

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У КРОЛИКОВ

Н.Н.Максимюк, А.В.Попова*, Е.К.Овчинникова, Е.Н.Федотова*, А.С.Клыбан

IMPACT OF EXPERIMENTAL OBESITY ON PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION IN RABBITS

N.N.Maksimyuk, A.V.Popova*, E.K.Ovchinnikova, E.N.Fedotova, A.S.Klyban

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, nnt93@ya.ru
*Городская ветеринарная клиника, Великий Новгород

Были проведены исследования влияния экспериментального ожирения на периферическое кровообращение, выполненные на 10 кроликах. Критерием для анализа являлась динамика показателей оксиметрии. Была проведена оценка периферического кровообращения в различных тканях на фоне моделирования алиментарного ожирения. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ. Моделирование ожирения проводили при создании животным режима гиподинамии. За 10 минут до каждого кормления производят инъекционное введение инсулина в дозе 0,05 ЕД на 1 кг массы тела животного. Кормление осуществляют 6 раз в сутки, с разделением на равные порции суточного объема сбалансированного корма. После этого дополнительно кормят без ограничения кормом с высоким содержанием растительных жиров. Изобретение позволяет за 1-1,5 месяца достичь увеличения массы тела травоядных животных, в том числе и кроликов, более чем на 25%. Сравнительный анализ динамики результатов оксиметрии на фоне моделирования алиментарного ожирения показал общую тенденцию к уменьшению содержания кислорода во всех исследуемых тканях на фоне моделирования и развития алиментарного ожирения. Установлено, что прогрессивное снижение кислорода на фоне развития алиментарного ожирения свидетельствовало о нарушении периферического кровообращения, приводящего к переходу на анаэробный катаболизм, обусловленный гипоксией. Перспективным является продолжение исследований в этом направлении.

Ключевые слова: *метаболический синдром, ожирение, оксиметрия, гипоксия, периферическое кровообращение*

In an experiment on 10 rabbits, peripheral blood circulation was studied against the background of the development of experimental obesity. The criterion for analysis was the dynamics of oximetry indicators. Peripheral blood circulation in various tissues was assessed against the background of modelling of alimentary obesity. All animal experiments were performed according to the Experimental Animal Ethics Guidelines developed by the Ministry of Health of the Russian Federation. Modelling of obesity was performed when the animals were physically inactive. Modelling obesity was carried out according to our methodology, which included administering 0.05 U of insulin per 1 kg of animal weight 10 minutes before feeding, followed by feeding with standard balanced feeds 6 times a day in accordance with regulatory indicators, and then eating foods enriched with animal fats without restrictions. The invention allows for 1-1.5 months to achieve an increase in body weight of herbivores, including rabbits, by more than 25%. A comparative analysis of the dynamics of oximetry results against the background of modelling of alimentary obesity showed that there was a general tendency to a decrease in the oxygen content in all studied tissues against the background of modelling and the development of alimentary obesity. It was established that a progressive decrease in oxygen against the background of the development of alimentary obesity indicated a violation of peripheral circulation, leading to a transition to anaerobic catabolism due to hypoxia. Further study of the issue would be of interest.

Keywords: *metabolic syndrome, obesity, oximetry, hypoxia, peripheral circulation*

Многочисленные исследования, посвященные негативному влиянию образа жизни [1-3] на здоровье человека, роли появления новой группы заболеваний, объединенных в «болезни образа жизни» или, иначе, «болезни цивилизации» [4], число которых неуклонно растет, являются показателем значимости изучения данной проблематики не только с позиции здравоохранения, но и социологии, экологии, демографии, экономики и психологии [4,5].

Следует отметить, что в большинстве своем эти исследования носят описательный характер в рамках одной специальности, не отражающий причинно-следственные связи развития этих заболеваний, пато-

генетической роли различных факторов, приводящих к прогрессированию патологических состояний. Более того, имеются лишь единичные публикации, посвященные обоснованию критериев включения той или иной патологии к числу «болезней образа жизни» [6].

Наиболее распространенными заболеваниями, относящимися к «болезням образа жизни», относятся алиментарное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), предшествующая сахарному диабету II типа (СД-2), артериальная гипертензия (АГ), которые в совокупности, дополнительно включая гиперлипидемию (ГЛ), объединяют единым понятием метаболический синдром (МС) [7-10].

