

Моделювання інсулінорезистентності в щурів Wistar, що зумовлена дією з високим вмістом жирів комбінованого походження (експериментальне дослідження, етап 1)

Ю. М. Колесник^{А,Е,Ф}, М. І. Ісаченко^{В,С,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Мета роботи – відтворити експериментальну модель інсулінорезистентності (ІРС) у щурів-самців лінії Wistar шляхом використання дієти з високим вмістом жирів комбінованого походження.

Матеріали і методи. Під час експерименту використали 42 щурів-самців лінії Wistar, яких поділили на 2 групи: перша – контрольна (n = 7), друга – експериментальна (n = 35). Для моделювання ІРС протягом 8 тижнів годували комерційним комбікормом жирністю 40 %. Для контролю динаміки метаболічних змін тварин щотижня зважували, рівень глюкози натще вимірювали раз на 2 тижні, робили тест толерантності до глюкози (ГТТ), вимірювали артеріальний тиск і виконували біоімпедансний аналіз складу тіла – раз на 4 тижні, а тест толерантності до інсуліну (ТТІ) – один раз на восьмому тижні після того, як зафіксовано значні зміни за ГТТ.

Результати. У щурів із групи ІРС порівняно з контролем на четвертому тижні маса тіла перевищувала контроль на 13 %, на восьмому – на 9 %; концентрація глюкози натще на четвертому тижні більша на 11 %, на восьмому – на 37 %. Під час аналізу результатів ГТТ виявлено порушення толерантності до глюкози на обох термінах, але гіперглікемічний тип кривої виявлено саме на восьмому тижні, без значних коливань глюкози за ТТІ. На четвертому тижні зафіксовано збільшення систолічного артеріального тиску на 27 %, діастолічного – на 6 %, на восьмому – на 21 % і 20 % відповідно. Біоімпедансний аналіз складу тіла на четвертому тижні показав збільшення жирової маси тіла щурів, на фоні якого формується латентна загальна дегідратація з перерозподільною позаклітинною гіпергідратацією; на восьмому тижні – прогресування ожиріння та дегідратації, але з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Висновки. Годування щурів кормом із високим вмістом жиру комбінованого походження протягом чотирьох тижнів спричиняє ожиріння, про що свідчать збільшення маси тіла, абсолютного й відносного показників жирової маси тіла тварин із порушенням співвідношення, на тлі цього формується латентна загальна дегідратація з перерозподільною позаклітинною гіпергідратацією. Цей строк є недостатнім для індукції ІРС. Продовження дієти протягом восьми тижнів призводить до прогресування ожиріння з формуванням ІРС. Її критеріями є гіперглікемія натще, гіперглікемічний тип кривої за ГТТ, відсутність істотних коливань рівня глюкози за ТТІ та стійке підвищення артеріального тиску. Ці чинники призводять до прогресування відносного дефіциту загальної води організму, зумовленого позаклітинною дегідратацією, з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Ключові слова:

моделювання, інсуліно-резистентність, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, тест толерантності до глюкози, тест толерантності до інсуліну, артеріальний тиск, біоімпедансний аналіз складу тіла, щури.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 1(63).
С. 5-11

Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study)

Yu. M. Kolesnyk, M. I. Isachenko

The aim was to recreate an experimental model of insulin resistance in male Wistar rats by using a diet with a high fat content of combined origin.

Materials and methods. 42 male Wistar rats were taken into the experiment and divided into 2 groups: 1st – control (n = 7) and 2nd – experimental (n = 35). For modelling the insulin resistance (IRS) the rats were fed with a commercial compound feed with a fat content of 40 % for 8 weeks. To control the dynamics of metabolic changes, the rats of the experimental groups were weighed weekly, fasting glucose was measured once every 2 weeks, a glucose tolerance test (GTT), blood pressure measurement (BP) and body composition bioimpedance analysis (BIS) were performed once every 4 weeks, and an insulin tolerance test (ITT) was performed once at 8 week after receiving convincing changes in the glucose tolerance test.

