

Динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся на высокожировой диете

И.Ю. Деулин, Н.А. Пальчикова, О.П. Молодых, А.М. Синявская, А.И. Субботовская, В.Г. Селятицкая

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Эпидемия ожирения ставит вопросы о выявлении экзогенных и эндогенных факторов риска и расшифровке механизмов его развития, причем, по мнению специалистов, критическим фактором, определяющим здоровье и болезни человека, является избыточное питание, обусловленное нарастанием потребления насыщенных жиров и простых углеводов. Для решения этих вопросов используют экспериментальные подходы, когда лабораторных животных содержат на высококалорийном рационе длительное время, что позволяет получить модель алиментарного ожирения. Целью работы было провести сравнительный динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся в течение 4 и 7 недель на высокожировой диете (ВЖД). **Материал и методы.** В работе использовали половозрелых самцов крыс Вистар. Контрольных животных содержали на диете, в которой жир составлял 10–11 %, опытных – на ВЖД, в которой жир составлял 36 % калорийности суточного рациона за счет добавления к пище топленого свиного сала. Измеряли массу органов и жировой ткани, содержание триглицеридов, общего и холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. Для оценки относительной численности клеток Купфера срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования срезов применяли непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. **Результаты и их обсуждение.** У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 4 недель, увеличились по сравнению с контрольными животными масса тела (на 21 %), массовый индекс забрюшинного, эпидимального и межлопаточного бурого жира (на 56, 33 и 52 % соответственно), содержание триглицеридов в сыворотке (в 2,3 раза), численная плотность клеток Купфера (в 2,1 раза), экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 в печени (в 2,8 раза). Через 7 недель ВЖД активность АлАТ в сыворотке повысилась на 20 %, численная плотность клеток Купфера сохранилась увеличенной в 2,1 раза, уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 вырос в 5 раз относительно контрольных крыс. **Заключение.** Через 4 недели содержания на ВЖД у крыс сформировался фенотип ожирения, сопровождающийся негативными сдвигами структурно-функционального состояния печени; через 7 недель эти негативные изменения усугубились, что позволяет рассматривать использованную модель ожирения у крыс как инструмент для изучения эффективности подходов к нормализации ожирения и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, экспериментальные животные, масса тела и жировых депо, липидный профиль сыворотки, печень, клетки Купфера, матриксная металлопротеиназа 9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ ФТМ с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки. Пальчикова Н.А., e-mail: napalchikova@frcftm.ru

Для цитирования. Деулин И.Ю., Пальчикова Н.А., Молодых О.П., Синявская А.М., Субботовская А.И., Селятицкая В.Г. Динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся на высокожировой диете. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):104–111. doi: 10.18699/SSMJ20250311

Dynamic analysis of obesity formation in rats kept on a high-fat diet

I.Yu. Deulin, N.A. Palchikova, O.P. Molodykh, A.M. Sinyavskaya, A.I. Subbotovskaya, V.G. Selyatitskaya

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

The obesity epidemic raises questions about the identification of exogenous and endogenous risk factors and the mechanisms of its development. According to experts, overeating caused by increased consumption of saturated fats and simple carbohydrates is a significant factor in determining human health and disease. To solve these problems, experimental approaches are used, such as keeping laboratory animals on a high-calorie diet for an extended period of time, which allows for the creation of a model of obesity. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the development of obesity in rats fed a high-fat diet (HDL) for 4 and 7 weeks. **Material and methods.** Sexually mature male Wistar rats were used in the work. Control animals were kept on a diet in which fat was 10–11 %, experimental rats – on an HDL, in which fat accounted for 36 % of the caloric content of the daily diet due to the addition of melted pork fat to the food. The mass of organs and adipose tissue, the content of triglycerides, total and cholesterol, high- and low-density lipoproteins, and the activity of alanine and aspartate amino transferase in blood serum were measured. Liver sections were stained with hematoxylin and eosin to assess the relative number of Kupffer cells. An indirect streptavidin peroxidase method was used for immunohistochemical examination of sections. **Results and discussion.** In rats kept on HDL for 4 weeks, the following parameters increased in comparison with control animals: body weight by 21 %, mass index of retroperitoneal, epidermal and interscapular brown fat (by 56, 33 and 52 %, respectively), serum triglyceride content by 2.3 times, numerical density of Kupffer cells by 2.1 times, the expression of matrix metalloproteinase 9 in the liver by 2.8 times. After 7 weeks of HDL, alanine amino transferase activity in serum increased by 20 %, the numerical density of Kupffer cells remained 2.1-fold increased, and the expression level of matrix metalloproteinase 9 raised 5-fold relative to control rats. **Conclusions.** After 4 weeks of HDL treatment, the rats developed an obesity phenotype, accompanied by negative shifts in the structural and functional state of the liver; after 7 weeks, these negative changes worsened, which allows us to consider the used model of obesity in rats as a tool for studying the effectiveness of approaches to normalizing obesity and related diseases.

