

Научная статья

УДК 611.811.018

doi:10.18499/2225-7357-2025-14-1-36-44

1.5.22 – клеточная биология



Влияние фруктозо-жировой диеты на возрастные морфологические изменения зрительной зоны коры головного мозга крыс

Е. Ю. Булацкая¹, Л. Р. Мустафина¹✉, Л. И. Богданова¹, С. В. Логвинов¹,
Н. В. Нарыжная², Б. К. Курбатов²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Аннотация. Целью исследования являлось изучение морфологических изменений зрительной зоны коры головного мозга у молодых и старых крыс при применении фруктозо-жировой диеты (ФЖД). **Материал и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар, распределенных на следующие группы: 1-я (n=14) – интактные 6-месячные крысы, содержащиеся на стандартном рационе; 2-я (n=14) – 6-месячные крысы, содержащиеся на фруктозо-жировой диете (ФЖД) в течение 90 суток (с 3-месячного возраста); 3-я (n=14) – интактные 18-месячные крысы, содержащиеся на стандартном рационе; 4-я (n=14) – 18-месячные крысы, содержащиеся на ФЖД в течение 90 суток (с 15-месячного возраста). Гистологические срезы окрашивали по Ниссию. Иммуногистохимическую реакцию проводили для обнаружения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Во II, IV и V слоях первичной зрительной коры подсчитывали долю нормохромных и измененных нейронов, количество глиоцитов в 1 мм² среза. Различия между группами определяли с помощью теста для множественных сравнений Краскела–Уоллиса. **Результаты.** Морфологические изменения зрительной коры у 18-месячных крыс были наиболее выражены в IV и V слоях и, помимо обратимых нарушений нейронов, характеризовались тотальным хроматолизом и вакуолизацией цитоплазмы. У 6-месячных крыс, находившихся на ФЖД, наиболее выраженное увеличение гиперхромных нейронов со сморщиванием отмечалось в IV слое. У 18-месячных животных патологические изменения нейроцитов встречались во всех изучаемых слоях первичной зрительной коры, отмечались выраженные признаки нейронофагии и глиоза. У 18-месячных интактных крыс, а также у 6- и 18-месячных крыс, находившихся на ФЖД, выявлялись застойные явления в сосудах и периваскулярные отеки, выраженная экспрессия VEGF. **Заключение.** Употребление ФЖД усиливает возрастные изменения зрительной зоны коры мозга крыс, проявляющиеся сосудистыми нарушениями, дегенеративными изменениями нейронов и гиперреактивностью нейроглии.

Ключевые слова: фруктозо-жировая диета; первичная зрительная кора; хроматолиз; гиперхроматоз; нейронофагия; глиоз; фактор роста эндотелия сосудов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булацкая Е.Ю., Мустафина Л.Р., Богданова Л.И., Логвинов С.В., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К. Влияние фруктозо-жировой диеты на возрастные морфологические изменения зрительной зоны коры головного мозга крыс // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №1. С. 36–44. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-36-44>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Influence of Fructose-Fat Diet on Age-Related Morphological Changes in Rats Visual Cortex

E. Yu. Bulatskaya¹, L. R. Mustafina¹✉, L. I. Bogdanova¹, S. V. Logvinov¹,
N. V. Naryzhnaya², B. K. Kurbatov²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract. The aim was to study the morphological changes in the visual cortex of the brain in young and old rats treated with a fructose-fat diet (FFD). **Material and methods.** The study was carried out on male Wistar rats, divided into the following groups: 1st (n=14) – intact 6-month-old rats received a standard diet; 2nd (n=14) – 6-month-old rats received a fructose-fat diet (FFD) for 90 days (from 3 months of age); 3rd (n = 14) – intact 18-month-old rats received a standard diet; 4th (n = 14) – 18-month-old rats received the FFD for 90 days (from 15 months of age). Histological sections were Nissl stained. Immunohistochemical reaction was performed

© Булацкая Е.Ю., Мустафина Л.Р., Богданова Л.И., Логвинов С.В., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., 2025

to detect the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF). In layers II, IV and V of the primary visual cortex, the percentage of normochromic and altered neurons and the number of gliocytes in 1 mm² of section were calculated. Differences between groups were determined using the Kruskal–Wallis multiple comparison test. **Results.** In Morphological changes in the visual cortex in 18-month-old rats were most pronounced in layers IV and V and, in addition to reversible neuronal disorders, were characterized by total chromatolysis and vacuolization of the cytoplasm. In 6-month-old rats on a FFD, the most pronounced increase in hyperchromic neurons with shrinkage was observed in layer IV. In 18-month-old animals, pathological changes in neurocytes were found in all studied layers of the primary visual cortex, and pronounced signs of neuronophagia and gliosis were noted. In 18-month-old intact rats and 6- and 18-month-old rats on a FFD, vascular congestion and perivascular edema and pronounced expression of VEGF were detected. **Conclusion.** FFD enhances age-related changes in the visual cortex of rats, manifested by vascular disorders, degenerative changes in neurons and glial hyperreactivity.

