

УДК 618.11-006.2-092.9:577.121

**ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОД ВЛИЯНИЕМ
НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ И ОМЕГА-3 У КРЫС
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ**

Ч.С. Жылкичиева

Поликистоз яичников может осложняться метаболическим синдромом, что влечет более серьезные последствия. В эксперименте изучены изменения проявлений метаболического синдрома у крыс с поликистозом яичников. В группе крыс с экспериментальным поликистозом яичников были обнаружены высокий уровень глюкозы, повышение веса животных и другие изменения липидного спектра. Под влиянием низкоуглеводной диеты и приема омега-3 наблюдались улучшения показателей, таких как вес, уровень глюкозы и липидов. Также были изучены морфологические изменения яичников: в группе с экспериментальным поликистозом обнаруживаются множественные кисты, очаги фиброза. В группе, получающей омега-3 *per os* 50 мг 2 раза в день и находящейся на низкоуглеводной диете, видны созревающие фолликулы в большем количестве, чем в контрольной группе. Гормональные изменения характеризовались повышением уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в экспериментальной группе. В группе сравнения наблюдалось снижение уровня тестостерона и ЛГ.

Ключевые слова: поликистоз; яичники; метаболический синдром; глюкоза; липиды.

**ЭНЕЛИК БЕЗДИН ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫК ПОЛИКИСТОЗ ДАРТЫНДА
УГЛЕВОДУ ТӨМӨН ДИЕТАНЫН ЖАНА ОМЕГА-3тҮН ТААСИРИ МЕНЕН ЗАТ
АЛМАШУУ СИНДРОМУНУН ПАЙДА БОЛУШУ**

Ч.С. Жылкичиева

Энелик бездин поликистоз дарты зат алмашуу синдрому менен бир кыйла олуттуу кесепеттерге алып келет. Экспериментте энелик бездин полистоз дарты менен ооруган келемиштердеги зат алмашуу синдромунун көрүнүшүнүн өзгөрүшү изилдөөгө алынган. Энелик бездин эксперименталдык поликистозу менен ооруган келемиштерде глюкозанын жогорку деңгээли, жаныбарлардын салмагынын жогорулашы жана липиддик спектрдеги башка өзгөрүүлөр аныкталды. Углеводу төмөн диетанын жана омега-3тү кабыл алуунун таасири менен, салмак, глюкозанын жана липиддердин деңгээли сыяктуу көрсөткүчтөрдүн жакшырышы байкалды. Ошондой эле, энелик бездеги морфологиялык өзгөрүүлөр изилдөөгө алынды: эксперименталдык поликистоз тобунда көптөгөн кисталар, фиброз очоктору табылган. Бир күндө 2 жолу омега-3 *per os* 50 мг кабыл алган, углеводдору аз диетада болгон топко контролдоочу топко караганда жетилген фолликулдар көп санда болгондугу көрүнүп турат. Эксперименталдык топко гормоналдык өзгөрүүлөр тестостерондун жана лютеиндештирүүчү гормон (ЛГ) деңгээлинин төмөндөшү байкалган.

Түйүндүү сөздөр: поликистоз; энелик без; зат алмашуу синдрому; глюкоза; липиддер.

**MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME UNDER THE EFFECT OF LOW
CARBOHYDRATE DIET AND OMEGA-3 IN EXPERIMENTAL POLYCYSTIC OVARIES**

Ch.S. Zhylkichieva

Polycystic ovaries may be complicated by metabolic syndrome, which can leads to serious consequences. In experiment, it was studied manifestations of metabolic syndrome in rats with experimental polycystic ovaries. In-group

of rats with experimental polycystic ovaries it was founded increased level of glucose, increased weight of animals and other changes of lipid spectrum. Under the effect of low carbohydrate diet and omega-3 it was improving of such indexes as weight, level of glucose and lipids. In addition, it was studied morphological changes of ovaries: in group with experimental polycystic ovaries there were multiple cysts, fibrotic lesions. In group of rats, taking omega-3 and keeping in low carbohydrate diet it was depicted maturing follicles – more than in control group. Hormonal changes characterized by elevation of testosterone and luteinizing hormone (LH) in experimental group. In comparing group, there was decreasing testosterone and LH level.

