

ВЛИЯНИЕ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА НА МОДЕЛИ СИНДРОМА ТАКОТСУБО

Курбатов Б.К.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

EFFECT OF DIET-INDUCED METABOLIC SYNDROME ON HEART INJURY ON A MODEL OF TAKOTSUBO SYNDROME

Kurbatov B.K.

Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation, Tomsk

Предпосылки к проведению исследования. Синдром такотсубо (СТ) является жизнеугрожающим заболеванием, который характеризуется острым транзиторным нарушением сократимости левого желудочка, на фоне сильного эмоционального или физического стресса. Метаболический синдром является одним из самых частых коморбидных состояний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На данный момент нет экспериментальных данных о влиянии диета-индуцированного метаболического синдрома на повреждения сердца в модели СТ. Что осложняет выбор эффективных методов лечения пациентов с совместным протеканием метаболического синдрома и СТ.

Цель работы. Оценить влияние диета-индуцированного метаболического синдрома на повреждение миокарда на модели синдрома такотсубо.

Материал и методы. Исследование проведено на 84 самках крыс Wistar массой 220-250 грамм. Животные были разделены на группы: интактные животные, стресс-контроль, стресс+атенолол, стресс+формотерол, стресс ВУВЖД, стресс ВУВЖД + атенолол, стресс ВУВЖД + формотерол. Моделирование синдрома такотсубо у крыс выполняли с помощью 24 часовой иммобилизации. Количественную оценку повреждения миокарда производили по аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата (^{99m}Tc -ПФ) в сердце.

Результаты. У крыс, подвергнутых стрессу, формировалась триада Селье, а именно уменьшение массы тимуса, селезенки, увеличение массы надпочечников, а также увеличение содержания в сыворотке крови кортикостерона. У животных, подвергнутых стрессу и содержащихся на ВУВЖД, наблюдалось увеличение содержания инсулина, адипонектина, глюкозы, триглицеридов, лептина в сыворотке крови. У крыс с МС наблюдалось снижение степени аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ по сравнению со стресс-контролем на 15%. Наблюдались различия в эффективности использования фармакологических агентов уменьшающих повреждение сердца при стрессе, так использование атенолола вызвало менее значительный эффект на повреждение сердца по сравнению с животными, содержавшимися на стандартной диете. Формотерол, сохранил свою эффективность, как средство снижающее повреждение сердца в модели синдрома такотсубо.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать предположения, что снижение стресс-индуцированного повреждения миокарда у животных с метаболическим синдромом, может быть связано, с изменениями метаболизма миокарда, с вероятными нарушениями экспрессии β_1 -АР. Использование агониста β_2 -АР формотерола остается эффективным как у животных, содержащихся на ВУВЖД, так и крыс на стандартной диете.

Источник финансирования. Нет

Предпосылки к проведению исследования.

Синдром такотсубо (СТ) является жизнеугрожающим заболеванием, который характеризуется острым транзиторным нарушением сократимости левого желудочка, на фоне сильного эмоционального или физического стресса. Метаболический синдром является

одним из самых частых коморбидных состояний у пациентов с сердечно сосудистыми заболеваниями. На данный момент нет экспериментальных данных о влиянии диета-индуцированного метаболического синдрома на повреждения сердца в модели СТ. Что осложняет выбор эффективных методов лечения пациентов с совместным протеканием метаболического синдрома и СТ.

Цель работы.

Оценить влияние диета-индуцированного метаболического синдрома на повреждение миокарда на модели синдрома такотсубо.

Материалы и методы.