Key words: obesity, experimental animals, body and fat store weight, serum lipid profile, liver, Kupffer cells, matrix metalloproteinase 9.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out as part of the fulfillment of the State assignment of the FRC FTM, using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

Correspondence author. Palchikova N.A., e-mail: napalchikova@frcftm.ru

Citation. Deulin I. Yu., Palchikova N.A., Molodykh O.P., Sinyavskaya A.M., Subbotovskaya A.I., Selyatitskaya V.G. Dynamic analysis of obesity formation in rats kept on a high-fat diet. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):104–111. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250311

Введение

Эпидемия ожирения, рассматриваемого в настоящее время как хроническое заболевание [1], распространяется на население не только развитых, но и развивающихся стран и ставит перед исследователями в области медико-биологической науки вопросы о выявлении экзогенных и эндогенных факторов риска и расшифровке механизмов развития ожирения. К основным экзогенным факторам риска развития ожирения относят избыточное питание, снижение физической активности, психоэмоциональные стрессы, действие эндокринных разрушителей, которые могут вмешиваться в эндокринную регуляцию энергетического обмена [2, 3], причем, по мнению специалистов, именно пища является критическим фактором, определяющим здоровье и болезни человека [1].

Избыточное питание обусловлено не столько увеличением количества потребляемой пищи, сколько нарастанием потребления насыщенных жиров и простых углеводов, которые в чрезмер-

ных количествах входят в состав широко используемого в настоящее время фастфуда, т.е. пищевых продуктов с коротким временем приготовления и потребления [4]. Именно жиры и углеводы делают эти пищевые продукты привлекательными для человека, поскольку они отвечают за вкусовые свойства пищи [5]. Неумеренное потребление богатой жирами и углеводами пищи изменяет метаболические пути утилизации этих продуктов, нарушает параметры эндокринной регуляции метаболизма, вызывает развитие ожирения, являющегося фактором риска формирования метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, некоторых видов рака и психических расстройств [6–8], что, в свою очередь, требует разработки новых профилактических и терапевтических подходов, с высокой эффективностью предотвращающих негативное влияние избыточного высококалорийного питания на организм.

Для решения этих вопросов часто используют экспериментальные подходы, когда, в частности, такие лабораторные животные, как крысы или

мышцы, содержатся на высококалорийном рационе длительное время, что позволяет получить модель алиментарного ожирения и использовать ее для проверки эффективности различных способов снижения массы тела [9]. С подобными целями используют также генетически модифицированных животных, у которых моногенная мутация, связанная с одним геном, вызывает ожирение [10]. При отсутствии идеальных экспериментальных моделей ожирения, которые вызваны чрезмерным потреблением жиров и сахаров, с большей надежностью воспроизводят ожирение и ключевые аспекты патогенеза ожирения, служащие первопричиной метаболических заболеваний человека [11].