Keywords: polycystic ovaries; metabolic syndrome; glucose; lipids.

Введение. Проблема бесплодия – одна из наиболее актуальных проблем современной репродуктологии. Значительный вклад в проблему бесплодия вносит синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Считается, что он является причиной более половины всех случаев эндокринного бесплодия (56,2 %) [1, р. 1–13; 2, р. 781–785].

Проблема заключается в том, что СПКЯ с ее проявлениями является лишь верхушкой айсберга, и более серьезную угрозу составляют метаболические осложнения, наиболее заметные из которых метаболический синдром, ожирение, резистентность к инсулину [3, р. 908–915; 4, с. 12–17]. До 47 % женщин с синдромом поликистозных яичников имеют метаболический синдром [5 р. 1–4; 6 р. 31–36]. Поскольку поликистоз яичников является фактором риска развития метаболических нарушений и повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, ранняя диагностика этого состояния может предотвратить серьезные последствия.

Основная цель консенсуса IDF (Международной федерации диабета) – ранняя диагностика симптомов метаболического синдрома. Поэтому выявление изменений липидного спектра при поликистозе яичников позволяет раньше предупредить возможные сердечно-сосудистые осложнения. Обследование женщин с синдромом поликистозных яичников, наряду с сугубо гинекологическим, должно обязательно предусматривать определение показателей липидного обмена.

Целью нашей работы явилось изучение проявлений метаболического синдрома у крыс-самок с экспериментальным поликистозом.

Материалы и методы. Для эксперимента были взяты половозрелые самки крыс линии Вистар. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: контрольная (n = 20) – группа I, опытная (n = 25) с экспериментальным поликистозом, находящаяся на обычном питании – группа II и сравнительная группа (n = 25), получающая омега-3 50 мг *per os* 2 раза в день и находящаяся на низкоуглеводной диете – группа III. Крысы из групп II и III получали в/м тестостерон (400 мг) в течение 7 дней и находились в течение 60 дней в условиях постоянного искусственного освещения. В течение 30 дней ежедневно брали вагинальные мазки с целью изучения эстрального цикла, взвешивали животных и определяли уровень глюкозы глюкометром. Проводилось также ежедневное измерение ректальной температуры.

Цитологическая оценка вагинальных мазков крыс оценивалась по классификации Geist, Salmon и определялись 2 индекса: Индекс созревания (ИС) и кариопикнотический индекс (КПИ). ИС – это процентное отношение трех видов эпителиальных клеток – базальных/парабазальных, промежуточных и поверхностных, КПИ – процентное соотношение поверхностных клеток с пикнотическим ядром ко всем остальным клеткам. Повышение числа поверхностных клеток с пикнотическим ядром коррелирует с повышенной эстрогенной стимуляцией.

Производили забор крови (на 60-е сутки) на определение липидного спектра и уровня гормонов [7, р. 22–28; 8, р. 1–3]. Определяли тестостерон, эстрадиол, ФСГ и ЛГ, а также липидный спектр (индекс атерогенности, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды и общий холестерин) в лаборатории Express Plus г. Бишкек.

Животных выводили из эксперимента с помощью передозировки диэтилового эфира и проводили забор яичников для гистологического исследования. Морфологическое исследование проводилось на базе РПАБ. Материал фиксировали в 10%-м растворе формалина, заливали в парафин, изготавливали

гистологические срезы и окрашивали их гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statist».

Результаты исследования и их обсуждение. Гистологическая картина яичников в контрольной группе показывает нормальные структуры яичников с созревающей яйцеклеткой, отсутствием зон кровоизлияний, фиброза и формирования кист (рисунок 1, а). В группе с экспериментальным поликистозом обнаруживаются множественные кисты, очаги фиброза (рисунок 1, б).