Особого внимания заслуживает то, что МС рассматривают как прогностическую и диагностическую категорию, в то время, как G.Raven (1991) рекомендовал расценивать с позиции патогенетических критериев [8]. При этом АО играет особую роль в развитии полного МС, включающего в себя все приведенные выше критерии (АО, ГЛ, ИР или СД-2 и АГ) [6,8-10]. Именно АО, как правило, является первым маркером, определяющим развитие других патологических состояний, входящих в МС [4,11-13].

Соответственно, исследования, направленные на выявление патогенетических особенностей изменения функционального состояния органов и систем организма, имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Цель работы: в эксперименте изучить роль ожирения как фактора нарушения периферического кровообращения.

Материалы и методы исследования

В эксперименте на 10 взрослых кроликах-самках были изучены особенности изменения показателей оксиметрии на ушах, в полости рта, во влажной коже, пальцах передних и задних конечностей на фоне моделирования экспериментального ожирения.

Экспериментальные исследования проводились на базе центральной учебно-научной лаборатории и при участии врачей городской ветеринарной клиники (Великий Новгород) в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ.

Животные содержались в стандартных условиях вивария, с соблюдением «Правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации», соответствующих ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, и Приказа МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), а также международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

Следует отметить, что наиболее полную информацию о состоянии периферического кровообращения при различных патологических состояниях [14,15] на фоне алиментарного ожирения можно получить при проведении экспериментальных исследований [16,17].

Моделирование ожирения проводили при создании животным режима гиподинамии. За 10 минут до каждого кормления производят инъекционное введение инсулина в дозе 0,05 ЕД на 1 кг массы тела животного. Кормление осуществляют 6 раз в сутки с разделением на равные порции суточного объема сбалансированного корма. После этого дополнительно кормят без ограничения кормом с высоким содержанием растительных жиров. Изобретение позволяет за 1-1,5 месяца достичь увеличения массы тела травоядных животных, в том числе и кроликов, более чем на 25% [18].

Применение данной методики учитывает совокупность нескольких факторов, влияющих на развитие алиментарного ожирения. Так, создание условий гиподинамии обеспечивает уменьшение энергетических затрат.

На этом фоне введение инсулина активизирует аппетит, который будет сохраняться после приема порции сбалансированного корма длительное время. При этом дополнительное введение в рацион богатой растительными жирами пищи будет создавать условия для активированного под воздействием инсулина внутриклеточного липогенеза и депонирования жира не только внутри адипоцитов, но и других клеток.

Соответственно, переизбыток богатой растительными жирами пищи, сопровождающийся прогрессирующим накоплением жира и за счет этого увеличением веса животного, будет приводить к алиментарному ожирению.

По сути, такая методика представляется совокупностью некоторых факторов современного образа жизни человека.

Следует отметить, что, несмотря на увеличение абсолютного объема циркулирующей крови, относительный объем по мере развития ожирения уменьшается, что создает условия для модификации системного кровообращения за счет приоритетного обеспечения кровью жизненно важных органов и дефицитарного кровоснабжения периферических тканей [17].

Исходя из этого, критериями для анализа являлась динамика показателей оксиметрии на ушных раковинах, карманах слизистой оболочки обеих щек, передних и задних лапах. Перед проведением оксиметрии выбривали шерсть на пальцах передних и задних лап.

Оксиметрическое исследование проводили до моделирования ожирения, результаты которого являлись стандартом при интерпретации показателей, зарегистрированных на фоне развития алиментарного ожирения через 14, 28 и 42 суток после начала эксперимента.

Полученные результаты обрабатывали, используя вариационную статистику, с определением средней арифметической, ошибки средней арифметической, а затем достоверности различий по формуле и таблице Стьюдента с нормальными показателями до начала эксперимента.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ динамики результатов оксиметрии на фоне моделирования алиментарного ожирения показал, что отмечалась общая тенденция к уменьшению содержания кислорода во всех исследуемых тканях на фоне моделирования и развития алиментарного ожирения (см. табл.).

Результаты оксиметрии
на фоне моделирования ожирения

Исследуемые параметры	Время исследования			
	До ожирения	14 суток	28 суток	42 сутки
Ушные раковины				
Правая	97,3±0,03	96,8±0,04*	96,2±0,05*	95,9±0,04*
Левая	97,7±0,04	97,1±0,07*	96,3±0,06*	95,9±0,05*
Ротовая полость				
Правая щека	98,1±0,05	97,4±0,05*	97,2±0,08*	97,1±0,09*
Левая щека	98,2±0,04	97,6±0,07*	97,1±0,09*	96,9±0,11*
Влагалище				
Слизистая оболочка	98,7±0,06	98,1±0,08*	97,7±0,07*	97,3±0,11*
Пальцы передних лап				
Правая	98,8±0,07	98,6±0,03	98,1±0,06*	97,9±0,12*
Левая	98,6±0,04	98,5±0,04	97,9±0,09*	97,7±0,13*
Пальцы задних лап				
Правая	97,8±0,07	97,4±0,05*	97,2±0,07*	96,9±0,09*
Левая	97,5±0,06	97,3±0,04	97,1±0,05*	96,8±0,11*

Примечание: * — достоверность различий между группами.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что по мере прогрессирования ожирения отмечалось нарастание периферической гипоксии в тканях.

