы исследования.

Результаты. ВУВЖД приводила к повышению концентрации глюкозы у животных обеих возрастных групп, а у старых животных вызывала выраженное увеличение содержания инсулина, TGF β и фибронектина в сыворотке крови, неоваскуляризацию наружных слоев сетчатки, кароипикноз и массовую гибель нейросенсорных клеток, влекущую за собой разрушение слоя палочек и колбочек, резкое истончение наружного ядерного и наружного сетчатого слоев. У молодых крыс, содержащихся на ВУВЖД, не было отмечено выраженных гистологических нарушений сетчатки.

Заключение. ВУВЖД усиливает возрастные изменения сетчатки у старых (450-суточных) крыс.

Ключевые слова: ретинопатия, возрастные изменения сетчатки, высокоуглеводная высокожировая диета

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

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

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

Для цитирования: Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Курбатов Б.К., Нарыжная Н.В., Варакута Е.Ю., Потапов А.В. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на сетчатку молодых и старых крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-98-104>.

Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on the retina of young and old rats

Logvinov S.V.¹, Mustafina L.R.¹, Kurbatov B.K.², Naryzhnaya N.V.², Varakuta E.Yu.¹, Potapov A.V.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of a high-fat, high-carbohydrate diet on retinal morphology of young and old rats in the experiment.

Materials and methods. The study was carried out on male Wistar rats aged 60 and 450 days at the beginning of the experiment. The animals were divided into 4 groups: group 1 ($n = 14$) included intact rats aged 150 days at the end of the experiment; group 2 ($n = 14$) encompassed rats (60 days old) fed with a high-fat, high-carbohydrate diet (HFHCD) for 90 days; group 3 ($n = 14$) included intact rats (450 days old) receiving a standard diet for 90 days; group 4 ($n = 14$) included rats (450 days old) fed with HFHCD for 90 days. Immunoassay and histology were used in the work.

Results. HFHCD resulted in an increase in glucose concentration in animals of both age groups. In old animals, it caused a pronounced increase in the content of insulin, TGF β , and fibronectin in the blood serum, neovascularization of outer retinal layers, as well as karyopyknosis and death of neurosensory cells, leading to destruction of photoreceptors and drastic thinning of the outer nuclear and outer plexiform layers. In young rats fed with HFHCD, no pronounced histologic disorders of the retina were noted.

Conclusion. HFHCD enhances age-related retinal changes in old (450-day-old) rats.

Keywords: retinopathy, age-related changes in the retina, high-fat, high-carbohydrate diet

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

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

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

For citation: Logvinov S.V., Mustafina L.R., Kurbatov B.K., Naryzhnaya N.V., Varakuta E.Yu., Potapov A.V. Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on the retina of young and old rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-98-104>.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастные изменения сетчатки, в частности дегенерация желтого пятна, вызывают потерю зрения у миллионов людей во всем мире. В то же время чрезмерное потребление калорийной пищи, особенно в развитых странах, приводит к диабетической ретинопатии, которая является основной причиной слепоты у взрослых людей трудоспособного возраста [1, 2]. Механизмы развития старческой и диабетической

ретинопатии имеют некоторые общие черты [3]. Многочисленные исследования посвящены старению сетчатки [4–6], так же как и патологии сетчатки при метаболическом синдроме, диабете 2-го типа [7–9], в том числе на моделях с использованием жировых и углеводных диет [3, 10, 11]. Однако влияние высококалорийных диет на развитие возрастных нарушений сетчатки, структурные основы ретинопатии, вызванной высокоуглеводной высокожировой диетой (ВУВЖД) в различных возрастных группах,

еще далеки от исчерпывающего понимания. Знания о взаимодействии этих патогенетических факторов – старения и ВУВЖД – крайне необходимы для разработки профилактики и лечения возрастных и диабетических ретинопатий.

Целью нашей работы было экспериментальное изучение влияния ВУВЖД на сетчатку в молодом и старческом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар в возрасте 60 и 450 сут. Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Экспериментальные группы формировали следующим образом: 1-я ($n = 14$) – интактные 150-суточные крысы, содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут (с 60-суточного возраста); 2-я ($n = 14$) – 150-суточные крысы, содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут (с 60-суточного возраста); 3-я ($n = 14$) – интактные 540-суточные крысы, содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут (с 450-суточного возраста); 4-я ($n = 14$) – 540-суточные крысы, содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут (с 450-суточного возраста).