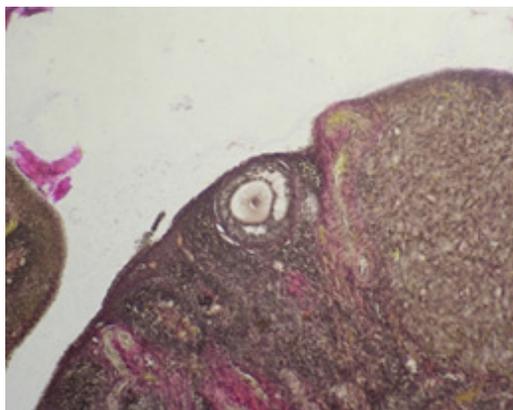


Рисунок 1, а – Яичник крысы из контрольной группы. Окраска по Ван-Гизону. × 100

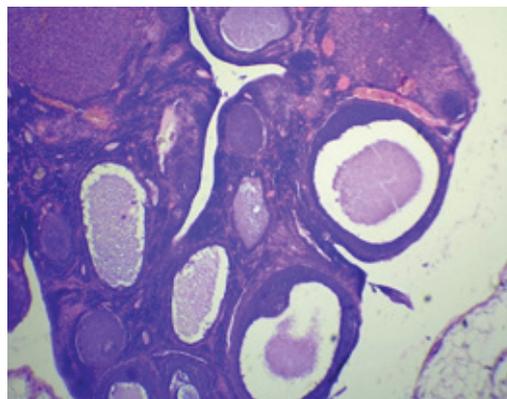


Рисунок 1, б – Яичник крысы из опытной группы. Окраска гематоксилин-эозином. × 40

Рисунки 2, а и 2, б показывают поликистозные изменения как первого, так и второго яичника в крупном увеличении в группе с экспериментальным поликистозом.

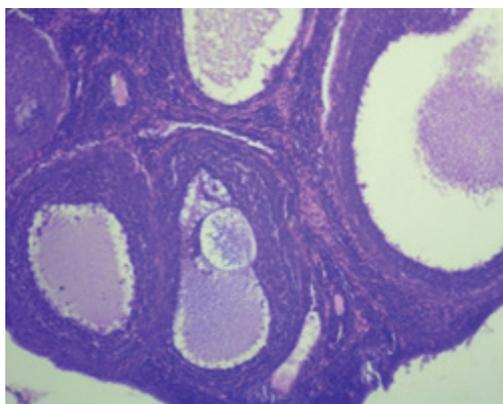


Рисунок 2, а – Яичник крысы из опытной группы. Окраска гематоксилин-эозином. × 100. Первый яичник

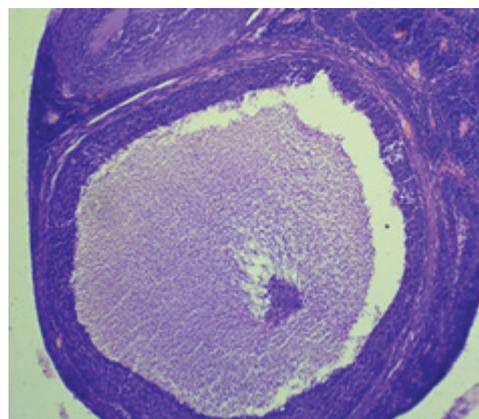


Рисунок 2, б – Яичник крысы из опытной группы. Окраска гематоксилин-эозином. × 100. Второй яичник

Рисунки 3, а и 3, б отображают плотную белочную оболочку, что характерно для СПКЯ при окрашивании по Ван-Гизону. Это свидетельствует об отсутствии овуляции и формировании множественных кист в обоих яичниках.

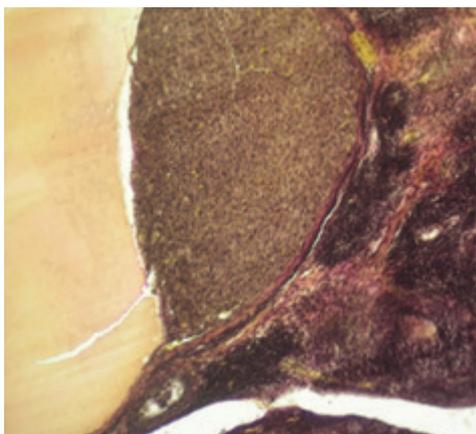


Рисунок 3, а – Яичник крысы из опытной группы. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. Первый яичник