Keywords: fructose-fat diet; primary visual cortex; chromatolysis; hyperchromatosis; neuronophagia; gliosis; vascular endothelial growth factor

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Bulatskaya E.Yu., Mustafina L.R., Bogdanova L.I., Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K. Influence of fructose-fat diet on age-related morphological changes in rats visual cortex. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2025. V. 14, №1. P. 36–44. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-36-44>

Введение

Снижение зрения, связанное с возрастом, усугубляется при употреблении диеты с высоким содержанием углеводов и жиров, что было доказано многочисленными исследованиями, посвященным изменениям сетчатки на моделях с использованием «фаст-фуд» диет [3, 23, 29]. Такие диеты приводят к развитию метаболического синдрома как предшественника сахарного диабета 2 типа и диабетической ретинопатии. Основным из ведущих звеньев патогенеза при экспериментальном назначении диеты с преобладанием углеводов и жиров является повреждение сосудистого русла, что было показано не только в сетчатке, но также в других органах [3, 8, 24]. Представляет интерес состояние зрительного отдела коры, как конечного звена зрительного анализатора, начальные отделы которого уже претерпели изменения на фоне диеты с высоким содержанием жиров и углеводов.

В последние годы все больший интерес вызывает связь между употреблением диеты с высоким содержанием углеводов и жиров, и здоровьем мозга, при этом большинство исследований посвящено изменениям когнитивных способностей [16, 20, 27, 28, 30]. Несмотря на актуальность тематики, информации о влиянии диеты с высоким содержанием жиров и углеводов на первичную зрительную область коры недостаточно, в связи с чем целью нашего исследования было изучение морфологических изменений зрительной зоны коры головного мозга у молодых и старых крыс при использовании фруктозо-жировой диеты.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 6 и 18 месяцев. Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образова-

нии. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020 г.).

Экспериментальные группы формировали следующим образом: 1-я (n=14) – интактные 6-месячные крысы, содержащиеся на стандартном рационе; 2-я (n=14) – 6-месячные крысы, содержащиеся с 3-месячного возраста на фруктозо-жировой диете (ФЖД) в течение 90 суток; 3-я (n=14) – интактные 18-месячные крысы, содержащиеся на стандартном рационе; 4-я (n=14) – 18-месячные крысы, содержащиеся с 15-месячного возраста на ФЖД в течение 90 суток. ФЖД включала 16% белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина. Вода была заменена 20% раствором фруктозы. Крысам 1- 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, 3000 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 («Вектор-бест», Россия). Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрацию инсулина (ab100578, Abcam). Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали как соотношение инсулин×глюкоза/22,5.

Для гистологического исследования головной мозг крыс после вскрытия черепной коробки орошали 10% забуференным раствором формалина, после чего аккуратно извлекали и целиком помещали в фиксатор. Непосредственно перед заливкой материала в

парафин вырезали затылочные доли головного мозга, соответствующие полю 17 Бродмана и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы окрашивали крезильовым фиолетовым по Нисслю, гематоксилином и эозинном. Иммуногистохимическую реакцию проводили с использованием моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов, VEGF (Abcam, США) в рабочем разведении 1:100.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе «AxioStar plus» (Carl Zeiss, Германия), при увеличении ок.10, об. 100. Подсчет клеток проводили в зоне первичной зрительной коры (зона V1), в 10 случайных полях зрения II, IV и V слоях зрительной коры каждого животного подсчитывали: долю нормохромных и гиперхромных нейронов со сморщиванием и без признаков пикноза, нервных клеток с очаговым и тотальным хроматолизом, а также VEGF⁺ нейронов, VEGF⁺ эндотелиоцитов капилляров и венул. Количество глиоцитов подсчитывали в 1 мм² среза.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «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 стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличающемся от нормального – в виде медианы и квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Проверку на гомогенность дисперсий производили 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, для оценки различий между двумя выборками использовали критерий Манна–Уитни. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05, при $0,05 < p < 0,06$ высказывались о тенденции.

Результаты и их обсуждение

Морфологическая картина зрительной коры в 1-й и 3-й группах характеризовалась нормальной архитектурой слоев. В коре животных 1-й группы встречались единичные гиперхромные нейроны без сморщивания, а также нейроны с очаговым хроматолизом (рис. 1a, b). Изменения зрительной коры в 3-й группе были наиболее выражены в IV и V слоях и, помимо обратимых нарушений в нейронах, характеризовались тотальным хроматолизом и накоплением в цитоплазме нейрони-

тов крупных светлых вакуолей (рис. 1c). Данные изменения связаны с дистрофическими изменениями цитоплазмы и являются отражением неспецифической реакции нейронов на недостаток кислорода [1, 5]. Количественный анализ позволил установить статистически значимое увеличение нейронов с тотальным хроматолизом во всех изучаемых слоях коры, с преобладанием в IV и V слоях (рис. 1b).

Доля гиперхромных нейронов без сморщивания значимо преобладала во II и IV слоях (рис. 1d, 2d), гиперхромных сморщенных нейронов – достоверно не отличалась в 1-й и 3-й группах (рис. 2e). При этом незначительное количество выявленных гиперхромных сморщенных нейронов подвергалось фагоцитозу глиальными клетками с их проникновением в тело погибающего нейрона, являясь отражением процесса нейрофагии (рис. 1e, f).