Следует отметить, что более выраженное снижение содержания кислорода по данным оксиметрии отмечалось на ушных раковинах, в слизистой оболочке полости рта и влагалища, где уже через 14 суток после начала эксперимента различия с показателями до моделирования ожирения стали достоверными ($P < 0,05$).

В отличие от этого при проведении оксиметрии на пальцах передних и задних лап снижение уровня кислорода происходило медленнее, но начиная с 28 суток различия с показателями, зарегистрированными до моделирования ожирения стали достоверными ($P < 0,05$).

Таким образом, прогрессивное снижение кислорода на фоне развития алиментарного ожирения свидетельствовало о нарушении периферического кровообращения, приводящего к переходу на анаэробный катаболизм, обусловленный гипоксией. Перспективным является продолжение исследований в этом направлении.

1. Borel A.-L., Leblanc X., Alm  ras N. et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity // *Thorax*. 2012. V.67. P.735-741.
2. Howes F., Warnecke E., Nelson M. Barriers to lifestyle risk factor assessment and management in hypertension: a

qualitative study of Australian general practitioners // *J. of Human Hypertension*. 2013. V.27. P.474-478. Doi:10.1038/jhh.2013.9/

3. Hollingworth W., Hawkins J., Lawlor D.A. et al. Economic evaluation of lifestyle interventions to treat overweight or obesity in children // *Int J. Obes*. 2012. V.36. P.559-566. Doi:10.1038/ijo.2011.272
4. Salekhov S., Igimbaeva G., Salekhova M. et al. Pathogenetical Peculiarities of Arterial Hypertension with Weight Increasing on Psychological Stress Background // *Advances in Health Sciences Research*. 2019. V.16. P.114-119.
5. Вебер В.Р., Копина М.Н. Ожирение (этиология, патогенез, клинические рекомендации). В.Новгород, 2011. 203 с.
6. Салехов С.А., Салехова М.П. Патогенетические особенности метаболического синдрома при ожирении // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016. Т.18. №1. С.271-276.
7. Вебер В.Р., Копина М.Н. Половые и возрастные особенности рас-пространенности метаболического синдрома и отдельных факторов его развития // *Росс. мед. журн*. 2007. №2. С.10-12.
8. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models // *Diabetes Care*. 1991. V.14. P.195-202.
9. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barcel   A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea // *ERJ*. 2012. V.39. №5. P.1136-1143.
10. Bruce K.D., Byrne C.D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder // *Postgrad Med. J*. 2009. Vol.85. P.614-621.
11. Brug J., Crawford D. The obesity pandemic. Is it bad or worse? // *Eur. J. Public Health*. 2009. Vol.19. №6. P.570-571.
12. Heindel J.J., Schug T.T. The Perfect Storm for Obesity // *Obesity*. 2013. Vol.21. Issue 6. P.1079-1080.
13. Friedman J.M. Obesity: causes and control of excess body fat // *Nature*, 2009. Vol.459. P.340-342.
14. Бегимбетова Р.С., Салехов С.А., Жукембаева А.М. и др. Патогенетические особенности болевого синдрома после воспалительных гинекологических заболеваний // *Успехи современной науки*. 2017. №11. С.164-169.
15. Патент РК №2675199. Способ прогнозирования результатов лечения инфекционной патологии слизистой оболочки / С.А.Салехов, А.М.Жукембаева, Р.С.Бегимбетова. Бюл. №35. Оpubл. 17.12.2018.
16. Lozano W.M. et al. Diet-Induced Rabbit Models for the Study of Metabolic Syndrome // *Animals: an open access journal from MDPI*. 2019. Vol.9. №7. P.463.
17. Салехов С.А., Пак И.В., Маратова А.М. и др. Влияние экспериментального ожирения на состояние периферического кровообращения в различных тканях по данным оксиметрии // *Вестник НовГУ. Сер.: Сельскохозяйственные науки*. 2015. № 3(86). Ч.1. С.64-66.
18. Решение о выдаче патента на изобретение по заявке №2019133444 от 28.11.2019 г. Способ моделирования ожирения у травоядных животных / С.А.Салехов, В.Н.Цыган, Н.Н.Максимюк и соавт.

