



## Влияние высокожировой диеты у самок крыс на физиологические, биохимические и гематологические параметры у потомства первого поколения

Борщев Ю.Ю.<sup>1,3</sup>, Комар В.В.<sup>1,5</sup>, Минасян С.М.<sup>1,2</sup>, Борщев В.Ю.<sup>2</sup>,  
Захаров Д.В.<sup>5</sup>, Буровенко И.Ю.<sup>1</sup>, Зубков И.Г.<sup>1</sup>, Галагудза М.М.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ул. Ивана Черных, 31–33, лит. А, Санкт-Петербург, 198095, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

**Для цитирования:** Борщев Ю.Ю., Комар В.В., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Захаров Д.В., Буровенко И.Ю., Зубков И.Г., Галагудза М.М. Влияние высокожировой диеты у самок крыс на физиологические, биохимические и гематологические параметры у потомства первого поколения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 137–145 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-137-145

✉ Для переписки:  
Галагудза  
Михаил  
Михайлович  
galagoudza@mail.ru

**Борщев Юрий Юрьевич**, к.б.н., заведующий НИО физиологической микроэндоэкологии Института Экспериментальной Медицины  
**Буровенко Инесса Юрьевна**, младший научный сотрудник Института Экспериментальной Медицины  
**Минасян Саркис Минасович**, к.м.н., старший научный сотрудник Института Экспериментальной Медицины  
**Борщев Виктор Юрьевич**, студент  
**Зубков Игорь Георгиевич**, инженер Института Экспериментальной Медицины  
**Галагудза Михаил Михайлович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент и профессор РАН, директор НИО токсикологии; заведующий кафедрой патологии; профессор кафедры патофизиологии  
**Комар Вероника Владимировна**, студентка 6 курса лечебный факультет, лаборант-исследователь НИО токсикологии  
**Захаров Дмитрий Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана

### Резюме

**Цель исследования.** В эксперименте оценить влияние высокожировой диеты у самок крыс на массу тела, депозиты висцерального жира, биохимические и гематологические параметры у потомства первого поколения.

**Материалы и методы.** В эксперименте участвовала контрольная группа самок, получавшая диету с нормальным содержанием жиров (НЖД) и группа, получавшая высокожировую диету (ВЖД). Диета осуществлялась до беременности, во время беременности и в период лактации. Потомство самцов внутри группы было разделено на подгруппы, получавшие НЖД и ВЖД. Кормление самцов продолжалось 2 месяца.

**Результаты.** Средний вес (г) самок ВЖД  $280,3 \pm 14,9$ , НЖД  $302 \pm 16,7$ ; ( $p < 0,05$ ). Средний вес (г) потомства самцов НЖД/ВЖД  $201,9 \pm 28,7$ ; НЖД/НЖД  $198,2 \pm 28$ ; ВЖД/ВЖД  $207,8 \pm 29,1$ ; ВЖД/НЖД  $185,9 \pm 27,3$ ; ( $p > 0,05$ ). Не выявлено взаимосвязи между

EDN: BCWAOR



динамикой массы тела самцов и материнской диетой [ $F(1, 79) = 0,002554$ ,  $P=0,9598$ ]. Увеличение массы тела самцов обусловлена их диетой [ $F(39, 79) = 2,282$ ,  $P=0,0010$ ]. Массовый коэффициент висцеральной жировой ткани преобладал ВЖД/ВЖД ( $p<0,05$ ). Уровень гемоглобина ВЖД/НЖД на 6% чем ВЖД/ВЖД ( $p<0,05$ ). Определялись статистически значимые различия уровня холестерина между НЖД/ВЖД и ВЖД/НЖД ( $p<0,05$ ). Уровень ЛДГ в НЖД/НЖД на 47% ниже чем ВЖД/ВЖД ( $p<0,05$ ). Уровень TNF- $\alpha$  в НЖД/ВЖД в 6 выше чем ВЖД/НЖД ( $p<0,05$ ). Определялись статистически значимые различия уровня гликемии на 120 мин между ВЖД/НЖД и НЖД/ВЖД ( $p<0,05$ ). В группе ВЖД/НЖД на 120 мин уровень гликемии в среднем  $5,9\pm0,6$  ммоль/л, НЖД/ВЖД  $7,1\pm1,24$  ммоль/л.

**Заключение.** У самок и потомства самцов первого поколения, полученных от самок, находившихся на ВЖД, не отмечено изменений массы тела, динамики потребления корма и воды, а также межгрупповых различий уровня гликемии. Не было выявлено воспалительных и метаболических изменений. Целесообразным является рассмотрение ряда других альтернативных моделей ожирения.