ВУВЖД включала 16% белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам 1-й и 3-й групп (интактным животным) давали стандартный корм для грызунов (белки 24%, жиры 6%, углеводы 44%) и чистую воду *ad libitum*. Из эксперимента животных выводили путем декапитации с предварительной анестезией хлоралозой (100 мг/кг внутривенно).

Перед декапитацией забирали образцы крови, которые центрифугировали (15 мин 3 000 об/мин), образцы сыворотки хранили в морозильной камере при -70°C . Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов В-8054 (компания «Вектор-Бест», Россия). Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрацию инсулина (ab100578, Abcam), фибронектина (ab108850, Abcam), трансформирующего фактора роста бета (tissue growth factor beta, TGF β) (ab119558, Abcam). Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали как соотношение $\text{инсулин} \cdot \text{глюкоза} / 22,5$. Для гистологического исследования глазные яблоки фикси-

ровали в 10%-м растворе забуференного формалина (ООО «БиоВитрум», Россия) и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы задней стенки глаз окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «БиоВитрум», Россия).

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе AxioStar plus (Carl Zeiss, Германия) при увеличении в 400 и 1000 раз. В 10 случайных полях зрения срезов каждой сетчатки подсчитывали пикноморфные ядра (%) в наружном ядерном слое (НЯС), внутреннем ядерном слое (ВЯС) и ганглиозном слое, в НЯС и ВЯС высчитывали количество рядов ядер.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные, соответствовавшие нормальному распределению, представляли в виде среднего и стандартной ошибки $M \pm SEM$; при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Проверку на гомогенность дисперсий проводили с использованием критерия Левене. При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали two-way ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони для нормально распределенных признаков. Непараметрический критерий Краскела – Уоллиса был применен для сравнения выборок, распределение которых отличалось от нормального. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание на ВУВЖД приводило к повышению концентрации глюкозы в сыворотке крови у крыс обеих возрастных групп (табл. 1), а также интегрального индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Однако лишь у старых животных ВУВЖД оказала влияние на содержание инсулина, что привело к более выраженному увеличению НОМА-IR, чем у молодых крыс (см. табл. 1). Назначение ВУВЖД способствовало повышению уровня TGF β и фибронектина у животных в группе 4.

Гистологическое исследование показало, что сетчатки крыс групп 1 и 2 имели нормальную архитектуру слоев (рис. 1, а), однако в НЯС было выявлено небольшое количество пикноморфных ядер, характеризующихся диффузным гиперхромным прокрашиванием и сморщиванием (см. рис. 1, б).

Таблица 1

Концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс различного возраста при содержании на ВУВЖД, $M \pm SEM$				
Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Глюкоза, мМ/л	$5,4 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,2^1$	$6,0 \pm 0,1$	$7,7 \pm 0,2^{1,3}$
Инсулин, пМ/л	$12,2 \pm 0,8$	$18,35 \pm 2,57$	$19,99 \pm 2,3$	$34,7 \pm 8,6^1$
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	$2,94 \pm 0,28$	$5,97 \pm 0,85^1$	$5,36 \pm 0,61^1$	$12,05 \pm 3,29^{1,2,3}$
Фибронектин, мг/дл	$21,23 \pm 1,55$	$27,58 \pm 1,78$	$29,89 \pm 2,38$	$43,00 \pm 3,12^{1,2,3}$
Трансформирующий фактор роста β , нг/мл	$14,0 \pm 3,0$	$19,1 \pm 2,6$	$35,3 \pm 5,2^1$	$31,9 \pm 4,1^1$

Примечание. Значимость различий по сравнению с: ¹ 1-й группой; ² 2-й группой; ³ 3-й группой; ⁴ 4-й группой; two-way ANOVA, с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони.