При гистологическом исследовании первичной зрительной коры у животных 2-й группы в нейронах II, IV и V слоев наблюдалось статистически значимое увеличение нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, причем, доля клеток с тотальным хроматолизом увеличивалась практически вдвое по сравнению с таковой в 1-й группе (рис. 2b, c). Доли гиперхромных сморщенных нейронов и гиперхромных нейронов без сморщивания также были достоверно выше во всех трех слоях, однако лишь в IV слое наблюдалось наиболее выраженное увеличение гиперхромных нейронов со сморщиванием (рис. 2e).

В 4-й группе отмечались патологические изменения нейроцитов во всех изучаемых слоях первичной зрительной коры. По сравнению с 3-й группой наблюдалось статистически значимое увеличение нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом. При этом во II слое доля нейронов с тотальным хроматолизом увеличивалась в 2,4 раза по сравнению с таковой в 3-й группе (рис. 2c). Возрастала доля гиперхромных нейронов со сморщиванием, при этом все чаще в поле зрения встречались признаки нейрофагии и глиоза, появлялись «клетки-тени».

Выявленные дегенеративные изменения нейронов первичной зрительной коры в виде очагового и тотального хроматолиза, гиперхромии нейронов являются неспецифическими, появляются при острых и хронических нарушениях метаболизма мозга различной этиологии, и на ранних стадиях являются отражением реактивных процессов, а при длительном течении могут приводить к гибели нейронов [1, 6, 7]. Несмотря на это, ряд авторов считают описанные нарушения «типичными» морфологическими проявлениями старения мозга, и дают ему определение «старческий хроматолиз» [2, 4]. Гиперхромия нейронов сопровождается нарушением