Results. In rats of the IRS group, compared to the control group, body weight exceeded the control group by 13 % on the 4th week and by 9 % on the 8th week; fasting glucose concentration was higher by 11 % on the 4th week and by 37 % on the 8th week; GTT revealed changes towards impaired glucose tolerance at both periods, however, the hyperglycemic type of curve was detected on the 8th week, which was combined by the absence of significant glucose changes during ITT; on the 4th week – systolic BP increase by 27 % and diastolic – by 6 %, and on the 8th week – by 21 % and 20 %, respectively; BIS on the 4th week revealed an increase in body fat mass, against which latent general dehydration with redistributive extracellular hyperhydration is formed, on the 8th week – progression of obesity and dehydration, but with redistribution of fluid towards intracellular hyperhydration.

Keywords:

modelling, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, glucose tolerance test, insulin tolerance test, arterial blood pressure, bioimpedance analysis of body composition, rats.

Pathologia.

2025;22(1):5-11

Conclusions. Feeding animals a high-fat diet of combined origin for 4 weeks led to obesity, as evidenced by increased body weight and body fat mass with altered fat distribution. This was accompanied by latent general dehydration and extracellular hyperhydration. However, 4 weeks was insufficient to induce insulin resistance. Extending the diet to 8 weeks resulted in further obesity progression and the development of insulin resistance, characterized by fasting hyperglycemia, a hyperglycemic-type curve on the GTT, the absence of significant glucose fluctuations during ITT, and persistently elevated BP. These metabolic disturbances contributed to a relative total body water deficit, driven by extracellular dehydration with fluid redistribution towards intracellular hyperhydration.

За даними ВООЗ, серед усіх хворих на цукровий діабет 95 % випадків припадає саме на 2 тип [1]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) визначають як порушення вуглеводного обміну, що спричинене інсулінорезистентністю (ІРС), супроводжується відносною інсуліновою недостатністю й у 80 % випадків поєднується з ожирінням [2]. Крім значної поширеності асоціації з ожирінням, тяжкість діагнозу зумовлена багатьма ускладненнями, ступінь вираженості яких прямо корелює з віком, спадковістю, способом життя і недостатністю культури харчування (гіподинамія, переїдання і якість їжі) [3].

Чимало досліджень останніх років присвячено саме аліментарному походженню ІРС та ожиріння, що ґрунтуються на процесах посилення адипогенезу, накопичення вільних жирних кислот, що саботує метаболічний баланс, спричиняючи резистентність до інсуліну й уражаючи систему мікробіом – кишечник – мозок. Таке ураження ще більше загострює дисрегуляцію метаболізму через системне запалення, що призводить до прискореної втрати функціональних β -клітин і рецепторної чутливості інсулінозалежних тканин. Надалі це спричиняє поступовий розвиток гіперглікемії [4]. Така багатошаровість патогенезу ІРС та ожиріння зумовлює необхідність розроблення адекватної експериментальної моделі для детальнішого уявлення про механізми розвитку та компенсації; це сприятиме покращенню якості та тривалості життя пацієнтів [5].

Тому логічним є пошук такої моделі ЦД2, яка через специфічну комбінацію нутрієнтів індукуватиме передусім ІРС й ожиріння аліментарного походження та матиме основні етіопатогенетичні характеристики ЦД2. У зв'язку із цим важливим аспектом стає склад дієти, який має бути максимально наближеним до компонентів щоденного харчування західного типу.

Мета роботи

Відтворити експериментальну модель інсулінорезистентності у щурів-самців лінії Wistar шляхом використання дієти з високим вмістом жирів комбінованого походження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідоцтво про технічну компетентність МОЗ України № 181/23 від 21.12.2023 р., діє до 20.12.2028 р.). Експеримент виконали, дотримуючись етичних принципів дослідів на тваринах [6,7], одержали дозвіл локальної комісії з питань біоетики Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету (протокол від 15.03.2023 р. № 2).