**Ключевые слова:** фетальное программирование; ожирение; высокожировая диета; потомство; питание матери

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effect of high-fat diet in female rats on physiological, biochemical and hematological parameters in first generation offspring

Yu.Yu. Borshchev<sup>1,3</sup>, V.V. Komar<sup>1,5</sup>, S.M. Minasyan<sup>1,2</sup>, V.Yu. Borshchev<sup>2</sup>, D.V. Zakharov<sup>5</sup>, I.Yu. Burovenko<sup>1</sup>, I.G. Zubkov<sup>1</sup>, M.M. Galagudza<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

<sup>2</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia, (68 Leningradskaya street, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia)

<sup>4</sup> Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, (31–33, Lit. A, Ivana Chernykh str., St. Petersburg, 198095, Russia)

<sup>5</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

**For citation:** Borshchev Yu.Yu., Komar V.V., Minasyan S.M., Borshchev V.Yu., Zakharov D.V., Burovenko I.Yu., Zubkov I.G., Galagudza M.M. Effect of high-fat diet in female rats on physiological, biochemical and hematological parameters in first generation offspring. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 137–145. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-137-145

✉ **Corresponding author:**

**Michael. M.**

**Galagudza**

galagoudza@mail.ru

**Yuriy Y. Borshchev**, Candidate of Biological Science, Head of the Research Department of Physiological Microendoeology Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0000–0003–3096–9747

**Inessa Y. Burovenko**, junior research assistant Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0000–0001–6637–3633

**Sarkis M. Minasian**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0000–0001–6382–5286

**Viktor Yu. Borshchev**, student; ORCID: 0009–0002–6943–0159

**Igor G. Zubkov**, engineer Institute of Experimental Medicine; ORCID: 0009–0009–3780–996

**Mikhail M. Galagudza**, MD, prof., Corresponding Member and Professor of the Russian Academy of Sciences, director of the Research Institute of Toxicology; Head of the Department of Pathology; professor of the Department of Pathophysiology; ORCID: 0000–0001–5129–9944

**Veronika V. Komar**, 6th-year student, Faculty of Medicine; laboratory researcher of the Research Institute of Toxicology; laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Waldman; ORCID: 0009–0001–5350–4080

**Dmitry V. Zakharov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Waldman

## Summary

**Objective of the study.** To evaluate the effect of a high-fat diet in female rats on body weight, visceral fat deposits, biochemical and hematologic parameters in first generation offspring in an experiment.

**Materials and Methods.** A control group of females receiving a normal fat diet (NFD) and a group receiving a high-fat diet (HFD) participated in the experiment. The diet was implemented before pregnancy, during pregnancy and during lactation. Male offspring within the group were divided into subgroups receiving the NFD and HFD. Feeding of males was continued for 2 months.

**Results.** Mean weight (g) of HFD females  $280.3 \pm 14.9$ , NFD  $302 \pm 16.7$ ; ( $p < 0.05$ ). Mean weight (g) of offspring of male offspring of NFD/HFD  $201.9 \pm 28.7$ ; NFD/NFD  $198.2 \pm 28$ ; HFD/HFD  $207.8 \pm 29.1$ ; HFD/NFD  $185.9 \pm 27.3$ ; ( $p > 0.05$ ). No relationship was found between male body weight dynamics and maternal diet [ $F(1, 79) = 0.002554$ ,  $P = 0.9598$ ]. The increase in body weight of males was due to their diet [ $F(39, 79) = 2.282$ ,  $P = 0.0010$ ]. The visceral adipose tissue mass ratio was predominantly HFD/HFD ( $p < 0.05$ ). The hemoglobin level of HFD/NFD was 6% higher than that of HFD/HFD ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences in cholesterol levels were determined between NFD/HFD and HFD/NFD ( $p < 0.05$ ). LDH levels were 47% lower in NFD/NFD than HFD/HFD ( $p < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  level in NFD/HFD was 6 times higher than HFD/NFD ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences in glycemia levels at 120 min were determined between HFD/NFD and NFD/HFD ( $p < 0.05$ ). The glycemia level at 120 min averaged  $5.9 \pm 0.6$  mmol/L in the HFD/NFD group and  $7.1 \pm 1.24$  mmol/L in the NFD/HFD group.

**Conclusion.** No changes in body weight, dynamics of feed and water consumption, and intergroup differences in glycemia levels were observed in females and offspring of first-generation males derived from females on HFD. No inflammatory or metabolic changes were detected. It is reasonable to consider a number of other alternative models of obesity

**Keywords:** fetal programming; obesity; high-fat diet; offspring; maternal nutrition

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

## Введение

Ожирение на сегодняшний день достигает масштабов пандемии. Прогнозируется, что к 2030 г. в мире один миллиард людей будет страдать ожирением, в том числе, каждая пятая женщина, а для женщин статус питания является важным параметром как материнского здоровья, так и здоровья ребенка [1]. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, внутриутробное воздействие материнского ожирения увеличивает риск развития кардиометаболических заболеваний у плода [2]. Более того, избыточная масса тела матери может определять фенотип плода, а именно, предопределять развитие макросомии, причем не только внутриутробно, но и в более позднем возрасте [3]. Это объясняется тем, что высококалорийная диета во время беременности с сопутствующими метаболическими нарушениями приводит к гиперлипидемии, гипергликемии, гиперинсулинемии и усилению продукции провоспалительных цитокинов [3]. Имеющиеся данные обобщены в виде концепции фетального программирования метаболических нарушений.