References

1. Borel A.-L., Leblanc X., Alm  ras N. et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*, 2012, vol.67, pp.735-741.
2. Howes F., Warnecke E., Nelson M. Barriers to lifestyle risk factor assessment and management in hypertension: a qualitative study of Australian general practitioners . *J. of Human Hypertension*, 2013, vol.27, pp.474-478. doi:10.1038/jhh.2013.9/
3. Hollingworth W., Hawkins J., Lawlor D.A. et al. Economic evaluation of lifestyle interventions to treat overweight or obesity in children. *Int J. Obes.*, 2012, vol.36, pp.559-566. doi:10.1038/ijo.2011.272
4. Salekhov S., Igimbaeva G., Salekhova M. et al. Pathogenetical Peculiarities of Arterial Hypertension with Weight Increasing on Psychological Stress Background. *Advances in Health Sciences Research*, 2019, v.16, p.114-119.

5. Veber V.R., Kopina M.N. Ozhirenie (etiologiya, patogenez, klinicheskie rekomendatsii [Obesity (etiology, pathogenesis, clinical recommendations)]. V. Novgorod, 2011. 203 p.
6. Salekhov S.A., Salekhova M.P. Patogeneticheskiye osobennosti metabolicheskogo sindroma pri ozhireнии [Pathogenetic features of the metabolic syndrome in obesity]. Zhurnal nauchnykh statey 'Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke', 2016, v. 18, no.1, pp.271-276.
7. Veber V.R., Kopina M.N. Polovye i vozrastnye osobennosti rasprostranennosti metabolicheskogo sindroma i otdel'nykh faktorov ego razvitiia [Sex and age features of prevalence of a metabolic syndrome and separate factors of its development] Ross. med. Zhurn [Russian Open Medical Journal], 2007, no. 2, pp.10-12.
8. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. Diabetes Care, 1991, v.14, p.195-202.
9. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barceló A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. ERJ., 2012, v.39, no.5, p.1136-1143.
10. Bruce K.D., Byrne C.D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. Postgrad Med. J., 2009, vol. 85, pp. 614-621.
11. Brug J., Crawford J. The obesity pandemic. Is it bad or worse? Eur. J. Public. Health, 2009, v.19, no. 6, pp. 570-571.
12. Heindel J.J., Schug T.T. The Perfect Storm for Obesity. Obesity, 2013, vol. 21, iss. 6, pp. 1079-1080.
13. Friedman J.M. Obesity: causes and control of excess body fat. Nature, 2009, vol. 459, pp. 340-342.
14. Begimbetova R.S., Salekhov S.A., Zhukembayeva A.M. i dr. Patogeneticheskiye osobennosti bolevogo sindroma posle vospalitel'nykh ginekologicheskikh zabolevaniy [Pathogenetic features of pain syndrome after inflammatory gynecological diseases]. Uspekhi sovremennoy nauki, 2017, no.11, p.164-169.
15. Salekhov S.A., Zhukembayeva A.M., Begimbetova R.S. Sposob prognozirovaniya rezul'tatov lecheniya infektsionnoy patologii slizistoy obolochki [A method of predicting the results of treatment of infectious pathology of the mucous membrane]. Patent RK no.2675199. Bulletin no.35. Published 17.12.2018.
16. Lozano W.M. et al. Diet-Induced Rabbit Models for the Study of Metabolic Syndrome. Animals: an open access journal from MDPI, 2019, vol. 9, no.7. P. 463.
17. Salekhov S.A., Pak I.V., Maratova A.M. et al. Vliianie eksperimental'nogo ozhireniia na sostoianie perifericheskogo krovoobrashcheniia v razlichnykh tkaniakh po dannym oksimetrii [The influence of experimental obesity on the state of peripheral blood circulation in various tissues according to oximetry data]. Vestnik NovSU, 2015, no. 3(86), part 1, pp. 64-66.
18. S.A. Salekhov, V.N. Gypsy, N.N. Maksimuk et al. Sposob modelirovaniya ozhireniya u travoyadnykh zhivotnykh [A method for modeling obesity in herbivores]. The decision to grant a patent for an invention based on application application No. 2019133444 dated 11.28.2019.