Під час експерименту використали 42 нормоглікемічних, нормотензивних щурів-самців лінії Wistar віком 18–22 місяці. Цей віковий період відповідає періоду старіння [8]. Експериментальних тварин поділили на дві групи (рис. 1).

Для моделювання ІРС 35 інтактних нормоглікемічних, нормотензивних щурів-самців лінії Wistar щоденно протягом 8 тижнів годували комерційно розробленим комбікормом жирністю 40 % (ВКК), що містив комбінацію жирів тваринного (свинячий смалець) і рослинного (пальмова олія) походження у співвідношенні 1 : 1; добове дозування на 1 тварину – 30 г. Щури контрольної групи отримували стандартний комбікорм для лабораторних гризунів із жирністю 4 %, що містив рослинні компоненти (пшеницю, ячмінь, висівки, макуху соняшникової) і сухе молоко; добове дозування таке саме. Вміст усіх інших поживних компонентів і вітамінно-мінеральних комплексів у комбікормах зівставний. Тварин утримували з вільним доступом до води, годували щодня о 08:00.

Для контролю динаміки метаболічних змін щурів експериментальних груп щотижня зважували, концентрацію глюкози натще визначали раз на 2 тижні, робили тест толерантності до глюкози (ГТТ), вимірювали артеріальний тиск (АТ) та виконували біоімпедансний аналіз складу тіла (БІС) раз на 4 тижні, а тест толерантності до інсуліну (ТТІ) – один раз на восьмому тижні після того, як зафіксовано значні зміни за ГТТ.

Критерій ефективності моделі – збільшення жирової маси тіла на 25–30 % [9], підвищення рівня глюкози натще (6,1–6,9 ммоль/л), порушення толерантності до глюкози на 120 хв ГТТ (7,8–11,0 ммоль/л) [10], відсутність коливань глюкозної кривої за ТТІ. На восьмому тижні п'ятьох тварин виключено з експерименту, оскільки вони не відповідали наведеним критеріям.

Після 12-годинного голодування щурів експериментальних груп зважували, після цього оброблювали об'єм розчину глюкози відповідно до маси тіла. Порошок глюкози (Істок-Плюс ТОВ, Україна) розчиняли в стерильному 0,9 % NaCl, вводили внутрішньоочеревинно (в/о) в дозуванні 2 г/кг маси тіла тварини. Хвіст щура попередньо обробляли спиртовою серветкою, одноразовим стерильним скальпелем відрізували кінець хвоста завдовжки не більше ніж 1–2 мм і знімали першу краплю крові чистою стерильною серветкою. Концентрацію глюкози вимірювали за допомогою глюкометра Contour plus (BAYER CONSUMER CARE AG, Швейцарія) і тест-смужок Contour plus на 0, 15, 30, 60 і 120 хвилинах. Протягом всього тесту тварини мали вільний доступ до води [9,11].

ТТІ робили через 2 доби після ГТТ – на восьмому тижні дослідження. Після 12-годинного голодування

1

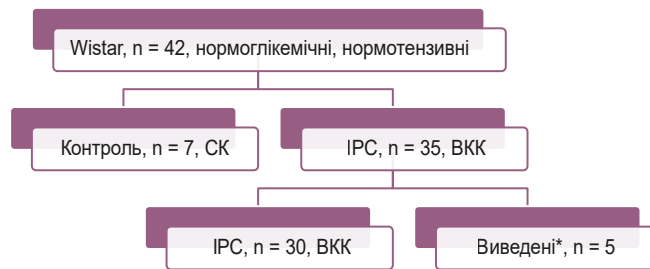


Рис. 1. Дизайн експерименту. **СК:** стандартний корм для лабораторних гризунів; **ВКК:** висококалорійний корм із високим вмістом жиру; *: виведені через невідповідність критеріям залучення.