Важную роль при моделировании ожирения у лабораторных животных играет качественный и количественный состав их рациона. Так, ожирение у крыс наиболее часто вызывают путем добавления в рацион насыщенных жиров (высокожировые диеты, ВЖД), рафинированных углеводов, холестерина или смеси жиров и углеводов (комбинированные диеты) [10]. С этими целями используют также так называемую «диету кафетерия», когда в рацион добавляют печенье, сладости и другие продукты, богатые натрием, сахаром и жиром с высокими вкусовыми свойствами, вызывающими гиперфагию у животных [12].

Использование в экспериментальных работах различных ВЖД зависит от целей исследования и поставленных в работе задач [13, 14]. Но в любом случае тщательная метаболическая характеристика эффектов любой диеты в конкретных лабораторных условиях является важной для дальнейших исследований с этой моделью ожирения, поскольку диетические вмешательства не стандартизованы, следовательно, фенотип, вызванный диетой, может заметно различаться в разных исследованиях [15, 16].

Эффекты ВЖД различаются также в зависимости от линии крыс, их возраста и пола [17, 18], а также длительности кормления высокожировыми рационами [19]. Увеличение длительности нахождения животного на ВЖД может вызывать как дальнейшее усугубление формирующегося патологического процесса [20], так и нивелирование эффектов ВЖД на набор массы тела и жира у животного, что может быть обусловлено уменьшением потребления корма, например, в связи с ежедневным однообразием пищи [12]. Однако в последнем случае возникает вопрос, претерпевают ли обратное развитие те изменения на структурно-функциональных уровнях, которые сформировались в первые дни и недели воздействия ВЖД, либо они сохраняются или даже прогрессируют далее, так как патологический процесс, за-

пущенный изначально, может развиваться за счет снижения резистентности организма.

В качестве маркеров развития ожирения у грызунов предложено использовать такие показатели, как массы тела и жира (общего, подкожного и висцерального), а также величины других параметров, включая липидный профиль и показатели «здоровья» печени [19]. При этом следует отметить, что многие исследователи рассматривают различия в наборе массы тела в качестве основного параметра для оценки результата развития ожирения [21].

Цель работы – провести сравнительный динамический анализ формирования ожирения у крыс, содержащихся в течение 4 и 7 недель на ВЖД.

Материал и методы

В работе использовали половозрелых самцов крыс Вистар, полученных из биопитомника ООО «СМК Стезар» (г. Владимир). Животных содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и пище, при этом ежедневно кормушка каждой крысы содержала 40 г пищи (в рацион входила запаренная перловая крупа с добавлением растительного масла и молочной витаминно-минеральной смеси типа «Малютка», а также 5 г гранулированного корма для грызунов производства компании «БиоПро», Новосибирск). Жир составлял 10–11 % калорийности суточного рациона.

После периода адаптации (7 суток) часть крыс, выбранных случайным образом, была переведена на диету с повышенным содержанием жира – ВЖД. К стандартному рациону добавляли топленое свиное сало (лярд), богатое насыщенными жирными кислотами, из расчета 100 г/кг пищи и увеличивали количество корма до 50 г на одно животное, жир составлял 36 % калорийности суточной порции. В динамике исследования измеряли массу тела животных. Крыс из эксперимента выводили декапитацией через 4 и 7 недель после начала кормления ВЖД.

Измеряли массу органов и жировой ткани с использованием электронных весов SPU-202, дискретность отсчета 0,01 г (ОНАУС, США), вычисляли массовые индексы (масса органа/100 г массы тела). В сыворотке крови измеряли содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, активность АлАТ и АсАТ колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных тест-систем производителя.

Образцы печени обрабатывали по стандартной методике получения парафиновых срезов. Для оценки относительной численности клеток Купфера срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования срезов применяли непрямой стрептавидин-пероксидазный метод; использовали тест-систему и первичные поликлональные антитела к матриксной металлопротеиназе 9 (ММП9) (Rabbit Polyclonal MMP9 antibody, ab38898) в разведении, рекомендованном производителем (Abcam, США).