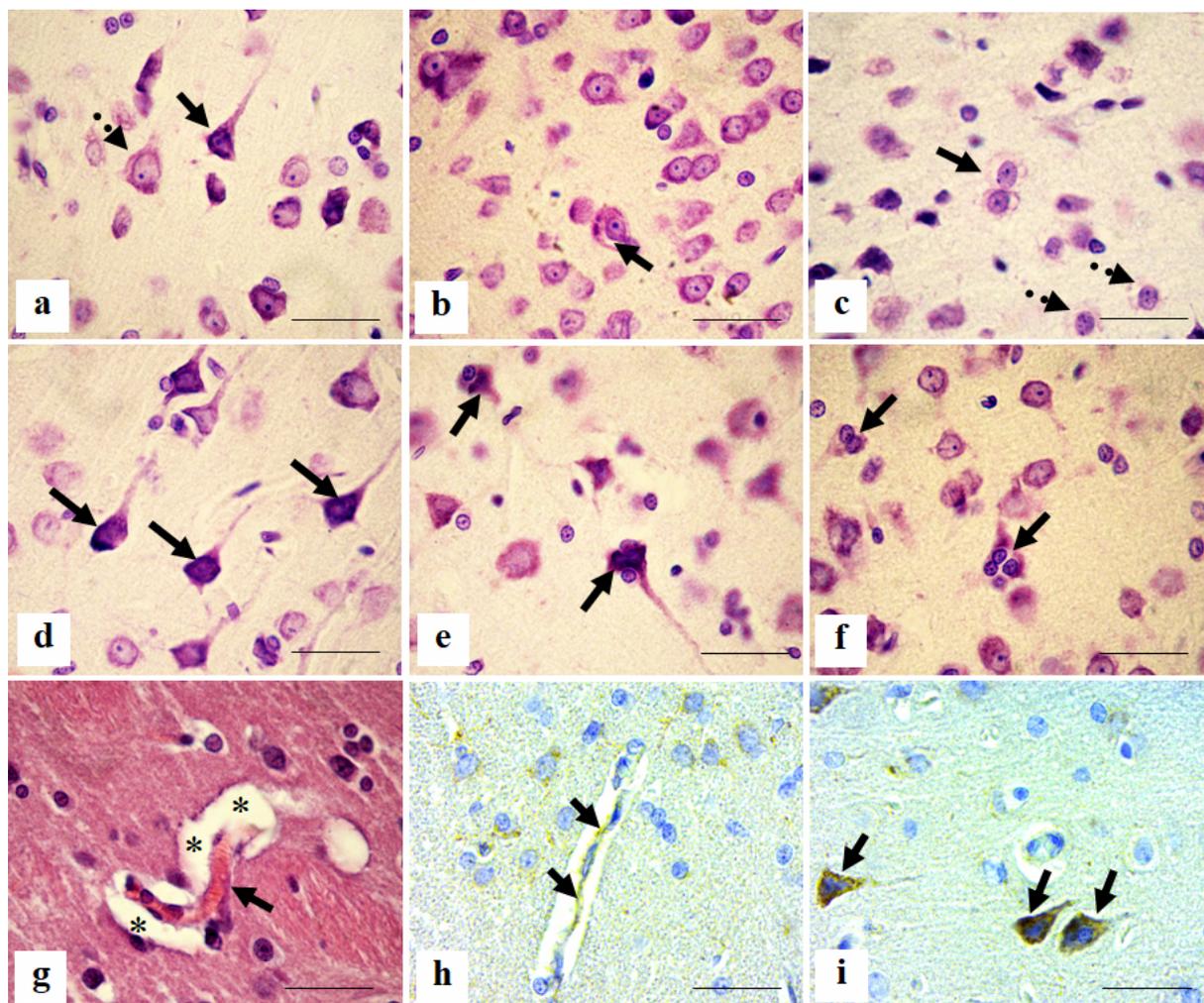


Рис. 1. Гистологические изменения нейронов и нейроглии первичной зрительной коры, связанные с возрастом и ФЖД: а – гиперхромный нейрон без сморщивания (сплошная стрелка) и нормохромный нейрон (пунктирная стрелка), 2-я группа; б – нейрон с очаговым хроматолизом (стрелка), 2-я группа; в – внутриклеточный отек (сплошные стрелки) и тотальный хроматолиз (пунктирные стрелки), 3-я группа; д – гиперхромные нейроны без сморщивания (сплошные стрелки), 3-я группа; е – нейронофагия (стрелки), 4-я группа; ф – глиозные узелки (стрелка), 4-я группа; г – сладж эритроцитов (стрелка), периваскулярный отек (*), 4-я группа; h – VEGF-позитивное окрашивание эндотелиоцитов (стрелки), 2-я группа; i – VEGF-позитивное окрашивание цитоплазмы нейронов (стрелки), 4-я группа. а–f – окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю; г – окраска гематоксилином и эозином; h, i – иммуногистохимическая реакция с VEGF, $\times 300$, шкала – 30 мкм.

Fig. 1. Histological changes in the primary visual cortex of rats associated with age and FFD: a – hyperchromic neuron without shriveling (solid arrow) and normochromic neuron (dashed arrow), group 2; b – neuron with focal chromatolysis (arrow), group 2; c – intracellular edema (solid arrows) and total chromatolysis (arrows), group 3; d – hyperchromic neuron without shriveling (arrow), group 3; e – neuronophagia (arrows), group 3; f – hyperchromic neuron with shrinkage (arrow), group 4; g – sludge of erythrocytes (arrow), perivascular edema (*), group 4; h – VEGF-positive staining of endothelial cells (arrows), group 2; i – VEGF-positive staining of the neurons cytoplasm (arrows), group 4. a–f – Nissl staining with cresyl violet; g – staining with hematoxylin and eosin; h, i – immunohistochemical reaction with VEGF, $\times 300$, scale – 30 μm .

тинкториальных свойств хромотофильного вещества, белков, нуклеиновых кислот и представляет собой раннюю стадию реакции нейронов на дефицит энергии [1, 15]. При гиперхромии нейронов со сморщиванием уменьшаются размеры клеток, гомогенизируется и значительно снижаются объемы ядра и цитоплазмы, что отражает необратимые явления, предшествующие гибели нейрона [1, 6]. Назначение ФЖД не просто способствовало дегенерации нейронов у молодых крыс (необратимой гиперхромии и сморщиванию нейронов), но также усугубляло нарушения

клеточного метаболизма, связанного с возрастом у старых животных. Наши результаты подтверждаются данными других исследователей, продемонстрировавших нейродегенеративные нарушения, связанные с локальной гипоксией и приводящие к гибели нейронов и их отростков при назначении экспериментальным животным диеты с высоким содержанием углеводов и жира [28, 30].

Сосуды у крыс 2–4-й групп характеризовались неравномерно выраженным полнокровием, участками с периваскулярными отеками, часть сосудов находилась в спавшемся