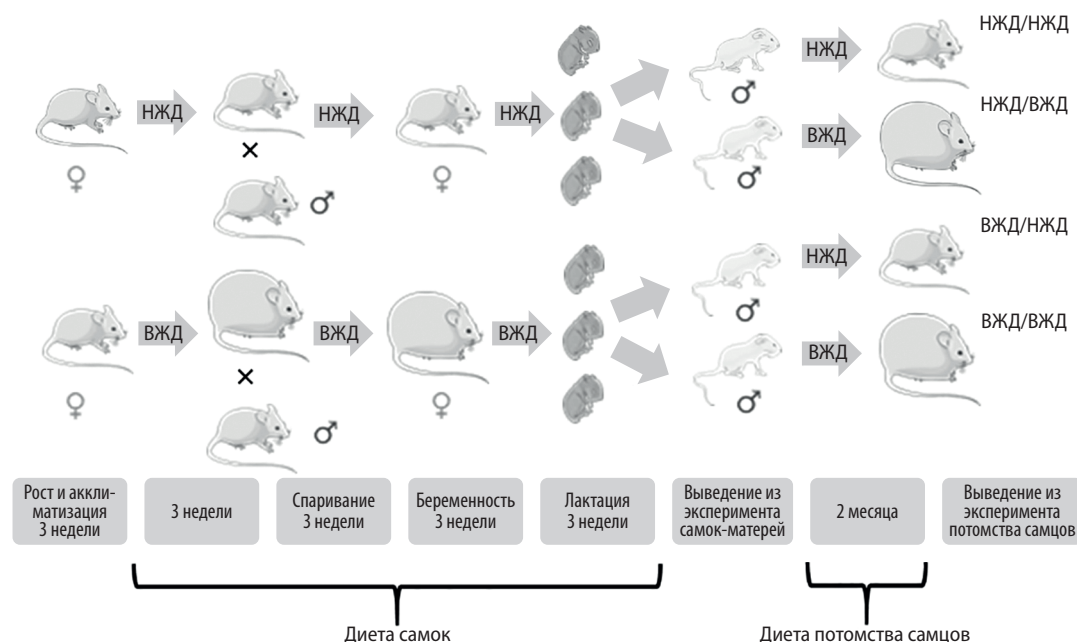
Для изучения механизмов влияния ожирения у матери на фенотип плода и ребенка существует ряд экспериментальных моделей, одной из которых является моделирование ожирения с помощью высокожировой диеты. Исследования на животных показали, что материнское ожирение предопределяет метаболические нарушения и способствует развитию ожирения у потомства [4, 5]. Кроме того, потребление пищи с повышенным содержанием жиров потомством, рожденным от матерей с ожирением, в постнатальном периоде усиливает запрограммированные метаболические нарушения и приводит к дополнительному увеличению депозитов висцеральной жировой ткани [6].

Однако, механизмы, лежащие в основе программирования метаболизма плода, остаются не полностью изученными. Несмотря на то, что в большинстве исследований показано формирование

фенотипа ожирения у потомства при использовании высокожировой диеты у самок-матерей [3, 7, 8], в ряде работ высокожировая диета не вызывала морфологических изменений у животных опытной группы [9, 10]. Вероятно, причиной является то, что у животных опытной подгруппы снижается потребление калорий за счет сокращения потребления высококалорийного корма и получения большего количества калорий из жира [11]. Кроме того, использование высокожировой диеты может приводить к перераспределению жировой ткани с уменьшением подкожного пула и увеличением висцеральных депо без значимого прироста массы тела. В то же время, воздействие высокожировой диеты приводит к выраженным нарушениям липидного профиля, окислительному стрессу и ряду других изменений, при отсутствии самого ожирения у потомства крыс, рожденного от матерей с ожирением [12]. Вместе с тем, было отмечено, что лишь у части животных-моделей (60–80%) формирование индуцированного диетой ожирения сопровождается дальнейшим развитием спектра метаболических нарушений [13].

Таким образом, результаты моделирования ожирения на животных с помощью диеты, богатой жирами, весьма неоднозначны и, вероятно, зависят от их генотипа, пола, возраста, а также типа, вида и продолжительности пищевого воздействия [13]. Цель данного исследования заключалась в выявлении эффектов высокожировой диеты на динамику массы тела, потребление корма и воды у самок крыс, а также на массу тела, депозиты висцеральной жировой ткани, гематологические и биохимические параметры у потомства первого поколения, получавшего как обычный корм, так и высокожировую диету. Для оценки влияния эффектов высокожировой диеты на систему врожденного иммунитета и воспалительный статус у потомства оценивали также уровень основных про- и противовоспалительных цитокинов.

