ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У КРОЛИКОВ

Мавлонов Анвар Ахмадович

– PhD, доцент, Бухарский государственный медицинский институт, ул. Гиждуван, 23, Бухара, Бухарская область, Узбекистан.

E-mail: anvar.mavlonov@minzdrav.uz

Саидов Саидамир Аброрович

– профессор, Институт фармацевтического образования и исследований, Юнусобод/19, Юнус ота, Ташкент 100114. Узбекистан.

E-mail: ssaidamir@yandex.ru

В настоящее время существуют доказательства того, что абдоминальное ожирение и МС в целом ассоциированы со снижением минеральной плотности костной ткани, что в свою очередь, приводит к повышению риска переломов. Доказана большая частота остеопороза и переломов позвонков у пациентов с МС. Таким образом, МС можно считать новым фактором риска остеопороза. Нами изучены биохимические показатели у кроликов с экспериментальным метаболическим синдромом, сопровождающимся костной деструкцией, а также на моделях метаболического синдрома (МС) и остеопороза.

В последние годы появляются данные о неравнозначном вкладе метаболических нарушений в формирование метаболического синдрома (МС) у мужчин и у женщин. Так, Dallongeville J. et al. обнаружили, что у женщин больший вклад в формирование МС вносят повышенный вес, окружность талии, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); у мужчин больший вклад в МС вносят систолическое и диастолическое артериальное давление, аполипопротеин В. Эти данные поддерживают концепцию о необходимости в различные диагностические критерии метаболического синдрома у мужчин и у женщин.

Одним из наиболее специфичных маркёров костеобразования является неколлагеновый белок остеокальцин (ОК). Остеокальцин, продуцируясь остеобластами и одонтобластами, обладает кальцийсвязывающей способностью и, взаимодействуя с гидроксиапатитом, участвует в минерализации кости.

При первичном остеопорозе уровень ОК находится либо в пределах нормы, либо несколько увеличивается. Высокие цифры остеокальцина свидетельствуют о значительном уровне костного обмена и увеличении риска остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде. Большая часть остеокальцина связана с гидроксиапатитом и лишь около 10% интактной формы циркулирует в крови. В кровяном русле происходит деградация ОК на полипептидные фрагменты: N-концевой, MID, N-MID, C-концевой, MID-C. Диагностическое значение имеют N-концевой и N-MID фрагменты.

Сывороточный остеокальцин используется к клинической диагностике в качестве маркера формирования кости. Преимущество его использования как показателя костеобразования заключается в его тканевой специфичности и относительно низкой вариабельности.

Генетические исследования на моделях мышей показали, что ОК в декарбоксилированной форме оказывает воздействие на β-клетки поджелудочной железы, увеличивая продукцию инсулина, а в периферических тканях его эффекты повышают утилизацию глюкозы в результате повышения чувствительности к инсулину и уменьшают содержание висцерального жира. При эффекте на поджелудочную железу остеокальцин оказывает воздействие через GPCR6A рецептор, в результате активации которого запускается цАМФ связанный сигнальный путь.

Таким образом, при МС с костной деструкцией низкий уровень ОК может способствовать усилению проявлений МС на гормональном уровне, усиливая инсулинрезистентность.

Наши результаты подтверждаются клиническими данными, полученными при изучении связи маркеров костного ремоделирования с минеральной плотностью костной ткани, метаболическими параметрами и композитным составом тела у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе. У этих больных концентрации остеокальцина и остеопротегерина были достоверно снижены по сравнению с контролем.

С-телопептид коллагена I типа (β-CrossLaps) попадает в кровоток при деградации коллагена I типа в остеокластах. Коллаген I типа – белок, составляющий более 90% органического матрикса кости, состоит из трех пептидных цепей, С-телопептид коллагена I типа представляет собой фрагмент α-цепи. Увеличение в крови β-CrossLaps ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани при болезни Крона и остеопорозе, а также с тяжестью поражений костной ткани при ревматоидном артрите.

Таким образом, нашими исследованиями показано, что у большинства экспериментальных животных с МС, ассоциированным с костной деструкций, наблюдается снижение остекальцина, являющегося маркером остеосинтеза, и повышается уровень С-телопептида коллагена I типа, что указывает на повышенное разрушение коллагена кости. При этом уровень костной деструкции был выражен сильнее у самцов, чем у самок.

Изучение биомаркеров деградации хрящевой ткани показало, что уровень COMT у самцов был в пределах референсных значений, и только у 20% животных повышен в 1,7 раз; у самок уровень COMT повышался в 1,4-2,17 раз. Уровень гиалуроновой кислоты у самцов находился в пределах референсного значения или повышен в 1,57-2,44 раза, у самок – повышен в 2,4-4,88 раз, у 20% снижен в 449 раз. Уровень аггрекана у самцов был снижен в 4,34-62,5 раз или повышен в 1,27-2,07 раз, у самок – снижен в 1,35-1,67 раз или повышен в 2,45-7,2 раза по отношению к референсным значениям.