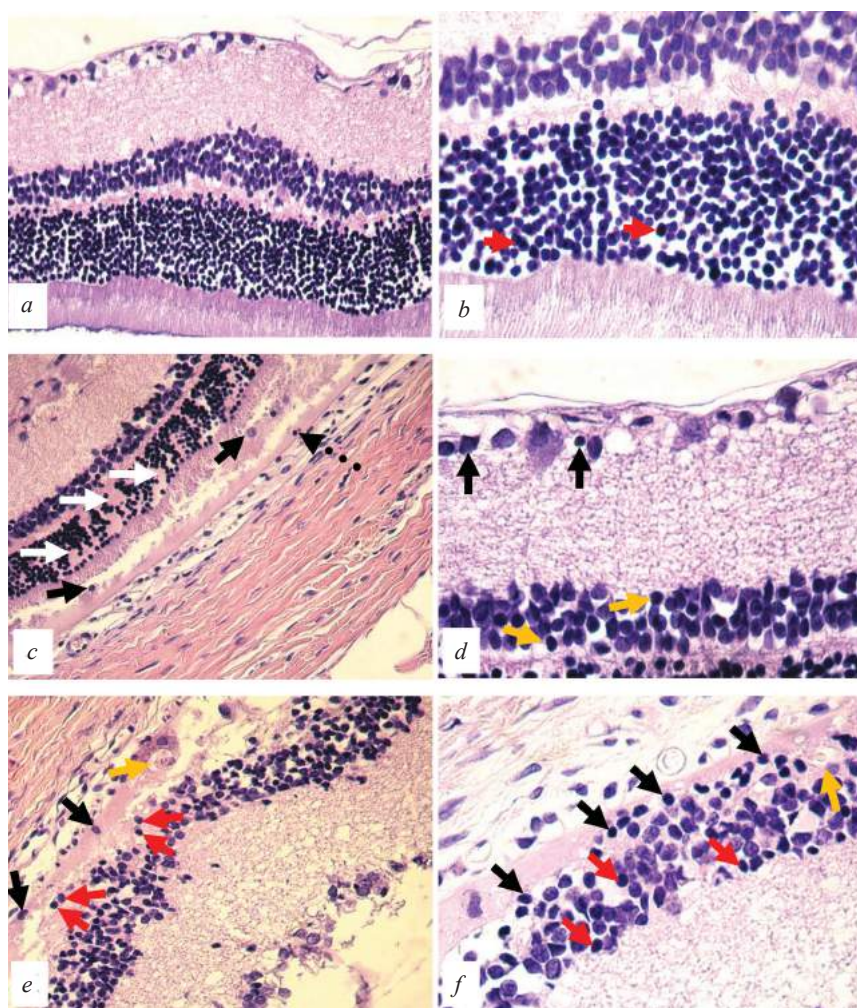


Рисунок. Гистологические изменения сетчатки крыс, связанные с возрастом и ВУВЖД: *a* – обычная архитектура слоев сетчатки, группа 2; *b* – единичные пикноморфные ядра палочек и колбочек (указаны стрелками) в НЯС, группа 2; *c* – разрежение ядер в НЯС и замещение их отростками радиальной глии (белые стрелки), наличие ядер в субретинальном пространстве (черные стрелки), пикноморфное ядро в пигментном слое (пунктирная стрелка), группа 3; *d* – пикноморфные клетки в ВЯС (желтые стрелки) и ганглиозном слое (черные стрелки), группа 3; *e* – кровеносный сосуд в пигментном эпителии (желтая стрелка), пикноз ядер пигментцитов (черные стрелки), единичные пикноморфные ядра на месте НЯС (черные стрелки) и в ганглиозном слое (красные стрелки), группа 4; *f* – ядра палочковых и колбочковых нейронов (черные стрелки), располагающиеся в один неполный ряд, вплотную к пигментному слою, кровеносный капилляр в субретинальном пространстве (желтая стрелка), пикноморфные клетки в ВЯС (красные стрелки), группа 4. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$ (*a, c, e*); $\times 1\,000$ (*b, d, e*)

В сетчатках крыс группы 3 ядра в НЯС были разрежены, в местах с отсутствием ядер – замещены отростками радиальных глиоцитов. Некоторые из наружных и внутренних сегментов палочек и колбочек были фрагментированы. В субретинальном пространстве обнаруживались фрагменты наружных отростков палочковых и колбочковых нейронов, а также мелкие пикноморфные ядра, возможно, сместившиеся сюда из НЯС. Единичные более крупные ядра в субретинальном пространстве принадлежали

макрофагам. В пигментном слое выявлялся карипикноз (см. рис. 1, *c*).