**Рисунок 1.**  
Дизайн эксперимента.



## Материалы и методы

В работе использовали самок ( $n = 8$ ) и самцов ( $n = 16$ ) крыс стока Вистар SPF категории (питомник «Пушино», Московская область, Россия). Исследование одобрено Комиссией по содержанию и использованию лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 18/23–1 от 08.11.2023 г.) и выполнено в соответствии с положением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовой продолжительностью светового дня и свободным доступом к пище и воде. Исходная масса тела крыс всех групп не различалась, отклонение от средней массы в группе составляло не более 10%.

В эксперименте была сформирована контрольная группа самок крыс, получающая диету с нормальным содержанием жиров (НЖД), и группа самок, находящаяся на высокожировой диете (ВЖД) (АО «БиоПро», Новосибирск, Россия) (рис. 1). Корм с высоким содержанием жиров состоял из изолята растительного белка, комплекса жирных кислот, комплекса аминокислот, витаминно-минерального комплекса с содержанием белка – 18%, жиров – 45%, углеводов – 37%. Стандартный корм для грызунов включал 24% белка, 6% жиров и 44% углеводов. Самки крыс получали ВЖД и НЖД в течение 3 месяцев до беременности, во время беременности и в периоде лактации. Самцы получали стандартный полнорационный гранулированный корм в течение всего периода перед спариванием. После прекращения грудного вскармливания потомства самок подвергали эвтаназии с использованием передозировки изофлурана и осуществляли забор биологического материала. Потомство мужского пола внутри своей группы было разделено на две подгруппы, получавшие нормальную диету – ВЖД/НЖД и НЖД/НЖД, соответственно,

и высокожировую диету – ВЖД/ВЖД и НЖД/ВЖД, соответственно. Кормление самцов продолжалось в течение 2 месяцев.

По завершении эксперимента самцов первого поколения наркотизировали изофлураном, пунктировали большую подкожную вену и брали цельную кровь в объеме 1,5 мл для определения гематологических и биохимических показателей, а также концентрации цитокинов и биологически активных веществ в крови. Общее количество лейкоцитов, эритроцитов, а также концентрацию гемоглобина и средний объем эритроцитов в периферической крови определяли на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic Group Co., Китай). Уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), желчных кислот, лактата, а также активность щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы оценивали с помощью биохимического анализатора (BioChem Analette, HTI, США). Уровни интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), лептина и лактоферрина определяли в плазме крови иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

На этапе выведения потомства из эксперимента был произведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с введением 40% глюкозы внутривенно. Оценка уровня гликемии проводилась исходно, через 30, 60 и 120 мин.

Посмертно у животных тщательно изымали мезентериальную, забрюшинную и эпидидимальную жировую ткань и определяли ее массу, которую суммарно представляли как массу депозитов висцерального жира (МДВЖ) [14]. Рассчитывали массовый коэффициент ДВЖ (МКДВЖ) к массе тела за вычетом массы слепой кишки по формуле  $МКДВЖ = (МДВЖ / М_{\text{тела}} - М_{\text{СЛК}}) \times 100$ , где МО – масса

органа, Мтела – масса тела, МСЛК – масса слепой кишки. Аналогичным образом определяли массовые коэффициенты слепой кишки и желудка.

Для описания признаков с отличным от нормального распределения указывалась медиана и 25-й, и 75-й процентиля [Me (25; 75%)]. Для оценки значимости различий до и после воздействия использовался критерий Т (парный критерий Вилкоксона). Для определения достоверности

межгрупповых различий при условии ненормального распределения применялся критерий U (Вилкоксона-Манна-Уитни). Для оценки изменений в ходе эксперимента был применен двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой на ненормальное распределение. В процессе обработки данных проведена предварительная проверка на нормальность. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 12.0.

## Результаты

### Динамика массы тела, потребление корма и воды, массовые коэффициенты органов

Масса тела самок в конце эксперимента в группе ВЖД составляла  $280,3 \pm 14,9$  г, в группе НЖД –  $302,0 \pm 16,7$  г (рис. 2А). Самки в группе ВЖД демонстрировали значительно меньшую массу тела в сравнении с группой НЖД ( $p < 0,05$ ). По потреблению корма и воды между группами ВЖД и НЖД статистически значимых различий не выявлено (рис. 2Б, В,  $p > 0,05$ ). Масса тела потомства самцов в группах НЖД/ВЖД, НЖД/НЖД,

ВЖД/ВЖД и ВЖД/НЖД составляла  $201,9 \pm 28,7$ ;  $198,2 \pm 28,0$ ;  $207,8 \pm 29,1$  и  $185,9 \pm 27,3$  г, соответственно, и не отличалась значимо между группами (рис. 3,  $p > 0,05$ ). Не было выявлено взаимосвязи между динамикой массы тела потомства самцов и материнской диетой [ $F(1, 79) = 0,002554$ ,  $P = 0,9598$ ]. Динамика увеличения веса самцов была обусловлена их диетой [ $F(39, 79) = 2,282$ ,  $P = 0,0010$ ].

Рисунок 2А.

Динамика массы тела самок крыс.

Рисунок 2Б.