Исследование проведено на 84 самках крыс Wistar массой 220-250 грамм. Животные были разделены на группы: интактные животные, стресс-контроль, стресс+атенолол, стресс+формотерол, стресс ВУВЖД, стресс ВУВЖД + атенолол, стресс ВУВЖД + формотерол. Моделирование синдрома такотсубо у крыс выполняли с помощью 24 часовой иммобилизации следующим образом: животных до иммобилизации лишали доступа к еде (оставляя свободный доступ к воде), затем иммобилизовали на 24 ч в положение на спине с помощью стандартных пластиковых хомутов. Для оценки стресс-реакции у животных оценивали следующие параметры: масса тимуса, масса селезенки, масса надпочечников. Количественную оценку повреждения миокарда производили по аккумуляции ^{99m}Tc -пирофосфата (^{99m}Tc -ПФ) в сердце. ^{99m}Tc -ПФ вводили крысам внутривенно в дозе 150 МБк, экспозиция составляла 2 часа. Перед введением ^{99m}Tc -ПФ животных наркотизировали с помощью α -хлоралозы в дозе 100 мг/кг. У наркотизированных крыс из грудной клетки извлекали сердце и промывали его 10 мл холодного физиологического раствора (10°C). Сердце радиометрировали с помощью гамма-камеры Phillips (Нидерланды). Степень аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ выражали как cpm/г (% от введенной дозы). Использовались следующие фармакологические агенты: атенолол, селективный блокатор β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР), вводили четырехкратно за сутки в дозе 1,2 мг/кг; Формотерол, селективный агонист β_2 -АР, вводили четырехкратно в дозе 50 мкг/кг. Диет-индуцированный метаболический синдром моделировали по следующей схеме: животным в течение 90 дней давали корм с высоким содержанием жиров и углеводов (белки 16%, жиры 21%, углеводы 46%, включая 17% фруктозы, 0,125% холестерина), производили замену питьевой воды на 20% процентный раствор фруктозы. Статистический анализ проводили при помощи пакета программ STATISTICA 13.0. Результаты, соответствующие нормальному распределению, представляли в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей $Me(Q1;Q3)$. Для оценки достоверности полученных результатов использовали two-way ANOVA с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты.

У крыс, подвергнутых стрессу, формировалась триада Селье, а именно уменьшение массы тимуса, селезенки, увеличение массы надпочечников, а также увеличение содержания в сыворотке крови кортикостерона (Таблица 1). У животных, подвергнутых стрессу и содержащихся на ВУВЖД, наблюдалось увеличение содержания инсулина, адипонектина, глюкозы, триглицеридов, лептина в сыворотке крови (Таблица 1).

Таблица 1. Параметры стресс реакции у самок крыс при моделировании синдрома такотсубо с диета-индуцированным метаболическим синдромом.

Параметр/группа	Интактные, n=12; M±SEM	Стресс-контроль, n=12; M±SEM	Стресс+метаболический синдром, n=12; M ±SEM
Селезенка, г	1,25 ± 0,07	0,448 ± 0,084*	0,511 ± 0,09*
Тимус, г	0,39 ± 0,02	0,1061 ± 0,031*	0,129 ± 0,065*
Надпочечники, мг	29,1 ± 1,77	34,67 ± 4,3*	45,83 ± 4,63*#
Лептин нг/мл	1,77 ± 0,26	4,6 ± 0,99*	11,0 ± 2,4*#
Адипонектин мг/мл	9,83 ± 0,70	9,05 ± 1,9	15,56 ± 5,96*#
Инсулин нМоль/л	10,13 ± 0.26	10,3832 ± 2,5846	14,9 ± 2,39*#

Примечание: *- P< 0,05 по отношению к интактным животным; # - P< 0,05 по отношению к стресс-контролю

Иммобилизация животных вызывала увеличение аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ в миокарде в 2 раза (таблица 2). Было обнаружено, что у крыс, содержащихся на стандартной диете, блокада β_1 -АР атенололом вызывает снижение стрессорного повреждения миокарда на 54%. Активация β_2 -АР с помощью формотерола снижала степень повреждения сердца на 34%. У крыс с МС наблюдалось снижение степени аккумуляции ^{99m}Tc -ПФ по сравнению со стресс-контролем на 15%. Наблюдались различия в эффективности использования фармакологических агентов уменьшающих повреждение сердца при стрессе, так использование атенолола вызвало менее значительный эффект на повреждение сердца по сравнению с животными, содержащимися на стандартной диете. Формотерол, сохранил свою эффективность, как средство снижающие повреждение сердца в модели синдрома такотсубо (таблица 2).

У животных подвергнутых стрессу наблюдается прямая корреляция между уровнем кортикостерона и лептина в сыворотке крови ($r = 0,61$, $P < 0,05$) у животных с МС данная взаимосвязь не обнаруживается. Установлено, что содержание глюкозы в сыворотке крови и степень повреждения миокарда имеют обратную корреляцию ($r = -0,67$, $P < 0,05$). Такой взаимосвязи у животных, содержащихся на стандартной диете, не наблюдается.