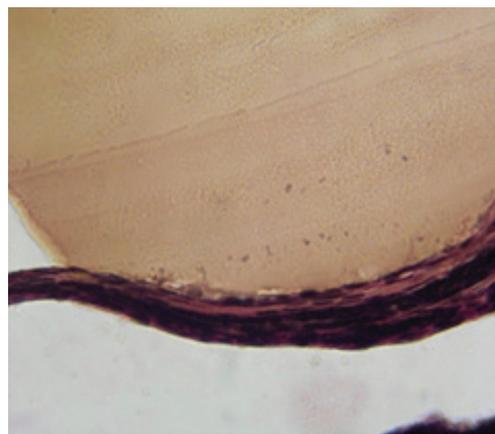


Рисунок 3, б – Яичник крысы из опытной группы. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. Второй яичник

В группе, получающей омега-3 50 мг *per os* 2 раза в день и находящейся на низкоуглеводной диете видны созревающие фолликулы в большем количестве, чем в контрольной группе (рисунки 4, а и 4, б). Желтых тел достаточно много (как подтверждение, что яйцеклетка благополучно вышла в брюшную полость). Белочная оболочка не толстая, но коллагеновые волокна просматриваются.

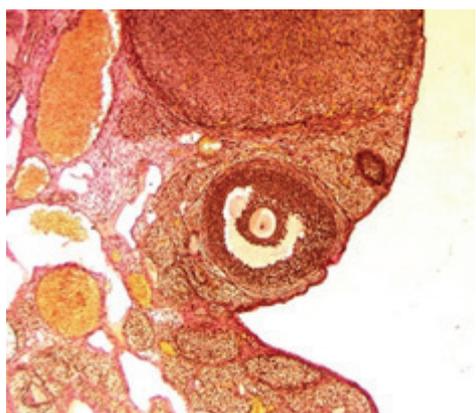


Рисунок 4, а – Яичник крысы сравнительной группы. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. Первый яичник

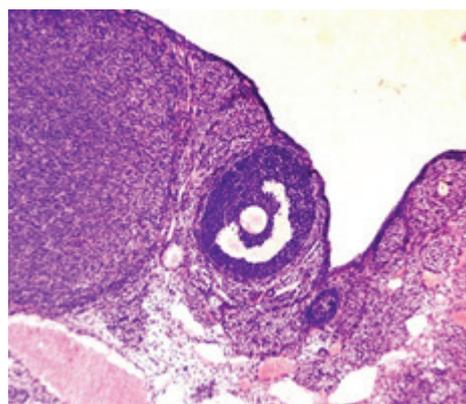


Рисунок 4, б – Яичник крысы сравнительной группы. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$. Второй яичник

Таблица 1 отражает изменения уровня гормонов. В группе с экспериментальным поликистозом отмечается повышение уровня тестостерона, эстрадиола и ЛГ (лютеинизирующий гормон) по сравнению с контролем, снижение уровня ФСГ (фолликулостимулирующий гормон).

Таблица 2 отражает изменения липидного спектра. В группе с экспериментальным поликистозом выше индекс атерогенности по сравнению с контролем, повышение уровня липопротеинов низкой плотности ($0,48 \pm 0,18$), триглицеридов ($0,63 \pm 0,19$) и общего холестерина ($1,68 \pm 0,14$).

Таблица 1 – Изменения уровня гормонов

Группа	Тестостерон (нмоль/л)	Эстрадиол (пг/мл)	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)
Контрольная, n = 25	1,66 ± 0,04	639,59 ± 22,97	0,2 ± 0,01	0,1 ± 0,03
Опытная, n = 25	23 ± 0,61*	1228,7 ± 38,74*	0,1 ± 0,02	0,4 ± 0,02*
Сравнительная, n = 25	7,4 ± 0,7*	723 ± 41,5*	0,3 ± 0,04	0,2 ± 0,03

Примечание. * – P < 0,05 достоверно по отношению к контрольной группе.