Пикноморфные клетки были обнаружены не только в НЯС, но и во ВЯС и слое ганглиозных клеток (см. рис. 1, *d*). Наиболее выраженными были изменения сетчаток крыс группы 4. Так, НЯС был почти полностью разрушен и содержал немногочисленные ядра, располагавшиеся в один неполный ряд. Большинство из этих ядер были пикноморфны и на некоторых участках вплотную приближены к пиг-

ментному слою, поскольку слой палочек и колбочек отсутствовал по причине его полного разрушения. Пигментный слой был неравномерно изменен, часто имел пикнотичные ядра, на некоторых участках был сильно истончен и подвержен деструкции. Среди пигментцитов обнаруживались гемокапилляры, содержавшие клетки крови в просвете, также гемокапилляры выявлялись в НЯС, что свидетельствует о процессах неоваскулогенеза. В тех участках, где пигментный слой и слой палочек и колбочек были разрушены, ядра палочковых и колбочковых нейронов прилегали непосредственно к мембране Бруха. В этих местах хориокапилляры были немногочисленны и сужены. ВЯС и ганглиозный слой содержали пикноморфные клетки (см. рис. 1, *e, f*). Количественная оценка не выявила значимых различий между группами 1 и 2 у 150-суточных животных, однако содержание пикноморфных ядер НЯС в группе 2 имеет отчетливую тенденцию к увеличению по сравнению с таковым в группе 1 (см. табл. 1).

У крыс 3-й группы значимо возросло количество пикноморфных клеток в НЯС, ВЯС и ганглиозном слое по сравнению с аналогичными показателями в группах 1 и 2, причем наиболее выраженным было увеличение доли пикноморфных ядер палочковых и колбочковых нейронов. Значимым было уменьшение количества рядов ядер НЯС в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2. Количество рядов ядер в ВЯС не различалось во всех четырех группах животных. В группе 4 количественные изменения были сходны по направленности с таковыми в группе 3, но существенно более выражены. Обращало на себя внимание резкое уменьшение количества слоев ядер в НЯС, а также рост доли пикноморфных ядер среди оставшихся, что свидетельствует о массовой гибели палочек и колбочек. Количество пикноморфных клеток в ВЯС и ганглиозном слое значимо возросло в группе 4 по сравнению с показателями в группе 3, но в существенно меньшей степени, чем доля пикноморфных ядер в НЯС.

Таблица 2

Количественные гистологические изменения сетчатки белых крыс, связанные с возрастом и использованием ВУВЖД, $Me (Q_1; Q_3)$				
Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Пикноморфные ядра НЯС, %	0,25 (0,20; 0,40)	0,80 (0,70; 0,90)	15,05 ¹ (13,65; 16,65)	88,30 ^{1,2} (72,80; 92,40)
Количество рядов ядер НЯС	10,65 (9,70; 11,90)	10,20 (9,30; 10,40)	5,90 ¹ (4,85; 7,85)	1,40 ^{1,2} (1,10; 4,90)
Пикноморфные ядра ВЯС, %	0,15 (0,10; 0,20)	0,10 (0,10; 0,20)	1,95 (1,65; 2,80)	8,10 ^{1,2} (7,00; 9,30)
Количество рядов ядер ВЯС	4,65 (4,20; 4,90)	4,70 (4,60; 5,40)	4,20 (4,05; 4,90)	4,30 (3,70; 5,20)
Пикноморфные ганглиозные нейроны	0,50 (0,25; 0,50)	0,75 (0,25; 1,00)	3,00 ¹ (1,50; 4,00)	9,50 ^{1,2} (9,00; 11,50)

Примечание. Значимость различий по сравнению с: ¹ 1-й группой; ² 2-й группой; ³ 3-й группой; ⁴ 4-й группой; критерий Краскела – Уоллиса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшую роль в тканевых механизмах ретинопатии у старых крыс на ВУВЖД, на наш взгляд, играли выявленные процессы неоваскулогенеза. Как было показано, кровеносные сосуды с клетками крови в просвете появлялись в необычных местах – среди пигментных клеток, в слое наружных и внутренних сегментов, в НЯС. Как известно, прорастание гемокапилляров в указанные слои, где в норме их нет, приводит к окислительному стрессу и, как следствие, гибели пигментцитов, палочковых и колбочковых нейронов, например, при комбинированном воздействии ионизирующей радиации и яркого света [12]. При световом воздействии новые сосуды вторгались в слой наружных и внутренних сегментов, что было обусловлено экспрессией VEGF и влекло дегенеративные нарушения сетчатки [13].