Стекла со срезами сканировали на цифровом гистопатологическом сканере микропрепаратов KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International CO, LTD). Абсолютную численность клеток Купфера и гепатоцитов в поле зрения измеряли на сканированных изображениях с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США, OpenSource) в 30 произвольно взятых полях зрения (вне портальных трактов и центральных вен) при увеличении в 400 раз, затем проводили оценку численности клеток Купфера относительно количества гепатоцитов. Экспрессию ММП9 оценивали суммарно по позитивно окрашенным структурам среза образца печени с помощью модуля «Иммуногистохимия» в программе QPath (Qpath Limited, United Kingdom, OpenSource) в 30 произвольно взятых полях зрения при увеличении в 200 раз как долю от общей площади среза.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для множественных сравнений применяли

критерий Краскела – Уоллиса, при парных сравнениях – критерий Манна – Уитни. Результаты измерения массы тела и органов, а также биохимических показателей представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Ме [25–75%]). Данные по численной плотности клеток Купфера и экспрессии ММП9 в печени представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка. Уровень статистической значимости принимали соответствующим $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходная масса тела животных перед их распределением на контрольную группу и группу ВЖД составила 255 [243–263] г. В табл. 1 представлены результаты измерения массы тела, жировых депо и некоторых органов крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД.

У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 4 недель, масса тела была больше, чем у животных контрольной группы, на 21 %. Также значительно выше были величины относительной (на 100 г массы тела) массы белого жира: забрюшинного – на 56 %, эпидимального – на 33 %, межлопаточного бурого жира – на 52 %. При этом массовые индексы внутренних органов крыс не различались между группами, за исключением тимуса, относительная масса которого уменьшилась на 27 % по сравнению с контрольными животными. Это согласуется со сведениями из научной литературы о том, что ожирение ускоряет возрастную инволюцию тимуса [22]. В разных работах время нахождения животного на ВЖД, используемое для развития ожирения, варьирует в широких

Таблица 1. Масса тела, жировых депо и некоторых органов крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

Table 1. Body weight, fat depots and some organs of rats after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

Показатель (масса)	4 недели		7 недель	
	Контроль, <i>n</i> = 9	ВЖД, <i>n</i> = 10	Контроль, <i>n</i> = 6	ВЖД, <i>n</i> = 5
Масса тела перед забоем, г	300 [288–305]	365** [356–384]	390 [382–394]	400 [382–415]
Забрюшинный белый жир, г/100 г массы тела	0,97 [0,72–1,46]	1,51** [1,43–1,94]	1,92 [1,52–2,17]	1,66 [1,39–2,04]
Эпидимальный белый жир, г/100 г массы тела	1,03 [0,79–1,17]	1,37 [1,06–1,53]	1,04 [0,88–1,26]	1,20 [1,02–1,54]
Межлопаточный бурый жир, мг/100 г массы тела	95,1 [60,3–112,3]	144,1* [109,3–169,8]	130,7 [124,2–140,5]	117,6 [100,6–131,3]
Тимус, мг/100 г массы тела	147,5 [107,4–238,6]	107,6* [90,6–134,4]	127,3 [115,1–139,7]	122,0 [102,7–148,8]
Почки, г/100 г массы тела	0,58 [0,54–0,68]	0,58 [0,56–0,59]	0,57 [0,53–0,61]	0,61 [0,55–0,62]
Селезенка, г/100 г массы тела	0,24 [0,23–0,27]	0,23 [0,21–0,28]	0,22 [0,21–0,23]	0,21 [0,19–0,23]
Сердце, г/100 г массы тела	0,37 [0,33–0,41]	0,36 [0,35–0,40]	0,30 [0,29–0,31]	0,32 [0,32–0,32]
Семенники, г/100г массы тела	0,48 [0,29–0,50]	0,44 [0,34–0,46]	0,43 [0,41–0,45]	0,43 [0,41–0,45]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

пределах, от 8 дней до 27 недель [19]. В исследовании [21] показано, что при длительном содержании крыс на ВЖД с содержанием жира 37 % через 7 недель прирост массы тела относительно животных, содержащихся на контрольной диете, становится стабильно более высоким. Однако имеются сведения и о меньших сроках содержания крыс на ВЖД, при которых в организме выявляются изменения параметров метаболизма, характерные для ожирения [23, 24].