Потребление корма самок крыс.

Рисунок 2В.

Потребление воды самок крыс.

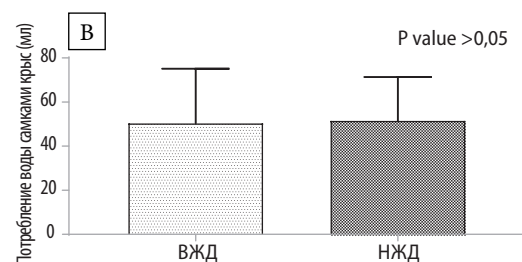
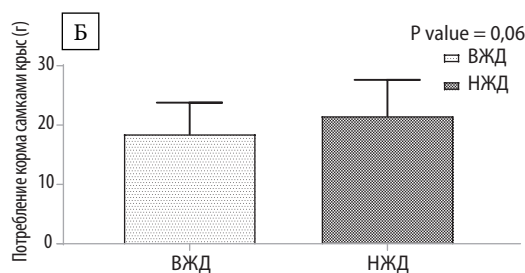
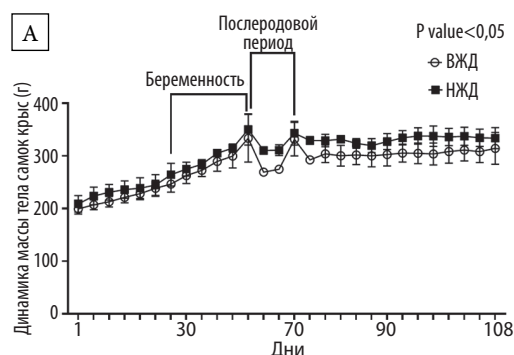
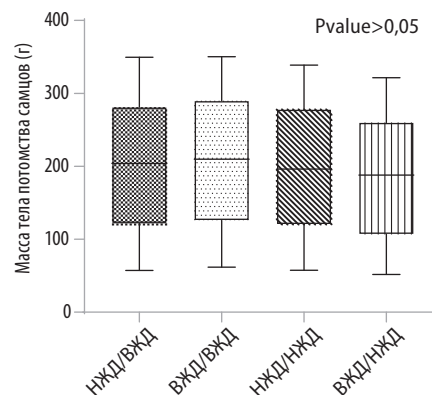


Рисунок 3.

Масса тела потомства самцов в конце эксперимента.



Массовый коэффициент жировой ткани

Массовый коэффициент депозитов висцеральной жировой ткани был значимо выше в группе ВЖД/ВЖД по сравнению с группой НЖД/НЖД (табл. 1,  $p<0,05$ ). При анализе массового коэффициента слепой кишки также было обнаружено статистически

значимо меньшее его значение в группе ВЖД/ВЖД по сравнению с группой НЖД/НЖД. Массовый коэффициент желудка не отличался между группами.

Гематологические показатели

Статистически значимых изменений параметров клеток красной крови у животных экспериментальных групп не обнаружено, за исключением уровня гемоглобина в группе ВЖД/НЖД, который был на 6% ниже в сравнении с группой ВЖД/ВЖД

(табл. 2,  $p<0,05$ ). При этом показатель находится в пределах нормы. Общее количество лейкоцитов и количество гранулоцитов не отличались между группами.

Иммунологические показатели

Уровень TNF- $\alpha$  в группе НЖД/ВЖД был в 6 выше по отношению к группе ВЖД/НЖД (табл. 3,

$p<0,05$ ). Прочие проанализированные показатели не отличались между группами.

Биохимические показатели

При оценке биохимических показателей плазмы крови определялись статистически значимые различия уровня холестерина между группами НЖД/

ВЖД и ВЖД/НЖД (табл. 4,  $p<0,05$ ). Уровень лактатдегидрогеназы в группе НЖД/НЖД был на 47% ниже в сравнении с группой ВЖД/ВЖД ( $p<0,05$ ).

Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)

Определялись статистически значимые различия уровня гликемии на 120 мин. между группами ВЖД/НЖД и НЖД/ВЖД (рис. 4,  $p<0,05$ ). При этом в группе ВЖД/НЖД на 120 мин. уровень гликемии в среднем составил  $5,9\pm0,6$  ммоль/л,

а в группе НЖД/ВЖД  $7,1\pm1,24$  ммоль/л. В группе ВЖД/ВЖД уровень гликемии на 120 мин. составил  $6,5\pm0,9$  ммоль/л, а между группами ВЖД/ВЖД и НЖД/ВЖД статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 1.