В работе С. Тома и соавт. подчеркивается связь окислительного стресса и неоваскуляризации с изме-

нениями хориоидального кровотока, дегенерацией пигментного слоя, палочковых и колбочковых нейронов при возрастной ретинопатии [14]. Патологический ангиогенез сетчатки связывают с экспрессией фактора роста эндотелия VEGF при диабетической ретинопатии [15]. Проведенные группой авторов исследования [16] показали, что использованная в нашей работе ВУВЖД вызывает биохимические нарушения, характерные для метаболического синдрома.

В настоящее время патогенез диабетической ретинопатии охарактеризован в контексте передачи сигналов глюкозы, инсулина, VEGF и других ростовых факторов, среди которых TGF β придает важное значение [17]. На ранней стадии диабетической ретинопатии TGF β играет защитную роль для сосудов сетчатки, а на поздних стадиях способствует прогрессированию сосудистых нарушений, в том числе пролиферативных [18]. Известно, что TGF β контролирует пролиферацию эндотелиальных клеток, адгезию, отложение внеклеточного матрикса и

имеет ключевое значение в развитии диабетической ретинопатии [19, 20]. В нашем исследовании повышение концентрации TGF β было выявлено у старых крыс, что сопровождалось пролиферативными изменениями в сетчатке в виде неоваскулогенеза при использовании ВУВЖД. Это происходило на фоне повышения содержания глюкозы, инсулина в крови и роста индекса инсулинорезистентности. У старых крыс на ВУВЖД также возрастало содержание фибронектина в плазме крови. Известно, что активацию фибронектина в эндотелиоцитах и перицитах сетчатки вызывает TGF β . Это приводит к утолщению базальных мембран капилляров и нарушению проницаемости гематоретинального барьера при диабетической ретинопатии [21, 22]. Следовательно, динамика ростовых факторов, изученных в настоящей работе и вовлеченных в патогенез ретинопатии, соответствовала процессам неоваскулогенеза и другим сосудистым нарушениям, играющим ключевую роль в возрастных и связанных с ВУВЖД структурных нарушениях сетчатки. Исходя из этого, следует подчеркнуть важное клиническое значение определения указанных биохимических показателей в диагностике и лечении старческих и диабетических ретинопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что ВУВЖД усиливает возрастные изменения сетчатки у старых крыс. Старение и ВУВЖД проявляют синергизм в поражении палочковых и колбочковых нейронов, вызывая их кариопикноз и массовую гибель, влекущую разрушение слоя наружных и внутренних сегментов, резкое истончение НЯС до 1–2 рядов ядер, истончение наружного сетчатого слоя. Поражение палочек и колбочек сетчатки сопровождаются очаговыми деструктивными изменениями пигментцитов, уменьшением содержания хориокапилляров в очагах деструкции. ВУВЖД вызывает увеличение содержания TGF β и фибронектина в сыворотке крови, неоваскуляризацию в наружных слоях сетчатки, что, по нашему мнению, играет ключевую роль в механизмах их деструкции. Внутренние слои сетчатки страдали в меньшей степени, чем слои, образованные палочковыми и колбочковыми нейронами, а также пигментными клетками у старых крыс на ВУВЖД. У молодых крыс ВУВЖД не вызывала выраженных гистологических нарушений сетчатки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dai W., Dierschke S.K., Toro A.L., Dennis M.D. Consumption of a high fat diet promotes protein O-GlcNAcylation in mouse retina via NR4A1-dependent GFAT2 expression. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018;1864(12):3568–3576. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.006.
2. Hammoum I., Mbarek S., Dellaa A., Dubus E., Baccouche B., Azaiz R. et al. Study of retinal alterations in a high fat diet-induced type ii diabetes rodent: Meriones shawi. *Acta Histochem.* 2017;119(1):1–9. DOI: 10.1016/j.acthis.2016.05.005.
3. Vidal E., Lalarme E., Maire M.-A., Febvret V., Grégoire S., Gambert S. et al. Early impairments in the retina of rats fed with high fructose/high fat diet are associated with glucose metabolism deregulation but not dyslipidaemia. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5997. DOI: 10.1038/s41598-019-42528-9.
4. Lee K.S., Lin S., Copland D.A., Dick A.D., Liu J. Cellular senescence in the aging retina and developments of senotherapies for age-related macular degeneration. *J. Neuroinflammation.* 2021;18(1):32. DOI: 10.1186/s12974-021-02088-0.
5. Nag T.C., Wadhwa S. Ultrastructure of the human retina in aging and various pathological states. *Micron.* 2012;43(7):759–781. DOI: 10.1016/j.micron.2012.01.011.
6. Kovács-Valasek A., Etelka Pöstyéni E., Dénes V., Mester A., Sétáló G.Jr., Gábel R. Age-related alterations of proteins in albino Wistar rat retina. *Cells Tissues Organs.* 2021;210(2): 135–150. DOI: 10.1159/000515447.
7. Karaca C., Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(3):1360–1367. DOI: 10.1167/iovs.17-23376.
8. Godisela K.K., Reddy S.S., Kumar C.U., Saravanan N., Reddy P.Y., Jablonski M.M. et al. Impact of obesity with impaired glucose tolerance on retinal degeneration in a rat model of metabolic syndrome. *Mol. Vis.* 2017;23:263–274.
9. Yau P.L., Kim M., Tirsi A., Convit A. Retinal vessel alterations and cerebral white matter microstructural damage in obese adolescents with metabolic syndrome. *JAMA Pediatr.* 2014;168(12):e142815. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2815.
10. Thierry M., Pasquis B., Buteau B., Fourgeux C., Dembele D., Leclere L. et al. Early adaptive response of the retina to a pro-diabetogenic diet: Impairment of cone response and gene expression changes in high-fructose fed rats. *Exp. Eye Res.* 2015;135:37–46. DOI: 10.1016/j.exer.2015.04.012.
11. Paz M.C., Barcelona P.F., Subirada P.V., Ridano M.E., Chiabrando G.A., Castro C. et al. Metabolic syndrome triggered by fructose diet impairs neuronal function and vascular integrity in ApoE-KO mouse retinas: Implications of autophagy deficient activation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:573987. DOI: 10.3389/fcell.2020.573987.
12. Логвинов С.В., Потапов А.В. Структурные изменения сетчатки при комбинированном воздействии света и рентгеновских лучей. *Морфология.* 2000;117(1):19–23.
13. Tisi A., Parete G., Flati V., Maccarone R. Up-regulation of pro-angiogenic pathways and induction of neovascularization by an acute retinal light damage. *Sci. Rep.* 2020;10(1):6376. DOI: 10.1038/s41598-020-63449-y.
14. Toma C., De Cillà S., Palumbo A., Garhwal D.P., Grossini E. Oxidative and Nitrosative Stress in Age-Related Macular Degeneration: A Review of Their Role in Different Stages of Disease. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):653. DOI: 10.3390/antiox10050653.