Основными показателями липидного профиля являются содержание в сыворотке крови ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Через 4 недели содержания на ВЖД у крыс в 2,3 раза увеличилось содержание ТГ относительно величины показателя у контрольных животных. Значения остальных параметров также увеличились, но в меньшей степени – рост составил около 10 %. Поскольку ТГ являются основным компонентом жировой ткани, повышение концентрации этого липида в сыворотке может указывать на наличие метаболических изменений в организме [25], хотя активность трансаминаз в сыворотке крыс через 4 недели содержания на ВЖД не изменилась (табл. 2). У крыс, содержащихся на ВЖД в течение 7 недель, масса тела и относительные массы жировых депо практически не отличались от величин показателей у контрольных крыс (см. табл. 1). Рост концентрации ТГ составил немногим более 10 %, а величины остальных показателей липидного профиля не отличались от контрольных значений (см. табл. 2). С чем же может быть связана такая низкая реакция при более длительном содержании крыс на ВЖД? Известно, что чем старше животные, тем скорость набора массы тела у них ниже [26]. С другой стороны, имеются сведения, что постоянное потребление гиперкалорийной диеты крысами может вызывать лишь первоначальное

увеличение потребления пищи с дальнейшим восстановлением исходного пищевого поведения или даже с уменьшением потребления корма [12, 27].

Обращает на себя внимание тот факт, что у крыс через 7 недель потребления ВЖД в сыворотке крови на 20 % увеличилась активность АлАТ относительно контрольных величин. Следовательно, кормление животных ВЖД вызвало через 4 недели накопление ТГ в крови, но через 7 недель дополнительно изменилась активность путей жирового обмена, приводя, вероятно, к поражению ткани печени, на что указывает рост активности АлАТ в сыворотке крови, активность АсАТ при этом повысилась незначительно. Для проверки этого предположения было проведено морфологическое исследование ткани печени.

У животных, находившихся 4 недели на ВЖД, в 2,1 раза увеличилась численная плотность клеток Купфера и в 2,8 раза – экспрессия ММП9 в печени (табл. 3). Через 7 недель кормления ВЖД численная плотность клеток Купфера в печени крыс сохранилась в пределах тех же значений (увеличение по сравнению с контролем в 2,1 раза), но ремоделирование стромы печени усилилось – уровень экспрессии ММП9 вырос в 5 раз по сравнению с контрольными животными. Поскольку ММП9, играющая важную роль в деградации внеклеточных матриксных белков, а также белков базальной мембраны (коллаген, ламинин, эластин, фибрин и протеогликан), секретируется широким рядом типов клеток, среди которых макрофаги являются самым мощным ее источником, то можно говорить, что сохранение стабильно высокого уровня гиперплазии клеток Купфера к 7-й неделе ВЖД сопровождается их внутриклеточной активацией, ведущей к гиперэкспрессии ММП9 [28, 29].

Таблица 2. Липидный профиль и активность трансаминаз в сыворотке крови крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

Table 2. Lipid profile and transaminase activity in rat blood serum after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

Показатель	4 недели		7 недель	
	Контроль, n = 6	ВЖД, n = 7	Контроль, n = 6	ВЖД, n = 8
Содержание ТГ, ммоль/л	0,68 [0,62–0,83]	1,60** [1,12–1,82]	1,42 [1,31–2,00]	1,72 [1,35–2,21]
Содержание ОХС, ммоль/л	1,59 [1,43–1,86]	1,71 [1,59–1,90]	1,97 [1,8–2,11]	2,07 [1,78–2,27]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	0,73 [0,64–0,80]	0,79 [0,74–0,90]	1,05 [1,04–1,08]	1,10 [1,00–1,19]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,50 [0,42–0,60]	0,53 [0,50–0,62]	0,63 [0,61–0,70]	0,63 [0,57–0,73]
Активность АлАТ, Ед/л	53,2 [48,2–56,4]	51,4 [49,4–53,6]	56,4 [52,3–58,1]	66,6** [63,5–72,4]
Активность АсАТ, Ед/л	231,0 [216,0–235,4]	193,5* [164,6–203,9]	248,3 [208,7–274,8]	266,8 [240,7–322,1]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 3. Численная плотность клеток Купфера и экспрессия ММП9 в печени крыс через 4 и 7 недель содержания на ВЖД