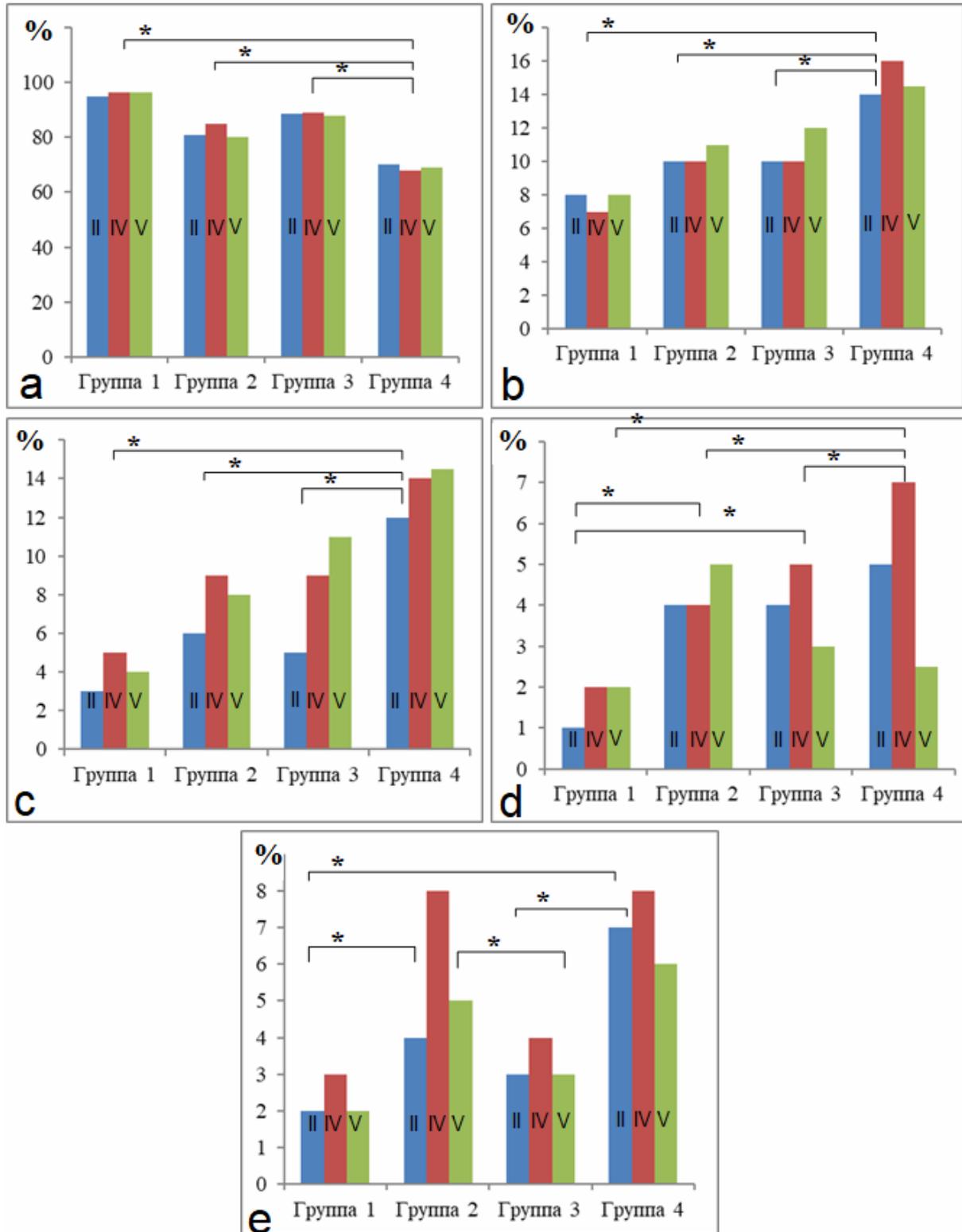


Рис. 2. Изменения процентного содержания нейронов первичной зрительной коры у крыс различного возраста при содержании на ФЖД: а – неизмененные нейроны; б – нейроны с очаговым хроматоллизом; с – нейроны с тотальным хроматоллизом; д – гиперхромные нейроны без сморщивания; е – гиперхромные нейроны со сморщиванием; II, IV, V – слои коры головного мозга; * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Fig. 2. Changes in the percentage of neurons in the primary visual cortex in rats of different ages receiving FFD: a – unaltered neurons; b – neurons with focal chromatolysis; c – neurons with total chromatolysis; d – hyperchromic neurons without pycnosis; e – hyperchromic neurons with pycnosis (II, IV, V – cortical layers); * – statistically significant differences between groups ($p < 0,05$).

состоянии. В части капилляров и венозных сосудов, напротив, наблюдалось выраженное полнокровие со сгустом и сладжем форменных элементов крови (рис. 1g).

Периваскулярные отеки связывают с гипоксией, нейровоспалением, окислительным стрессом и ригидностью сосудов, что ухудшает кровоток и нарушает функционирование гемато-энцефалического барьера. Описанные явления усугубляются в процессе старения [14]. Назначение ФЖД старым крысам способствует прогрессированию сосудистых нарушений, вызывает повреждение гематоэнцефалического барьера, что в свою очередь способствует увеличению проницаемости посткапиллярных венул и оттоку жидкости в периваскулярное пространство [11].

Отмечалось выраженное увеличение VEGF-позитивных эндотелиальных клеток (рис. 1h) во 2-й группе – до 72,2%, что почти в 4 раза превышало показатель в 1-й группе (18,4%; $p=0,003$). Доля VEGF-позитивных эндотелиоцитов в 3-й группе составила 57,1%, в 4-й группе – 78,95% ($p=0,0497$). Повышенная экспрессия VEGF в эндотелии сосудов мозга 18-месячных интактных крыс, вероятно, явилась результатом гипоксии, связанной с возрастными особенностями кровоснабжения мозга. Выраженная экспрессия VEGF в эндотелиоцитах у молодых и старых животных, находившихся на ФЖД, совпадает с данными, полученными другими исследователями [24, 26]. Согласно предложенной авторами гипотезе, VEGF может быть наиболее важным связующим звеном между возникновением микрососудистых поражений и гибелью нейронов при диабетической ретинопатии, поскольку вызывает нейропротекторный и вазоактивный эффекты одновременно.

Интересной находкой в настоящем исследовании стало обнаружение положительной и довольно интенсивной экспрессии VEGF в цитоплазме нейронов у 18-месячных интактных крыс, а также у 6- и 18- месячных крыс после ФЖД (рис. 1i). При подсчете в 1-й группе было установлено 17,8% VEGF-позитивных нейронов, что не отличалось от показателей в 3-й группе – 14,5% ($p=0,134$), во 2-й группе доля VEGF+ нервных клеток увеличивалась до 25,3%, в 4-й группе составила 23,8%. Таким образом, при использовании ФЖД нейроны зрительной зоны коры крыс реагировали увеличением экспрессии VEGF независимо от возраста. Подобные результаты были получены в недавних исследованиях развития коры и гиппокампа у мышей [10, 21]. Авторы предположили, что VEGF не только способствует росту сосудов, но и, независимо от ангиогенеза, непосредственно воздействует на нейроны как нейротрофический фактор, усиливающий свою активность в ответ на появление поврежденных нейронов. Однако данная гипотеза не объясняет отсутствие повышения VEGF-позитивных нейронов у ин-

тактных 18-месячных крыс с наличием дегенеративных изменений нервных клеток в зрительной коре.

