

Р. Н. ЯСЮЧЕНЯ¹, С. Б. КОНДРАШОВА², А. С. ХОЛОЛОВИЧ²,
Т. Б. МЕЛИК-КАСУМОВ²

МИНЕРАЛЬНЫЙ СТАТУС КРЫС ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки руководящих работников и специалистов физической культуры, спорта и туризма учреждения образования «Белорусский государственный университет физической культуры», Минск, Республика Беларусь*

² *Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь*

Проведены экспериментальные исследования содержания в крови натрия, калия, кальция, фосфора, магния и железа в условиях модели ожирения, вызванного высокожировой диетой. Результаты показывают, что развитие алиментарного ожирения у крыс приводит к увеличению индекса массы тела, уровня триглицеридов и общего холестерина в крови. Более того, диет-индуцированное ожирение приводит к существенному изменению минерального статуса организма – происходит снижение концентраций натрия, калия и железа в крови.

Ключевые слова: ожирение, холестерин, индекс массы тела, минеральный статус.

Введение. В настоящее время ожирение все чаще рассматривается как хроническое заболевание обмена веществ, которое развивается в любом возрасте [1, 2]. В том числе в последние годы все большее внимание привлекает проблема, детского и подросткового ожирения [3]. Последний факт говорит в том числе о том, что в современном мире ожирение чаще всего наряду с гиподинамией вызвано алиментарными причинами – доступностью высококалорийных продуктов с низкой пищевой ценностью, стрессовым переизбытком, формированием вредных пищевых привычек [4]. Как известно, ожирение является фактором риска кардиоваскулярных и онкологических заболеваний, непосредственно связано с развитием инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа. Кроме того, избыточный вес способствует развитию нарушений в работе опорно-двигательного аппарата и отягощает их течение, чаще всего в случае дорсопатий [5]. Эти эффекты ожирения во многом проявляются при длительном течении или вследствие тяжелых форм. Вместе с тем, ожирение первой степени (индекс массы тела (ИМТ) 30–35) редко приводит к существенным коморбидным патологиям в краткосрочной перспективе. При этом очевидно, что негативные последствия ожирения могут проявляться в скрытой форме, истощая со временем компенсаторные ресурсы организма. В этой связи обращает на себя внимание то, что развитие ожирения часто связано с накоплением метаболически и эндокринно активной висцеральной жировой ткани [6]. Как известно, организм человека на 25–27 % состоит из жировой ткани, которая располагается под кожей, а также вокруг внутренних органов: эпикардиальный, эпидимальный, ретроперитонеальный, мезентериальный висцеральный жир. Висцеральная, и в особенности абдоминальная жировая ткань является местом интенсивного метаболизма стероидов, с чем связывают изменение иммунореактивности при ожирении [7, 8]. Кроме того, жировая ткань является своеобразной эндокринной железой, которая секретирует ряд сигнальных молекул – адипокинов, к которым относят лептин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и другие [9, 10]. Обилие цитокинов, выделяемых жировой тканью, также сказывается на перестройке обмена веществ при ожирении [11].

Одним из возможных ранних изменений при ожирении, особенно алиментарном, может являться нарушение минерального статуса [12]. Нарушение минерального статуса при развитии ожирения может иметь две основные причины. Во-первых, нарушение пищевого поведения часто может быть сопряжено с вытеснением низкокалорийной пищи, обладающей вместе с тем высокой пищевой и в особенности минеральной ценностью (растительная пища, мясные и молочные продукты), высококалорийной пищей с низкой пищевой ценностью (продукты с высоким содержанием жиров, в большей степени насыщенных, а также сахаров). При этом обеспечение

организма важными микронутриентами – незаменимыми аминокислотами, полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами и минеральными элементами – становится недостаточным. Вторых, развитие ожирения даже на ранних этапах может быть сопряжено с перестройками метаболизма и регуляторных систем организма, которые приводят к нарушению водно-электролитного баланса непосредственно, в том числе, за счет нарушения обмена стероидов и, в частности, минералокортикоидов [13].