Таблица 2 – Изменения уровня липидов

Группа	Индекс атерогенности	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)
Контрольная, n = 25	1,52 ± 0,5	0,17 ± 0,08	1,43 ± 0,89	1,04 ± 0,13	0,52 ± 0,15
Опытная, n = 25	2,36 ± 0,83	0,48 ± 0,18*	0,40 ± 0,9	1,68 ± 0,14*	0,63 ± 0,19
Сравнительная, n = 25	1,62 ± 0,12	0,23 ± 0,03*	1,35 ± 0,07	1,34 ± 0,04*	0,50 ± 0,04

Примечание. * – P < 0,05 достоверно по отношению к контрольной группе.

Таблица 3 отражает изменения веса животных в ходе эксперимента. В группе с экспериментальным поликистозом масса тела животных выше (274 ± 36 г) по сравнению с контролем (143 ± 18 г). В группе сравнения же наблюдается более низкий вес (152 ± 24 г).

Таблица 3 – Показатели веса животных

Группа	Вес животных (в начале эксперимента), г	Вес животных (в конце эксперимента), г
Контрольная, n = 25	135 ± 24	143 ± 18
Опытная, n = 25	154 ± 23	274 ± 36*
Сравнительная, n = 25	164 ± 31*	152 ± 24

Примечание. * – P < 0,05 достоверно по отношению к контрольной группе.

Таблица 4 показывает уровень глюкозы животных в ходе эксперимента. В группе с экспериментальным поликистозом отмечается более высокий уровень глюкозы (7,6 ± 0,01 ммоль/л) по сравнению с контролем (6,4 ± 0,02 ммоль/л). В группе сравнения уровень глюкозы более низкий (5,4 ± 0,04 ммоль/л).

Таблица 4 – Уровень глюкозы у животных

Группа	Глюкоза (в начале эксперимента), ммоль/л	Глюкоза (в конце эксперимента), ммоль/л
Контрольная, n = 25	6,2 ± 0,03	6,4 ± 0,02
Опытная, n = 25	5,8 ± 0,02*	7,6 ± 0,01
Сравнительная, n = 25	5,9 ± 0,08	5,4 ± 0,04*

Примечание. * – P < 0,05 достоверно по отношению к контрольной группе.

Заключение. Наши исследования показали нарушение эстрального цикла у животных с экспериментальным поликистозом, что подтверждается изменением эпителиальных клеток влагалища. Показатели гормонального спектра при нарушении эстрального цикла у животных с экспериментальным поликистозом подтверждаются морфологическим изменением яичников. На фоне низкоуглеводной диеты наблюдаются улучшения показателей метаболического синдрома, такие как снижение веса и уровня глюкозы, а также показатели липидного спектра.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление быстрых и легкодоступных методов диагностики предикторов метаболического синдрома, лежащих в основе СПКЯ.

Литература

1. *Sirmans S., Pate K.* Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Epidemiol.* 2013. Dec 18. № 6.

2. *Azziz R.* Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: Rotterdam criteria are immature // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. № 91.
3. *Glueck C.J., Papanna R., Wang P., Goldenberg N., Sieve-Smith L.* (2003) Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome // *Metabolism.* 2003. № 52.
4. *Сухих Г.Т.* Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Г.Т. Сухих, А.М. Бирюкова, Т.А. Назаренко [и др.] // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 4.
5. *Yildizhan B., Anik Ilhan G., Pekin T.* The impact of insulin resistance on clinical, hormonal and metabolic parameters in lean women with polycystic ovary syndrome // *J Obstet Gynaecol.* 2016. May. № 3.
6. *Sang Su Lee, Do Hoon Kim, Ga-Eun Nam et al.* Association between Metabolic Syndrome and Menstrual Irregularity in Middle-Aged Korean Women // *Korean J Fam Med.* 2016. № 37.
7. *Amar Nagesh Kumar, Jupalle Nagaiah Naidu, Uppala Satyanarayana et al.* Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome // *International Journal of Fertility and Sterility.* Vol. 10. № 1. Apr-Jun 2016.
8. *Mukilan Ramadoss, Gunasekaran Ramanathan, Angelie Jessica Subbiah et al.* Heart Rate Changes in Electroacupuncture Treated Polycystic Ovary in Rats // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016. Mar. Vol. 10 (3).