Обращало на себя внимание увеличение глиальных элементов, количество которых у крыс 2-й группы увеличивалось до 700,67 (666,67; 733,33) клеток в 1 мм^2 , тогда как в 1-й группе показатель составил 600,33 (600,00; 733,33) клеток в 1 мм^2 ($p=0,0497$). Также было отмечено увеличение количества глиоцитов у крыс 4-й группы до 1000,00 (933,33; 1066,67) клеток в 1 мм^2 , что превышало значения в 3-й группе (700,00 [666,67; 900,00] клеток на 1 мм^2 , $p=0,0015$). Выявленная глиальная реакция у 18-месячных интактных крыс, а также молодых и старых крыс, находившихся на ФЖД, которая приводила к значительному увеличению количества глиальных клеток с формированием глиальных узелков и нейронофагии, явилась результатом гиперреактивности нейроглии в ответ на повреждение нейронов. Подобные результаты были показаны в префронтальной коре крыс, а также в гиппокампе и гипоталамусе у мышей, находившихся в течение длительного времени на диете с высоким содержанием углеводов и свиного сала [19, 30]. Причем, в фагоцитозе погибающих нервных клеток при ФЖД могут быть задействованы не только клетки микроглии, но также астроциты и олигодендроциты [12]. Так, выраженный астро- и микроглиоз при избыточном употреблении жиров, связывали с нейрохимическими изменениями в мозге, которые вызывали гиперэкспрессию глиальных специфических белков (GFAP в астроцитах и Iba-1 в микроглиоцитах) [11]. Фагоцитарная активность олигодендроцитов также была подтверждена в различных экспериментах [1, 9, 13]. Вместе с тем было показано, что назначение диеты с высоким содержанием жиров в течение длительного времени способствовало апоптозу олигодендроцитов и утрате способности к регенерации миелина [17, 18].

Дегенеративные изменения, вызванные диетой с повышенным содержанием углеводов и жиров, сопровождаются развитием инсулинорезистентности, которая в том числе проявляется и в мозге [19]. При этом развивается инсулинорезистентное состояние нейронов и всего мозга, что было показано в культуре нейронов инкубированных с высокими концентрациями сахара [22]. Развитие инсулинорезистентности у нейронов отмечалось в исследовании мозга при дегенеративных заболеваниях, что, по мнению авторов, тесно связывалось как с нарушением передачи сигналов инсулина, так и с нарушением метаболизма глюкозы в головном мозге [25]. При биохимическом исследовании сыворотки крови нами было установлено увеличение концентрации глюкозы у крыс во 2-й и 4-й группах до $7,3\pm 0,2\text{ мМ/л}$ и $7,7\pm 0,2\text{ мМ/л}$ соответственно (в 1-й группе – $5,4\pm 0,2\text{ мМ/л}$

($p=0,018$); во 2-й группе – $6,0\pm 0,1$ мМ/л ($p=0,0012$), а так же интегрального индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Однако лишь в 4-й группе увеличение НОМА-IR было выражено максимально – до $12,1\pm 3,3$ (в 1-й группе – $2,9\pm 0,3$, во 2-й группе – $5,9\pm 0,9$ ($p=0,020$), в 3-й группе – $5,4\pm 0,6$ ($p=0,015$)). Кроме того, в сыворотке крови отмечалась тенденция к нарастанию уровня холестерина, содержание которого в 4-й группе составило $3,1\pm 0,2$ мМ/л, в 1-й группе – $2,7\pm 0,2$ мМ/л, во 2-й и 3-й группах – по $2,8\pm 0,1$ мМ/л соответственно. При этом уровни триацилглицеридов в сыворотке крови крыс статистически значимо не изменялись: 1-я группа – $1,18\pm 0,1$ мМ/л, 2-я и 3-я группы – по $1,16\pm 0,1$ мМ/л соответственно ($p=0,069$); 4-я группа – $1,08\pm 0,1$ мМ/л ($p=0,081$). Выявленные изменения в сыворотке крови сопутствовали развитию структурных изменений зрительной коры у 6- и 18-месячных крыс, находившихся на ФЖД. Вероятно, дисбаланс глюкозы и тенденция к повышению уровня холестерина при ФЖД усиливают перекисное окисление липидов, постепенно ослабляя антиоксидантные системы и повышая уровень окислительного метаболизма, что морфологически проявляется повреждением нервных клеток.

Заключение

Таким образом, употребление фруктозо-жировой диеты усиливает возрастные изменения зрительной зоны коры головного мозга крыс, проявляющиеся сосудистыми нарушениями, дегенеративными изменениями нейронов и гиперреактивностью нейроглии.