Описанные изменения могут также наблюдаться в случае первой степени ожирения и даже при избыточной массе тела (ИМТ 25–30). В этой связи особенно актуально изменение отношения к таким умеренным формам ожирения. Показано, что у людей с первой степенью ожирения может не наблюдаться существенных рисков развития коморбидных патологий. Последние исследования показывают, что в таких случаях ключевым фактором может быть достаточная оксигенация жировой ткани [14]. Такой фенотип предложено называть «метаболически здоровым ожирением», для которого характерен ИМТ более 30 без признаков развития метаболического синдрома по критериям Третьей Национальной образовательной программы США по гиперхолестеринемии [15]. В концепции «метаболически здорового ожирения» ключевую роль играет улучшенная метаболическая и эндокринная активность жировой ткани. Вместе с тем, требуются дополнительные экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие не только сниженный риск развития осложнений такой формы ожирения, но и уменьшение его влияния на метаболические изменения, характерные для ожирения в целом, и в частности на минеральный статус.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей развития ожирения у крыс и его влияния на минеральный статус организма.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали самцов крыс Wistar с первоначальной массой тела 150 г, которые были разделены на следующие группы: 1 группа – контроль, интактные животные, находившиеся на стандартном рационе (n=10); 2 группа – крысы, у которых моделировали алиментарное ожирение (добавление к основному рациону жирового компонента) (n=10). Эксперименты проведены с соблюдением принципов биоэтики согласно положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986).

Модель алиментарного ожирения создавали путем добавления к стандартному рациону пищевых жиров животного происхождения (4 г свиного сала на животное в сутки, 32 ккал) в течение 9 недель [16]. У животных проводили мониторинг массы тела до начала и каждую неделю в течение эксперимента. Индекс массы тела вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{l^2};$$

где ИМТ – индекс массы тела, m – масса тела (г), l – длина тела от носа до основания хвоста (см).

По завершении хронического эксперимента животных наркотизировали (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия 70 мг/кг), декапитировали, смешанную кровь собирали в пробирки с последующим центрифугированием 15 минут при 3000 об/мин на центрифуге LMC-3000 («Biosan», Латвия). Полученную сыворотку разливали на аликвоты, замораживали и хранили при 20°C.

Определение концентрации в сыворотке крови исследуемых показателей (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, общие липиды, глюкоза, натрий, калий, кальций, фосфор, железо, магний) осуществляли с помощью стандартных наборов (Анализ-Х, Беларусь), руководствуясь прилагаемыми к ним инструкциями. Измерение оптической плотности анализируемых проб проводили на планшетном фотометре BioTek ELx 808 (BioTek Instruments, США).

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы Statistica 10. Для анализа повторных измерений (масса тела, ИМТ) использовали однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Стьюдента для попарных сравнений *a posteriori*. Для межгруппового сравнения биохимических показателей использовали критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Дополнительное потребление животных жиров приводило к постепенному ускорению роста массы тела крыс опытной группы (рисунок 1). Статистически значимыми отличия становились на 6-й неделе эксперимента и оставались таковыми до его

завершения. В конце девятой недели средняя масса крыс опытной группы была на 37 % выше показателя контрольной группы.

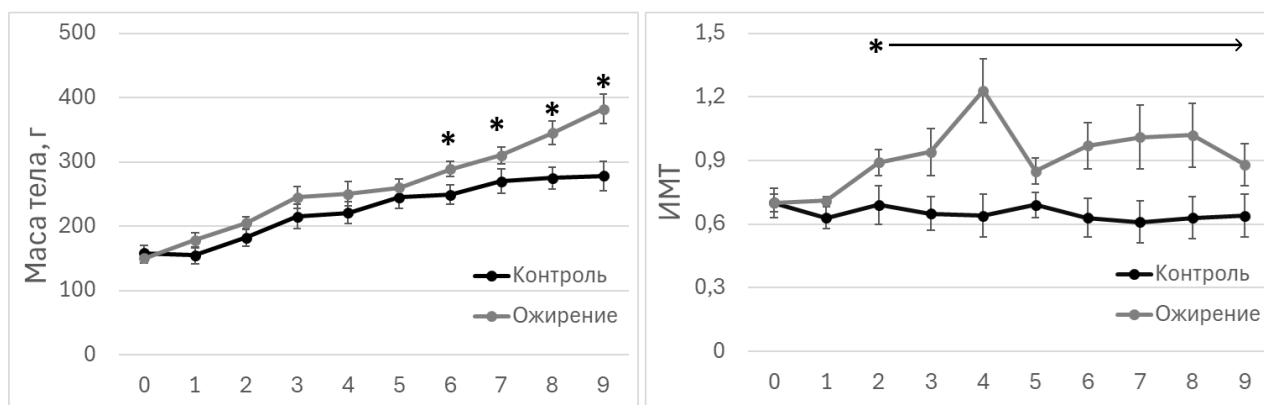


Рис. 1. Динамика изменения массы тела и ИМТ у крыс двух экспериментальных групп

Примечание: * – $p < 0,05$ к контрольной группе в той же точке по критерию Стьюдента