Table 3. Numerical density of Kupffer cells and expression of matrix metalloproteinase 9 in the liver of rats after 4 and 7 weeks of maintenance on the high-fat diet

Показатель	4 недели		7 недель	
	Контроль	ВЖД	Контроль	ВЖД
Доля клеток Купфера, %	0,06 ± 0,002	0,13 ± 0,004**	0,07 ± 0,002	0,15 ± 0,004**
Экспрессия ММП9, %	31,5 ± 2,1	81,5 ± 2,6**	21,2 ± 1,1	87,8 ± 1,8**

Примечание. ** – обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля при $p < 0,01$.

Известно, что при ожирении жировая ткань появляется в органах, где она обычно почти не встречается, и, в частности, развивается жировая дистрофия печени [19, 30]. По мере увеличения количества накопленного жира активируется окислительное повреждение печени и, как следствие, повышается лизис гепатоцитов, растет количество клеток Купфера и их активность за счет рекрутирования рециркулирующих моноцитов в ткань и их трансформации в макрофаги. При развитии патологических процессов, в том числе воспалительных, экспрессия ММП-9 повышается, что способствует стимуляции иммунного ответа для инициирования патогенеза и дальнейшего усугубления прогрессирования заболевания [31]. Повышение числа клеток Купфера, экспрессии ММП9 в печени крыс, получавших ВЖД, и активности АЛАТ в сыворотке как маркера повреждения гепатоцитов указывает, что деструкция паренхимы печени сопровождается моделированием стромального компонента с возможным исходом в фиброз.

Заключение

В разных исследованиях при моделировании ожирения у лабораторных животных существенно различается количество добавляемых в рацион жиров и/или углеводов. Так, например, для крыс используют крайне ВЖД, когда в пище содержание жира достигает 50–60 % по калорийности, ВЖД – 30–40 %, низкожировую диету – 10 %, при этом в стандартном гранулированном корме для грызунов количество жира составляет менее 10 % [13]. В проведенной работе использовали ВЖД, в которой содержание жира составляло 36 % калорийности суточной порции. Для анализа процесса формирования ожирения у крыс, содержащихся на ВЖД, использовали прирост массы тела в ходе эксперимента, величины массовых индексов органов и тканей, биохимических показателей крови, указывающих на интенсивность липидного обмена, а также значения некоторых параметров, характеризующих активность деструктивных процессов в печени живот-

ных, а именно активность ММП9 и численную плотность макрофагов. Такой перечень показателей достаточно полно характеризует развитие ожирения [19], и их использование позволило заключить, что через 4 недели содержания на ВЖД в конкретных условиях проведенного исследования у крыс сформировался фенотип ожирения, сопровождающийся негативными сдвигами структурно-функционального состояния печени. Содержание на ВЖД в течение 7 недель привело к нивелированию отличий у крыс, потреблявших ВЖД, от крыс контрольной группы, по показателям массы тела и жировых депо, а также липидного профиля сыворотки крови, но при этом сохранились или даже усугубились негативные изменения в функциональном состоянии печени, что позволяет рассматривать охарактеризованную нами в работе конкретную модель ожирения у крыс как инструмент для изучения эффективности подходов к нормализации ожирения и сопутствующих заболеваний.