Список источников / References

1. Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М.: Медицина; 1979. 167. Bogolepov NN. Ul'trastruktura mozga pri gipoksii. M.: Meditsina; 1979. 167. (in Russ.).
2. Грибанов А.В., Джос Ю.С., Дерябина И.Н., и др. Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(1-2):3-7. Gribanov AV, Dzhos YuS, Deryabina IN, i dr. Starenie golovnogo mozga cheloveka: morfofunktsional'nye aspekty. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2017;117(1-2):3-7. (in Russ.). doi: 10.17116/jnevro2017117123-7.
3. Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Курбатов Б.К., и др. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на сетчатку молодых и старых крыс. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(4):98-104. Logvinov SV, Mustafina LR, Kurbatov BK, i dr. Vliyanie vysokouglevodnoi vysokozhirovoy diety na setchatku molodykh i starykh krysov. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2022;21(4):98-104. (in Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2022-4-98-104.

4. Магнаева А.С., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. Морфологическая характеристика нервной ткани головного мозга при старении. Архив патологии. 2022; 84(4):20-28. Magnaeva AS, Gulevskaya TS, Anufriev PL. Morfologicheskaya kharakteristika nervnoi tkani golovnogo mozga pri starenii. Arkhiv patologii. 2022; 84(4):20-28. (in Russ.). doi: 10.17116/patol20228404120.
5. Макарьева Л.М., Акулинин В.А., Степанов С.С., и др. Морфологическое и морфометрическое описание нейронов сенсомоторной коры головного мозга крыс после перевязки общих сонных артерий. Журнал анатомии и гистопатологии. 2022;11(1):49-58. Makar'eva LM, Akulinin VA, Stepanov SS, i dr. Morfologicheskoe i morfometricheskoe opisanie neuronov sensomotornoi kory golovnogo mozga krysov posle perevyazki obshchikh sonnykh arterii. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2022;11(1):49-58. (in Russ.). doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-1-49-58.
6. Надей ОВ, Иванова ТИ, Суфиева ДА, Агалакова НИ. Морфологические изменения нейронов гиппокампа крыс как результат избыточного потребления фтора. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020;9(2):53-60. Nadei OV, Ivanova TI, Sufieva DA, Agalakova NI. Morfologicheskie izmeneniya neuronov gippokampa krysov kak rezul'tat izbytochnogo potrebleniya ftora. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(2):53-60. (in Russ.). doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-53-60.
7. Романова О.Л., Голубев А.М., Чурилов А.А., Сундуков Д.В., Кислов М.А., Ершов А.В. Повреждения нейронов коры головного мозга при острых отравлениях баклофеном и его сочетанием с этиловым спиртом. Судебная медицина. 2022;8(4):15-24. Romanova OL, Golubev AM, Churilov AA, Sundukov DV, Kislov MA, Ershov AV. Povrezhdeniya neuronov kory golovnogo mozga pri ostryykh otravleniyakh baklofenom i ego sochetaniem s etilovym spirtom. Sudebnaya meditsina. 2022;8(4):15-24. (in Russ.). doi: 10.17816/fm431.
8. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. Front Aging Neurosci. 2022;14:937999. doi: 10.3389/fnagi.2022.937999.
9. Buchanan J, da Costa NM, Cheadle L. Emerging roles of oligodendrocyte precursor cells in neural circuit development and remodeling. Trends Neurosci. 2023;46(8):628-639. doi: 10.1016/j.tins.2023.05.007.
10. Calvo PM, Hernández RG, Pastor AM, de la Cruz RR. VEGF and Neuronal Survival. Neuroscientist. 2024;30(1):71-86. doi: 10.1177/10738584221120803.
11. Chen F, Yi WM, Wang SY, Yuan MH, Wen J, Li HY, Zou Q, Liu S, Cai ZY. A long-term high-fat diet influences brain damage and is linked to the activation of HIF-1 α /AMPK/mTOR/p70S6K signaling. Front. Neurosci. 2022;16:978431. doi: 10.3389/fnins.2022.978431.
12. Damisah EC, Hill RA, Rai A, Chen F, Rothlin CV, Ghosh S, Grutzendler J. Astrocytes and microglia play orchestrated roles and respect phagocytic territories during neuronal corpse removal in vivo. Sci Adv. 2020 Jun 26;6(26):eaba3239. doi: 10.1126/sciadv.aba3239.