Динамика изменения индекса массы тела несколько отличалась. В этом случае отличия между группами становились значимыми уже через 2 недели после начала эксперимента. Во многом это определялось относительной стабильностью показателя в контрольной группе. Если в контрольной группе ИМТ оставался стабильным в течение всего периода ($0,65 \pm 0,08$), то в опытной группе показатель после первоначального подъёма на 2-й неделе колебался в пределах 0,9–1,2, всегда оставаясь существенно выше контрольных значений.

Таким образом, развитие диет-индуцированного ожирения наиболее точно характеризуется именно индексом массы тела, учитывая сравнительно длительную фазу роста в онтогенезе лабораторных животных.

Среди биохимических показателей, проанализированных на завершающей стадии эксперимента, на развитие алиментарного ожирения указывали повышенный уровень общего холестерина – на 13 % выше контрольных значений, и триглицеридов – на 31 % выше контрольных значений (таблица 1). Вместе с тем, девятинедельное потребление дополнительного источника животных жиров не приводило к существенному изменению уровня липопротеидов различной плотности, общего уровня липидов и глюкозы, что можно объяснить сравнительно умеренным изменением рациона без добавления источника моно- и дисахаридов, как это используется в других моделях ожирения [17].

Табл. 1. Основные биохимические показатели в сыворотке крови крыс двух экспериментальных групп

Показатель	Единица измерения	Контроль	Ожирение
Общий холестерин	мМ	$1,64 \pm 0,15$	$1,86 \pm 0,10^*$
ЛПВП	мМ	$0,78 \pm 0,11$	$0,93 \pm 0,09$
ЛПНП	мМ	$1,19 \pm 0,13$	$1,13 \pm 0,09$
Триглицериды	мМ	$1,47 \pm 0,17$	$1,93 \pm 0,17^*$
Общие липиды	г/л	$4,87 \pm 0,36$	$5,31 \pm 0,34$
Глюкоза	мМ	$4,53 \pm 0,43$	$4,93 \pm 0,31$
Натрий	мМ	$165,23 \pm 3,04$	$132,44 \pm 5,54^*$
Калий	мМ	$8,28 \pm 0,54$	$6,96 \pm 0,29^*$
Кальций	мМ	$3,80 \pm 0,16$	$3,57 \pm 0,28$
Фосфор	мМ	$2,30 \pm 0,21$	$1,94 \pm 0,18$
Железо	мМ	$19,59 \pm 0,47$	$17,27 \pm 0,56^*$
Магний	мМ	$0,73 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$

Примечание: * – $p < 0,05$ к контрольной группе по критерию Манна-Уитни

Развитие ожирения приводило к значительному изменению содержания некоторых минеральных элементов в сыворотке крови. В частности, содержание натрия уменьшалось на 20 %, калия – на 17 %, а железа – на 12 % по сравнению с контрольными значениями. Концентрации кальция, магния и фосфатов в контрольной и опытной группах значимо не отличались.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что добавление к основному рациону жиров животного происхождения в течение девяти недель приводит к развитию у крыс

алиментарного ожирения, что находит подтверждение в ускорении набора массы тела к шестой неделе, в увеличении индекса массы тела начиная со второй недели, но его сохранению на установленном уровне до конца эксперимента, и росту уровня общего холестерина и триглицеридов. При этом на фоне не столь значительных изменений в нутритивном статусе, происходит существенное изменение минерального статуса у крыс – снижается уровень железа, натрия и калия. Понижение уровня калия и натрия может быть следствием их относительного уменьшения в рационе за счет частичного замещения стандартного рациона жировым компонентом. Другими словами, животные в меньшей степени потребляют корм с полноценным пищевым составом за счет потребления более калорийного животного жира с более низкой минеральной ценностью. Кроме того, снижение содержания этих элементов во внутренней среде организма может быть обусловлено теми метаболическими и физиологическими изменениями, которые вызваны развивающимся ожирением. Последнее в большей степени может быть отнесено к снижению уровня железа, так как этот эффект был показан в других моделях ожирения [18, 19].