Список литературы / References

1. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H.; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes. Rev.* 2017;18(7):715–723. doi: 10.1111/obr.12551
2. Muller M.J., Gaetjens I., Bosy-Westphal A. Prevention of obesity. In: *Handbook of Eating Disorders and Obesity*. Eds. S. Herpertz, M. de Zwaan, S. Zipfel. Springer, 2024. P. 509–517. doi: 10.1007/978-3-662-67662-2_68
3. Dasrbre P.D. Endocrine disruptors and obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2017;6(1):18–27. doi: 10.1007/s13679-017-0240-4
4. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Культура питания российского населения (по результатам социологического исследования). *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(2):13–22. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22
5. Pokida A.N., Zybunovskaya N.V. Food culture of the Russian population: results of a sociological survey. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health*

and Life Environment. 2022;30(2):13–22. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22

5. Brondel L., Quilliot D., Mouillot T., Khan N.A., Bastable P., Boggio V., Leloup C., Pénicaud L. Taste of fat and obesity: different hypotheses and our point of view. *Nutrients*. 2022;14(3):555. doi: 10.3390/nu14030555

6. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2016;21(6):73–79. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79

Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):73–79. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79

7. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевт. арх.* 2021;93(8):954–962. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983

Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(8):954–962. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200983

8. Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Мед. сов.* 2019;(4):94–102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-94-102

Salukhov V.V., Kadin D.V. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(4):94–102. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-94-102

9. West D.B., York B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;67(3 suppl):505S–512S. doi: 10.1093/ajcn/67.3.505S

10. Doulberis M., Papaefthymiou A., Polyzos S.A., Katsinelos P., Grigoriadis N., Srivastava D.S., Kountouras J. Rodent models of obesity. *Minerva Endocrinol.* 2020;45(3):243–263. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03058-X

11. Preguiça I., Alves A., Nunes S., Fernandes R., Gomes P., Viana S.D., Reis F. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders—A guide to a translational perspective. *Obes. Rev.* 2020;21(12):e13081. doi: 10.1111/obr.13081

12. Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis Scientia*. 2019;(9-10):8–13. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02

Bayrasheva V.K., Pchelin I.Yu., Egorova A.E., Vasilkova V.N., Korniyushin O.V. Experimental models of alimentary obesity in rats. *Juvenis Scientia*. 2019;(9-10):8–13. [In Russian]. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02

13. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически

индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015;14(2):34–39.

Leshchenko D.V., Kostiuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Miniaev M.V., Petroova M.B. Diet-induced animal models of metabolic syndrome (literature review). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Verkhnevolzhsky Medical Journal*. 2015; 14(2):34–39. [In Russian].

14. Buettner R., Schölmerich J., Bollheimer L.C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):798–808. doi: 10.1038/oby.2007.608

15. Bortolin R., Vargas A., Gasparotto J., Chaves P.R., Schnorr C.E., Martinello K.D.B., Silveira A.K., Rabelo T.K., Gelain D.P., Moreira J.C.F. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2018;42(3):525–534. doi: 10.1038/ijo.2017.225

16. Kotzé-Hörstmann L., Cois A., Johnson R., Mabasa L., Shabalala S., van Jaarsveld P.J., Sadie-Van Gijsen H. Characterization and comparison of the divergent metabolic consequences of high-sugar and high-fat diets in male Wistar rats. *Front. Physiol.* 2022;13:904366. doi: 10.3389/fphys.2022.904366

17. Krishna K.B., Stefanovic-Racic M., Dedousis N., Sipula I., O’Doherty R.M. Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol. Rep.* 2016;4(6):e12708. doi: 10.14814/phy2.12708

18. Salinero A.E., Anderson B.M., Zuloaga K.L. Sex differences in the metabolic effects of diet-induced obesity vary by age of onset. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2018;42(5):1088–1091. doi: 10.1038/s41366-018-0023-3

19. de Moura E Dias M., Dos Reis S.A., da Conceição L.L., Sedyama C.M.N.O., Pereira S.S., de Oliveira L.L., Gouveia Peluzio M.D.C., Martinez J.A., Milagro F.I. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021;13(1):32. doi: 10.1186/s13098-021-00647-2