13. Hamanaka G, Hernández IC, Takase H, Ishikawa H, Benboujja F, Kimura S, Fukuda N, Guo S, Lok J, Lo EH, Arai K. Myelination- and migration-associated genes are downregulated after phagocytosis in cultured oligodendrocyte precursor cells. *J Neurochem.* 2023 Nov;167(4):571-581. doi: 10.1111/jnc.15994.
14. Hayden MR. The Brain Endothelial Cell Glycocalyx Plays a Crucial Role in the Development of Enlarged Perivascular Spaces in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel).* 2023;13(10):1955. doi: 10.3390/life13101955.
15. Kalaria R, Ferrer I, Love S. Vascular disease, hypoxia and related conditions In: Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A, eds. *Greenfield's neuropathology. Vol 1 9th ed.* Boca Raton, USA: CRC Press; 2015:87–88.
16. Keeling E, Lynn SA, Koh YM, et al. A High Fat "Western-style" Diet Induces AMD-Like Features in Wildtype Mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2022;66(11):e2100823. doi: 10.1002/mnfr.202100823.
17. Kullmann S, Schweizer F, Veit R, Fritsche A, Preissl H. Compromised white matter integrity in obesity. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):273-81. doi: 10.1111/obr.12248.
18. Langley MR, Yoon H, Kim HN, Choi CI, Simon W, Kleppe L, Lanza IR, LeBrasseur NK, Matveyenko A, Scarisbrick IA. High fat diet consumption results in mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and oligodendrocyte loss in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Mar 1;1866(3):165630. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165630.
19. Lizarbe B, Soares AF, Larsson S, Duarte JMN. Neurochemical Modifications in the Hippocampus, Cortex and Hypothalamus of Mice Exposed to Long-Term High-Fat Diet. *Front Neurosci.* 2019;12:985. doi: 10.3389/fnins.2018.00985.
20. Martinelli I, Tayebati SK, Roy P, Micioni Di Bonaventura MV, Moruzzi M, Cifani C, Amenta F, Tomassoni D. Obesity-Related Brain Cholinergic System Impairment in High-Fat-Diet-Fed Rats. *Nutrients.* 2022 Mar 15;14(6):1243. doi: 10.3390/nu14061243.
21. Okabe K, Fukada H, Tai-Nagara I, Ando T, Honda T, Nakajima K, Takeda N, Fong GH, Ema M, Kubota Y. Neuron-derived VEGF contributes to cortical and hippocampal development independently of VEGFR1/2-mediated neurotrophism. *Dev Biol.* 2020 Mar 15;459(2):65-71. doi: 10.1016/j.ydbio.2019.11.016.
22. Onyango AN Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:4321714. doi: 10.1155/2018/4321714.
23. Paz MC, Barcelona PF, Subirada PV, Ridano ME, Chiabrando GA, Castro C, Sánchez MC. 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 Oct 8;8:573987. doi: 10.3389/fcell.2020.573987.
24. Rattner A, Williams J, Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain. *J. Clin. Invest.* 2019;129(9):3807-3820. doi: 10.1172/JCI126655.
25. Rojas-Gutierrez E, Muñoz-Arenas G, Treviño S, Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse.* 2017;71(10):e21990. doi: 10.1002/syn.21990.
26. Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. Relationships Between Neurodegeneration and Vascular Damage in Diabetic Retinopathy. *Front Neurosci.* 2019;13:1172. doi: 10.3389/fnins.2019.01172.
27. Seabrook LT, Peterson CS, Noble D, Sobey M, Tayyab T, Kenney T, Judge AK, Armstrong M, Lin S, Borgland SL. Short- and Long-Term High-Fat Diet Exposure Differentially Alters Phasic and Tonic GABAergic Signaling onto Lateral Orbitofrontal Pyramidal Neurons. *J Neurosci.* 2023 Dec 13;43(50):8582-8595. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0831-23.2023.
28. Valcarcel-Ares MN, Tucsek Z, Kiss T, Giles CB, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Balasubramanian P, Gautam T, Galvan V, Ballabh P, Richardson A, Freeman WM, Wren JD, Deak F, Ungvari Z, Csiszar A. Obesity in Aging Exacerbates Neuroinflammation, Dysregulating Synaptic Function-Related Genes and Altering Eicosanoid Synthesis in the Mouse Hippocampus: Potential Role in Impaired Synaptic Plasticity and Cognitive Decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Feb 15;74(3):290-298. doi: 10.1093/gerona/gly127.
29. Vidal E, Lalarme E, Maire MA, Febvret V, Grégoire S, Gambert S, Acar N, Bretillon L. 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 Apr 12;9(1):5997. doi: 10.1038/s41598-019-42528-9.
30. Wang XL, Li L. Microglia Regulate Neuronal Circuits in Homeostatic and High-Fat Diet-Induced Inflammatory Conditions. *Front. Cell. Neurosci.* 2021;15:722028. doi: 10.3389/fncel.2021.722028.

Информация об авторах

Булацкая Елена Юрьевна – старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета; elenays@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-4098-1741>
 SPIN 7500-2847

✉ Мустафина Лилия Рамильевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета; ул. Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия; lrmustafina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3526-7875>
 SPIN 1070-7905

Богданова Лилия Игоревна – студент Сибирского государственного медицинского университета; liybogdanovaa@gmail.com

Information about the authors

Elena Yu. Bulatskaya – Senior Lecturer, Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University; elenays@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0005-4098-1741>
 SPIN 7500-2847

✉ Liliya R. Mustafina – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University; ul. Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia; lrmustafina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3526-7875>
 SPIN 1070-7905

Liliya I. Bogdanova – Student, Siberian State Medical University; liybogdanovaa@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3540-027X>

SPIN 8421-6054

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета; s_logvinov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

SPIN 3998-9015

Нарыжная Наталья Владимировна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; natalynar@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

SPIN 9391-4214

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; bobersanker@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

SPIN 5045-9600

<https://orcid.org/0000-0002-3540-027X>

SPIN 8421-6054

Sergei V. Logvinov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University;

s_logvinov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

SPIN 3998-9015

Natal'ya V. Naryzhnaya – Doct. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

natalynar@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

SPIN 9391-4214

Boris K. Kurbatov – Junior Researcher, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

bobersanker@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

SPIN 5045-9600

Статья поступила в редакцию 12.09.2024; одобрена после рецензирования 7.03.2025; принята к публикации 24.03.2025.
Submitted 12.09.2024; Revised 7.03.2025; Accepted 24.03.2025.