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что развитие алиментарного ожирения у крыс приводит прежде всего к изменению биометрических показателей, а также к увеличению уровня триглицеридов и общего холестерина в крови. Однако наиболее важно, что развитие диет-индуцированного ожирения приводит к существенному изменению минерального статуса – происходит снижение концентрации в крови натрия, калия и железа.

Литература:

- [1] Hurt R.T., Wilson T. Geriatric obesity: evaluating the evidence for the use of flavonoids to promote weight loss // *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012. Vol.31. P. 269–289.
- [2] Jura M., Kozak L.P. Obesity and related consequences to ageing // *Age (Dordr)*. 2016. Vol.38. P. 23.
- [3] Lister N.B., Baur L.A., Felix J.F., Hill A.J., Marcus C., Reinehr T., Summerbell C., Wabitsch M. Child and adolescent obesity // *Nat Rev Dis Primers*. 2023. Vol.9. P. 24.
- [4] Litwin M., Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension // *Pediatr Nephrol*. 2021. Vol.36. P. 825–837.
- [5] Zhou J. et al. Causal Associations of Obesity With the Intervertebral Degeneration, Low Back Pain, and Sciatica: A Two-Sample Mendelian // *Randomization Study*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol.12. P. 740200.
- [6] Ross R. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol.16. P. 177–189.
- [7] Matarese G. The link between obesity and autoimmunity // *Science*. 2023. Vol. 379. P.1298–1300.
- [8] Amin M.T., Fatema K., Arefin S., Hussain F., Bhowmik D.R., Hossain M.S. Obesity, a major risk factor for immunity and severe outcomes of COVID-19 // *Biosci Rep*. 2021. Vol. 41. P. BSR20210979.
- [9] Pestel J., Blangero F., Watson J., Pirola L., Eljaafari A. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases // *Biochimie*. 2023. Vol. 212. P.48–59.
- [10] Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity // *Clin Sci (Lond)*. 2021. Vol. 135. P.731–752.
- [11] Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nat Rev Immunol*. 2011. Vol. 11. P. 85–97.
- [12] Kobylińska M. et al. K. Malnutrition in Obesity: Is It Possible? // 2022. *Obes Facts*. Vol. 15. P. 19–25.
- [13] Calcaterra V. et al. Micronutrient Deficiency in Children and Adolescents with Obesity-A Narrative Review // *Children (Basel)*. 2023. Vol. 10. P. 695.
- [14] Goossens G.H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function // *Obes Facts*. 2017. Vol. 10. P. 207–215.
- [15] Бондаренко В.М., Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Бондаренко Е.Ф. Метаболически здоровое ожирение: факторы, влияющие на стабильность и прогноз // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023. №4. С.21–32.
- [16] Чурин Б.В. и др. Макро-микроэлементный состав легочной ткани при алиментарном ожирении // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 8 (часть 1). С. 179–183.
- [17] Mityukova T.A., Basalai A.A., Poluliakh O.Y., Kuznetsova T.E. Effects of high-calorie diet-induced visceral obesity on reproductive hormones and muscle tissues in male and female Wistar rats // *Global Translational Medicine*. 2024. Vol. 3. P. 2321.
- [18] Masanova V. et al. Effects of Ovariectomy and Exercise Training on Mineral Status in a High-Fat Diet-Induced Obesity Rat Model // *Biol Trace Elem Res*. 2022. Vol. 200. P. 624–634.
- [19] Chen S.-H., Yuan K.-C., Lee Y.-C., Shih C.-K., Tseng S.-H., Tinkov A.A., Skalny A.V., Chang J.-S. Iron and Advanced Glycation End Products: Emerging Role of Iron in Androgen Deficiency in Obesity // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9. P.261.

R. N. YASYUCHENYA¹, A. S. KHOLOLOVICH², S. B. KONDRASHOVA²,
T. B. MELIK-KASUMOV²

MINERAL STATUS OF RATS WITH NUTRITIONAL OBESITY

¹ *Institute for Advanced Training and Retraining of Managers and Specialists in Physical Culture, Sports and Tourism, Educational Institution “Belarusian State University of Physical Culture”, Minsk, Republic of Belarus*

² *State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus*

Summary

Changes in the blood levels of sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium and iron were studied in a model of obesity caused by a high-fat diet. The results show that the development of diet-induced obesity in rats leads to an increase in body mass index, triglyceride levels and total cholesterol in the blood. Moreover, the development of obesity leads to a significant change in mineral status – there is a significant decrease in the blood level of sodium, potassium and iron.

Key words: obesity, cholesterol, body mass index, mineral status.