20. Бочарова Н.В., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Ковалевский Д.А. Моделирование неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы у крыс линии Вистар. *Вестн. нов. мед. технол.* 2022;16(3):67–72. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-1

Bocharova N.V., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kovalevsky D.A. Modeling of non-alcoholic fatty pancreas disease in Wistar rats. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2022;16(3):67–72. [In Russian]. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-1

21. Matias A.M., Estevam W.M., Coelho P.M., Haese D., Kobi J.B.B.S., Lima-Leopoldo A.P., Leopoldo A.S. Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and

- cardiovascular metabolic profiles of rodents. *Nutrients*. 2018;10(8):1071. doi: 10.3390/nu10081071
- 22 Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B., Rood J., Kumar K.G., Butler A.A., Dixit V.D. Obesity accelerates thymic aging. *Blood*. 2009;114(18):3803–3812. doi: 10.1182/blood-2009-03-213595
23. Gollisch K.S., Brandauer J., Jessen N., Toyoda T., Nayer A., Hirshman M.F., Goodyear L.J. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;297(2):E495–504. doi: 10.1152/ajpendo.90424.2008
24. Ciapaite J., van den Broek N.M., Te Brinke H., Nicolay K., Jeneson J.A., Houten S.M., Prompers J.J. Differential effects of short- and long-term high-fat diet feeding on hepatic fatty acid metabolism in rats. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1811(7-8):441–451. doi: 10.1016/j.bbali.2011.05.005
25. Son H.K., Shin H.W., Jang E.S., Moon B.S., Lee C.H., Lee J.J. Comparison of antiobesity effects between gochujangs produced using different koji products and tabasco hot sauce in rats fed a high-fat diet. *J. Med. Food*. 2018;21(3):233–243. doi: 10.1089/jmf.2017.4007
26. Krishna K.B., Stefanovic-Racic M., Dedouis N., Sipula I., O'Doherty R.M. Similar degrees of obesity induced by diet or aging cause strikingly different immunologic and metabolic outcomes. *Physiol. Rep.* 2016;4(6):e12708. doi: 10.14814/phy2.12708
27. Mercer J.G., Archer Z.A. Putting the diet back into diet-induced obesity: diet-induced hypothalamic gene expression. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;585(1):31–37. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.077
28. Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атыкшин Д.А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2022;11(3):93–108. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108
- Shishkina V.V., Antakova L.N., Zolotareva S.N., Atyakshin D.A. Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022; 11(3) 93–108. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108
29. Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2023;218(10):153–159. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
- Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;218(10):153–159. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
30. Чернышева М.Б., Макарова М.А., Цветков И.С. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при длительном избыточном потреблении углеводов и жиров. *Морфол. ведомости*. 2014;(3):74–78. doi: 10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78
- Chernysheva M.B., Makarova M.A., Tsvetkov I.S. Morphological changes of the internal organs of rats after long-term excessive consumption of carbohydrates and fats. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2014;(3):74–78. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78
31. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P., Hall M.E., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(6):391–403. doi: 10.1152/physiol.00029.2013

Сведения об авторах:

Деулин Илья Юрьевич, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Пальчикова Наталья Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru
Молодых Ольга Павловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru
Синявская Анна Максимовна, к.м.н., e-mail: an.sadykova@yandex.ru
Субботовская Анна Игоревна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-1777-523X, e-mail: asubbotovskaya@frcftm.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

Information about the authors:

Ilya Yu. Deulin, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Natalya A. Palchikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3093-0749, e-mail: napalchikova@frcftm.ru
Olga P. Molodykh, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1001-3310, e-mail: opmolodykh@frcftm.ru
Anna M. Sinyavskaya, candidate of medical sciences, e-mail: an.sadykova@yandex.ru
Anna I. Subbotovskaya, candidate of medical sciences, ORCID 0009-0004-1777-523X, e-mail: asubbotovskaya@frcftm.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 17.02.2025
После доработки 03.03.2025
Принята к публикации 06.05.2025

Received 17.02.2025
Revision received 03.03.2025
Accepted 06.05.2025