Таблица 2. Аккумуляция ^{99m}Tc -пирфотеха в миокарде крыс при 24 иммобилизации

Группа/параметр	^{99m}Tc -Пирфотех, срт/г(%)
Интактные	0,0503 ± 0,0045
Стресс-контроль	0,1253 ± 0,0163*
Стресс + атенолол	0,0619 ± 0,0004*#
Стресс + формотерол	0,0826 ± 0,001*#
Стресс-метаболический синдром	0,1065 ± 0,008*#

Примечание: *- P< 0,05 по отношению к интактным животным; # - P< 0,05 по отношению к стресс-контролю ^- < 0,05 по отношению стресс-метаболический синдром

Обсуждение

Как было показано, что диета-индуцированный метаболический синдром у крыс способствует уменьшению степени стрессорного повреждения сердца у самок крыс. Одной из причин уменьшения стрессорного повреждения сердца у животных с МС может быть связано, с более высокими содержанием глюкозы в сыворотке крови, что может увеличить ее доступность для метаболизма при стрессе. Существуют данные, что при изопротереноловой

модели синдрома такотсубо происходит уменьшение доступности глюкозы для тканей [1]. В нашем исследовании у животных подвергнутых 24-часовому иммобилизационному стрессу наблюдалось повышение содержания глюкозы в сыворотке крови, как при стандартной диете, так и при ВУВЖД. Но взаимосвязь между содержанием глюкозы в сыворотке крови и степенью повреждения миокарда наблюдалось только у крыс с МС. На основании этого можно предположить, что перестройка метаболизма миокарда при диета-индуцированном метаболическом синдроме, способствует уменьшению его повреждения при стрессе. Одним из основных звеньев повреждения сердца в модели синдрома такотсубо, является активация β_1 -АР [2]. В ходе исследования было показано, что блокада β_1 -АР атенололом перестает обладать выраженным кардиопротективным действием по отношению к стрессорному повреждению сердца. Данный факт может указывать на то, что при стрессе у животных в данном состоянии происходит уменьшение экспрессии β_1 -АР [3], что дополнительно снижает повреждение сердца. Активация β_2 -АР с помощью формотерола у самок крыс с метаболическим синдромом не снизила свой кардиопротекторный эффект по отношению стресс-контролю. Сообщают, что при высокоуглеводной диете у крыс наблюдается уменьшение экспрессии данного рецептора в миокарде [3]. Таким образом, сохранения кардиопротекторного эффекта формотерола может быть связано с его собственными свойствами, либо с отсутствием нарушения экспрессии β_2 -АР в случае нашей модели метаболического синдрома. Данные предположения нуждаются в дальнейших экспериментальных подтверждениях.

Известно, что кортикостерон, способствует выделению лептина из жировой ткани. Данный факт нашел подтверждение и в нашем исследовании, стресс вызывал не только повышение уровня кортикостерона, но и повышение концентрации лептина в сыворотке крови у животных ($r=0,61$, $p<0.05$). Некоторый интерес вызывают полученные данные о том, что у крыс с МС не обнаруживаются данные взаимосвязи между лептином и кортикостероном. Данный факт может указывать, на то, что у животных развивается лептинорезистентность.

Выводы.

На основании полученных данных можно сделать предположения, что снижение стресс-индуцированного повреждения миокарда у животных с метаболическим синдромом, может быть связано, с изменениями метаболизма миокарда, с вероятными нарушениями экспрессии β_1 -АР. Использование агониста β_2 -АР формотерола остается эффективным как у животных содержащихся на ВУВЖД, так и крыс на стандартной диете.

Автор выражает признательность в.н.с. Н.В. Нарыжной за консультативную помощь при планировании исследования, Мухомедзянову А.В., Сиротиной М.А. за техническую помощь, Савушкину В.В. за проведение радионуклидных исследований.

Список литературы

1. *Godsman N., Kohlhaas M., Nickel A., et al.* Metabolic alterations in a rat model of takotsubo syndrome. // *Cardiovasc Res.* 2022;V. 118 № 8 P. 1932-1946. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab081>
2. *Kurbatov B.K., Prokudina E.S., Maslov L.N., et al.* The role of adrenergic and muscarinic receptors in stress-induced cardiac injury. // *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2021;V. 473 № 10 P. 1641-1655. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02602-6>
3. *Okatan E.N., Tuncay E., Hafez G., Turan B.* Profiling of cardiac β -adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats1. // <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0507>. 2015;V. 93 № 7 P. 517-525. <https://doi.org/10.1139/CJPP-2014-0507>