Массовые коэффициенты депозитов висцеральной жировой клетчатки, слепой кишки и желудка, критерий Краскела–Уоллиса, Ме (25%; 75%). \* –  $P < 0,05$  по отношению к группе НЖД/НЖД.

| Параметр                                           | Группа            |                  |                  |                  |
|----------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                                    | ВЖД/ВЖД           | ВЖД/НЖД          | НЖД/ВЖД          | НЖД/НЖД          |
| Массовый коэффициент депозитов висцерально-го жира | 3,5<br>(3,0;4,1)* | 2,9<br>(2,7;3,6) | 3,3<br>(2,9;3,3) | 2,9<br>(2,5;3,5) |
| Массовый коэффициент слепой кишки                  | 1,5<br>(1,3;1,6)* | 1,7<br>(1,6;1,9) | 1,8<br>(1,7;2,0) | 2,1<br>(2,0;2,2) |
| Массовый коэффициент желудка                       | 0,7<br>(0,7;0,8)  | 1,2<br>(0,9;1,7) | 1,3<br>(1,0;1,5) | 1,2<br>(0,8;1,5) |

Таблица 2.

Гематологические показатели, критерий Краскела–Уоллиса, Ме (25%; 75%); статистически значимые различия при  $p<0,05$  \* – по отношению к ВЖД/ВЖД. WBC – лейкоциты, GRAN – гранулоциты, RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, MCV – средний объем одного эритроцита.

| Параметр          | Группа           |                  |                  |                  |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                   | ВЖД/ВЖД          | ВЖД/НЖД          | НЖД/ВЖД          | НЖД/НЖД          |
| WBC, $10^9$ /л    | 4,4 (4,3;4,8)    | 4,6 (4,4;5,3)    | 6,2 (5,35;7,6)   | 5,3 (4,5;7,05)   |
| GRAN, %           | 4,3 (4,1;4,5)    | 4,4 (4,2;4,9)    | 5,9 (4,85;7,1)   | 5,2 (4,35;6,75)  |
| RBC, $10^{12}$ /л | 3,4 (3,33; 6,23) | 6,0 (2,56;6,21)  | 6,5 (4,83;6,63)  | 5,9 (4,38;6,45)  |
| HGB (г/л)         | 141 (139;141)    | 132 (132;133) *  | 136 (134,5;140)  | 133 (129,5;134)  |
| MCV (фл)          | 41,9 (41,5;42,4) | 40,6 (39,7;41,3) | 41,3 (40,7;41,6) | 40,0 (39,9;40,6) |

Таблица 3.

Иммунологические показатели крови, критерий Краскела–Уоллиса, Ме (25%;75%). статистически значимые различия при  $p<0,05$  # – по отношению к ВЖД/НЖД. TGF- $\beta$ -трансформирующий фактор роста бета, IL-1  $\beta$ - интерлейкин-1 бета, IL-6- интерлейкин –6.

| Параметр              | Группа           |                  |                       |                  |
|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|
|                       | ВЖД/ВЖД          | ВЖД/НЖД          | НЖД/ВЖД               | НЖД/НЖД          |
| TGF- $\beta$ , пг/мл  | 46,7 (42,5;54,1) | 24,0 (14,7;47,5) | 52,5 (43,9; 58,7)     | 29,5 (12,3;49,7) |
| Лептин, нг/мл         | 6,3 (4;7,5)      | 8,0 (4;11)       | 5,4 (3,6;6,3)         | 5,9 (5,4;6)      |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 10,6 (10;11,28)  | 4,0 (2,9;5,5)    | 26,7 #<br>(24,2;51,0) | 13,5 (10,8;14,6) |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл  | 29,9 (20,4;30)   | 8,2 (7,4;9)      | 43,5 (25,4;54,8)      | 13,4 (9,6;53,9)  |
| IL-6, пг/мл           | 0,3 (0,3;0,44)   | 0,24 (0,1;0,3)   | 0,42 (0,2;0,7)        | 0,2 (0,1;0,6)    |
| Лактоферрин (LTF)     | 2,4 (2;2,71)     | 4,0 (3,2;5,1)    | 2,34 (2,1;2,5)        | 2,7 (2,3;4,4)    |

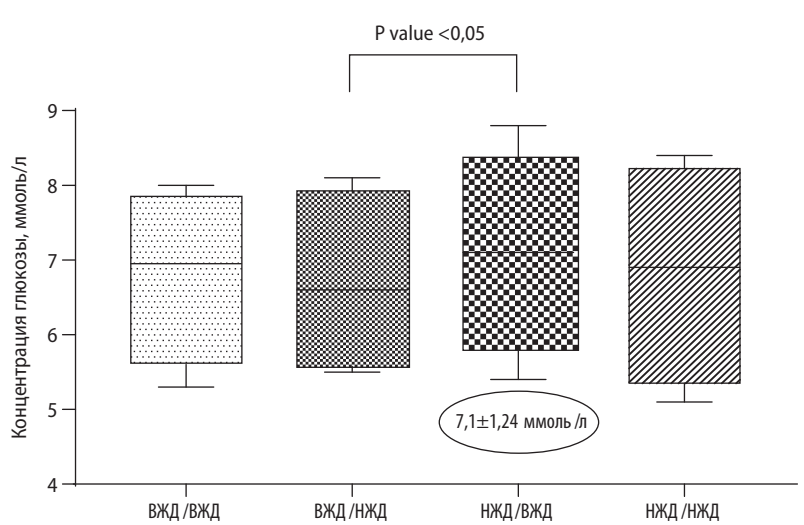
Таблица 4.