15. Rezzola S., Loda A., Corsini M., Semeraro F., Annese T., Presta M. et al. Angiogenesis-Inflammation Cross Talk in Diabetic Retinopathy: Novel Insights From the Chick Embryo Chorioallantoic Membrane/Human Vitreous Platform. *Front. Immunol.* 2020;11:581288. DOI: 10.3389/fimmu.2020.581288.
16. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Трубачева О.А., Петрова И.В., Гречишников А.Ю. и др. Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на клетки крови крыс. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(3):6–12. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-6-12.
17. Wheeler S.E., Lee N.Y. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy. *J. Cell. Physiol.* 2017;232(3):486–489. DOI: 10.1002/jcp.25506.
18. Huang H. Pericyte-endothelial interactions in the retinal microvasculature. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7413. DOI: 10.3390/ijms21197413.
19. Goumans M.-J., Valdimarsdottir G., Itoh S., Rosendahl A., Sideras P., Ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO J.* 2002;21(7):1743–1753. DOI: 10.1093/emboj/21.7.1743.
20. Gacka M., Adamiec J. The role of transforming growth factor- β in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Przegl. Lek.* 2006;63(5):296–298. (In Polish).
21. Van Geest R.J., Klaassen I., Vogels I.M., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Differential TGF- β signaling in retinal vascular cells: a role in diabetic retinopathy? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(4):1857–1865. DOI: 10.1167/iovs.09-4181.
22. Chaqour B., Karrasch C. Eyeing the extracellular matrix in vascular development and microvascular diseases and bridging the divide between vascular mechanics and function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3487. DOI: 10.3390/ijms21103487.

Вклад авторов

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

Информация об авторах

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

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

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

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

Варакута Елена Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, СибГМУ, г. Томск, varelen@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3173-5336>

Потапов Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, д-р мед. наук, potalex@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0468-3959>

✉ **Мустафина Лилия Рамильевна**, lrmustafina@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.01.2022;
одобрена после рецензирования 25.02.2022;
принята к публикации 09.06.2022