Хрящевой олигомерный матриксный белок (COMP) – специфический неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани,

локализованный в основном в хряще, связках и сухожилиях. Впервые COMP был обнаружен в сыворотке крови и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА) – хроническим системным заболеванием, сопровождающимся поражением не только суставных структур, но и внутренних органов. По данным исследований, COMP зарекомендовал себя в качестве диагностического и прогностического индикатора тяжести заболевания и эффективности лечения. Гиалуроновая кислота является натуральным компонентом синовиальной жидкости, она снижает трение суставных поверхностей и обеспечивает целый ряд защитных и регуляторных эффектов.

Аггрекан — это крупный протеогликан, один из важнейших компонентов матрикса. Его функцией является противодействие механическим нагрузкам и обеспечение осмотического давления, необходимого для нормального функционирования клеток и тканей. Аггрекан, как структурный протеогликан, играет важную роль во взаимодействиях «клетка - клетка» и «клетка - матрикс» благодаря способности связываться с гиалуроновой кислотой и коллагеном. Деградация аггрекана в суставном хряще как с возрастом, так и при остеоартрозе осуществляется матриксными металлопротеиназами и аггрекиназой, что приводит к нарушению его организации и функционирования.

Анализ данных, полученных у экспериментальных животных, показал, что уровень изменения COMP и гиалуроновой кислоты был выше у самок, чем у самцов. Отклонение уровня аггреккана от референсного значения было выше у самцов.

Таким образом, у самцов и самок кроликов с метаболический синдром, сопровождающимся костно-хрящевой деструкцией, уровень изменений маркеров костного ремоделирования по сравнению с референсными значениями оказался неодинаковым. Показано, что у большинства экспериментальных животных наблюдается снижение остекальцина, являющегося маркером остеосинтеза, и повышается уровень

С-телопептида коллагена I типа, что указывает на повышенное разрушение коллагена кости. При этом уровень костной деструкции был выражен сильнее у самцов, чем у самок. Изучение биомаркеров деградации хрящевой ткани показало, что уровень изменения COMP и гиалуроновой кислоты был выше у самок, чем у самцов, а отклонение уровня аггреккана от референсного значения было выше у самцов.

Из полученных нами результатов можно сделать вывод, что у самцов кроликов при МС преобладало нарушение костной ткани, в то время как у самок была выше степень нарушения хрящевой ткани.

Литературы

1. Anvar, M., Saidamir, S., Jakhongir, M., Rano, B. (2024). Features of bone destruction in rabbits with experimental metabolic syndrome. The Scientific Temper,15(1):1941-1948.

2. Mavlonov Anvar Akhmadovich, Saidov Saidamir Abrorovich, Juraeva Gulrukh Bafoevna, Progress in Creating Diet-Induced Models of Metabolic Syndrome in Animals and the Possibility of Extrapolating New Models to Pathological Processes in Humans, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 14 No. 2, 2024, pp. 522-526.

3. Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Генетически модифицированные линии лабораторных животных, используемые в качестве модели метаболического синдрома и сахарного диабета. Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 1

4. Wang B., Chandrasekera C., Pippin J.J. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reviews. 2014. Vol. 10: 131–45.

5. Р.А.Клёсов, О.И.Степанова. Генетические биомодели метаболического синдрома. Биомедицина, №1, 2017, с.50-58

6. Е.Н. Кравчук, М.М. Галагудза. Экспериментальные модели метаболического синдрома. Артериальная гипертензия, Том 20, № 5, 2014, с.377-383

7. Arias-Mutis OJ, Marrachelli VG, RuizSaurı´A, Alberola A, Morales JM, Such-Miquel L, et al. (2017) Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. PLoS ONE 12(5): e0178315
8. Ж.О. Мирсултанов, А.А.Мавлонов, О.О. Бабаханов, Ш.У.Солиев. Усовершенствование экспериментального моделирования метаболического синдрома у кроликов. Фармация и фармакология, №1, 2022, с.56-59.
9. Renner S, Blutke A, Dobenecker B, Dhom G, Müller TD, Finan B, Clemmensen C, Bernau M, Novak I, Rathkolb B, Senf S, Zöls S, Roth M, Götz A, Hofmann SM, Hrabě de Angelis M, Wanke R, Kienzle E, Scholz AM, DiMarchi R, Ritzmann M, Tschöp MH, Wolf E. Metabolic syndrome and extensive adipose tissue inflammation in morbidly obese Göttingen minipigs. Mol Metab. 2018 Oct;16:180-190.