Биохимические показатели, критерий Краскела–Уоллиса, Ме (25%; 75%); статистически значимые различия при  $p < 0,05$  \* – по отношению к НЖД/НЖД; # – по отношению к ВЖД/НЖД. ЛПНП-липопротеины низкой плотности, ЩФ-щелочная фосфатаза.

| Параметр                  | Группа              |                     |                      |                     |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                           | ВЖД/ВЖД             | ВЖД/НЖД             | НЖД/ВЖД              | НЖД/НЖД             |
| Холестерин, мг/дл         | 71,6<br>(70,0;75,3) | 62,2<br>(59,2;66,1) | 78,4 #<br>71,5;104,2 | 69,1<br>(65,3;76,8) |
| ЛПНП, мг/дл               | 38,9<br>(36,1;43,1) | 28,6<br>25,5;35,2   | 26<br>(26;36)        | 23,5<br>(18,5;29)   |
| ЩФ, Е/л                   | 127<br>(117;143)    | 135<br>(126;150)    | 149<br>(141,5;161,5) | 97<br>(77;134)      |
| Желчные кислоты, мкмоль/л | 11,5<br>(10,2;12,9) | 10,5<br>(10,0;13,6) | 8,1<br>(6,0;9,7)     | 10,0<br>(8,1;11,9)  |
| Лактат                    | 234*<br>(214;252)   | 169<br>(128;208)    | 139<br>(117,5;170)   | 123<br>(114,5;147)  |
| дегидрогеназа, Ед/л       | 37<br>(26;45)       | 48<br>(34;58)       | 26<br>(23;31)        | 34<br>(28;39)       |
| Лактат, ммоль/л           |                     |                     |                      |                     |

Рисунок 4.

Уровень гликемии на 120 минуте проведения орального глюкозотолерантного теста.



### Обсуждение и выводы

Потребление высокожировой диеты самками крыс в течение 3 месяцев не привело к значимому увеличению массы тела крыс опытной группы. Более того, отмечалось некоторое снижение потребление корма в группе самок, находившихся на высокожировой диете. Таким образом, количество потребляемой пищи уменьшалось по мере увеличения поступления калорий. Аналогичные результаты были получены в одном из исследований [14]. Масса тела потомства самцов ВЖД/ВЖД оказалась наибольшей, однако, прямой зависимости массы тела самцов от материнской диеты не наблюдалось. Регистрировалось увеличение массового коэффициента висцеральной жировой ткани у самцов опытной группы. При этом массовый коэффициент желудка оказался наименьшим в опытной группе самцов. Похожие данные были получены в исследовании, где регистрировались признаки утолщения слизистой оболочки желудка на фоне низкого массового коэффициента желудка. Это структурное изменение могло привести к увеличению количества клеток слизистой поверхности, в конечном итоге усилив защитные функции слизистого слоя за счет увеличения выработки слизи [14]. В рамках данного исследования не входила оценка слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, но полученные данные представляют определенный

интерес, в частности, оценка протективной функции желудка.

Как известно, материнское ожирение сопровождается не только увеличением массы тела, но и способствует образованию провоспалительной внутриутробной среды [15]. Существует прямая корреляция массы тела у матери и уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плода [16]. Более того, существует определённая взаимосвязь между массой тела матери и отдаленными воспалительными нарушениями у плода [17]. Однако, результаты настоящего исследования не продемонстрировали признаков убедительного системного воспаления, несмотря на статистически значимые различия иммунологических показателей (TNF- $\alpha$ ). Также не наблюдалось выраженных метаболических нарушений, кроме значимого увеличение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у крыс опытной группы ВЖД/ВЖД в сравнении с контрольной группой НЖД/НЖД. Повышение содержания ЛДГ может отражать усиленное поступление энергетических субстратов из кровяного русла в мышечную ткань, а также активацию метаболизма глюкозы при высококалорийном питании. Показано, что на фоне избытка энергетических субстратов в мышечной ткани развивается неспособность адаптироваться к возникающим



метаболическим нарушениям, что проявляется в виде снижения окисления липидов и углеводов и накопления токсичных недоокисленных продуктов [18].

Несмотря на то, при проведении ОГТТ определялись статистически значимые различия уровня гликемии на 120 мин. между группами ВЖД/НЖД и НЖД/ВЖД ( $p < 0,05$ ), у крыс ВЖД/ВЖД не было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у крыс группы НЖД/ВЖД при показателях  $7,1 \pm 1,24$  ммоль/л определялась гипергликемия натощак.

Таким образом, высокожировая диета самок крыс не привела к значимому увеличению их массы тела. У крыс-самцов первого поколения,

полученных от самок, находившихся на ВЖД, не было отмечено значимых изменений массы тела, а также убедительных признаков ожирения и присущих ему метаболических и воспалительных изменений. В связи с этим, для успешного моделирования индуцированного диетой ожирения целесообразным является рассмотрение ряда других альтернативных моделей. В частности, наряду с ВЖД для моделирования метаболического синдрома с успехом используется высокоуглеводная высокожировая диета (ВУВЖД) с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы, применение которой приводит к формированию ожирения, что подтверждается рядом исследований [19, 20, 21].

## Литература | References

1. Lima B.S., Sanches A.P., Ferreira M.S. et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1870(1):16685 doi: 10.1016/j.bba-dis.2023.166855.
2. Shook L.L., James K.E., Roberts D.J. et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. *Placenta.* 2023;140:100–108. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.001.
3. Marciniak A., Patro-Małysza J., Kimber-Trojnar Ż. et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;56(2):133–138. doi: 10.1016/j.tjog.2017.01.001.
4. Rodríguez-González G.L., Reyes-Castro L.A., Bautista C.J. et al. Maternal obesity accelerates rat offspring metabolic ageing in a sex-dependent manner. *J Physiol.* 2019 Dec;597(23):5549–5563. doi: 10.1113/JP278232.
5. Zheng J., Zhang L., Gao Y., Wu H., Zhang J. The dynamic effects of maternal high-calorie diet on glycolipid metabolism and gut microbiota from weaning to adulthood in offspring mice. *Front Nutr.* 2022 Jul 28;9:941969. doi: 10.3389/fnut.2022.941969.
6. Bariani M.V., Correa F., Domínguez Rubio A.P. et al. Maternal obesogenic diet combined with postnatal exposure to high-fat diet induces metabolic alterations in offspring. *J Cell Physiol.* 2020 Nov;235(11):8260–8269. doi: 10.1002/jcp.29482.
7. Hariri N., Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 2010;23:270–99. doi: 10.1017/S0954422410000168.
8. Armitage J.A., Taylor P.D., Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol.* 2005;565:3–8. doi: 10.1113/jphysiol.2004.079756.
9. Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20. doi: 10.20538/1682–0363–2020–4–14–20.  
Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(4):14–20. doi: 10.20538/1682–0363–2020–4–14–20.
10. Wentzel P., Eriksson U.J., Herrera E. High-fat diet in pregnant rats and adverse fetal outcome. *Ups J Med Sci.* 2019 Apr;124(2):125–134. doi: 10.1080/03009734.2019.1604588.
11. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021; 11 (4): 504–29.
12. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B. et al. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica.* 2015; 47 (2): 23–30. doi: 10.14748/ssm.v47i2.1145.
13. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G., Astier J., Landrier J.F., Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1502. doi: 10.3390/nu10101502.
14. Fortunato-Silva J., de Rezende L.P., Ferreira-Neto M.L., Bispo-da-Silva L.B., Balbi A.P.C. Intrauterine exposure to a high-fat diet, with different levels of lipids, and its gastrointestinal repercussions: a model of fetal programming in rats. *J Dev Orig Health Dis.* 2024 Dec 23;15: e33. doi: 10.1017/S2040174424000382.
15. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014 Mar;35(3):171–7. doi: 10.1016/j.placenta.2014.01.003.
16. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008 Mar;29(3):274–81. doi: 10.1016/j.placenta.2007.12.010.
17. Saben J., Zhong Y., Gomez-Acevedo H. et al. Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Jul 1;305(1): E1–14. doi: 10.1152/ajpendo.00076.2013.
18. Mityukova T.A., Basalai A.A., Chudilovskaya K.N. et al. Decrease in Muscle Mass in Diet-Induced Visceral Obesity in Male Wistar Rats: Relationship with Hormonal and Metabolic Parameters. *Rossiiskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sečenova.* 2023;109(7):921–932. (in Russ.) doi: 10.31857/S0869813923070099.  
Митюкова Т.А., Басалай А.А., Чудиловская Е.Н. и др. Снижение мышечной массы при диет-индуцированном висцеральном ожирении у крыс-самцов линии Вистар: связь с гормонально-метаболическими показателями. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023;109(7):921–932. (in Russ.) doi: 10.31857/S0869813923070099.



19. Naryzhnaya N.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K. et al. Decrease in Infarct-Limiting Effect of Chronic Normobaric Hypoxia in Rats with Induced Metabolic Syndrome Is Associated with Disturbances of Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Bull Exp Biol Med.* 2023 Apr;174(6):723–727. doi: 10.1007/s10517-023-05779-1.
20. Naryzhnaya N.V., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K. et al. The infarct-limiting efficacy of deltorphin-II in old rats with diet-induced metabolic syndrome. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):281–289. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29.  
Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К. и др. Инфаркт-лимитирующая эффективность дельторфина-II при индуцированном диетой метаболическом синдроме у старых крыс. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(6): 281–289. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29.
21. Logvinov S.V., Mustafina L.R., Kurbatov B.K. et al. Influence of a high-carbohydrate high-fat diet on age-related changes in the myocardium in rats. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):90–98. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98.  
Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Курбатов Б.К. и др. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на возрастные изменения миокарда у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):90–98. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98.