щурів зважували, обраховували індивідуальну дозу для в/о введення інсуліну швидкої дії (Новорапід, Ново Нордск, Данія) з розрахунку 0,5 МО/кг, розчиненого перед введенням у стерильному 0,9 % NaCl. Після введення інсуліну визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра через 0, 15, 30, 60 і 120 хвилин. Протягом усього тесту щури мали вільний доступ до води. У разі ускладнення тесту інсуліновим шоком (концентрація глюкози в крові <1,4 ммоль/л, млявість і пасивність тварини) рекомендовано в/о ввести 10 мкл 20 % розчину глюкози [12]. У нашому дослідженні таких випадків не було.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за допомогою Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA) на етапі формування експериментальних груп, на четвертому і восьмому тижнях моделювання IPC. Вимірювали показники систолічного та діастолічного АТ.

Для виконання БІС обов'язковою є анестезія тварини, для якої використали ветеринарний засіб «Медісон» (медетомідину гідрохлорид), після завершення дослідження вводили його антидот «Реверсон» (атипамезолу гідрохлорид). Після введення актуальних показників маси тіла (у грамах), назоанальної довжини тіла (в сантиметрах) для кожної піддослідної тварини та коефіцієнта для щурів, відповідно до інструкції виробника аналізатора імідансу Vet BIS1 (ImpediVet, Австралія), одержали розрахункові показники складу тіла (об'єми загальної води в організмі (ЗВО), позаклітинної (ПКР) і внутрішньоклітинної рідини (ВКР) (в мл і % від маси тіла), знежирену (ЗМТ) і жирову масу тіла (ЖМТ) (в г і % від маси тіла) [13].

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), використали програму Statistica 13.0 (ліцензія № JРZ804І382130ARCN10-J). Усі неперервні змінні перевірено на нормальність розподілу за допомогою W-тесту Шапіро–Вілка. Безперервні змінні наведено як середнє (М) та середнє значення стандартної помилки (m). Усі параметри порівняли за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу; якщо виявлено значущість, надалі використовували двосторонній тест Тьюкі для численних порівнянь. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим для всіх тестів.

Результати

Динаміку набору маси тіла щурами експериментальних груп наведено на *рис. 2*.

Аналіз показників маси тіла тварин показав статистично вірогідне збільшення в групі з IPC порівняно з контролем уже на другому тижні вживання ВКК зі збереженням цієї тенденції протягом усіх тижнів порівнянь (*рис. 2*). Так, на четвертому тижні цей показник перевищував контроль на 13 %, а на восьмому на 9 %.

Рівні глюкози натще у щурів групи контролю статистично значущо не відрізнялися на всіх термінах дослідження, відповідали нормальному нормоглікемічному діапазону (*рис. 3*).

У групі щурів з IPC зафіксовано значуще збільшення концентрації глюкози натще на четвертому тижні дослідження – на 11 % порівняно з контролем. На шостому і восьмому тижнях динаміка збільшення концентрації глюкози натще зберігалась, і показник перевищував контроль на 21 % і 37 % відповідно.

Аналіз результатів ГТТ у щурів контролю на четвертому і восьмому тижнях не виявив порушень толерантності до глюкози, а глікемічна крива відповідала нормоглікемічному типу (*рис. 4А,В*).

У групі щурів з IPC істотні зміни в бік порушення толерантності до глюкози виявлено і на четвертому, й на восьмому тижні дослідження (*рис. 3А*). Показники глюкози у щурів із групи IPC на всіх хвилинах тесту вірогідно перевищували показники контролю, але відповідність критеріям формування порушення толерантності до глюкози, за рекомендаціями ВООЗ [10], і формування при ГТТ гіперглікемічного типу кривої підтверджено саме на восьмому тижні дослідження (*рис. 4В*).

Під час ТТІ у щурів групи контролю після введення інсуліну короткої дії виявлено різке зниження рівня глюкози крові на 15 хв і 30 хв з поступовим відновленням збільшення концентрації глюкози, починаючи з 60 хв (*рис. 5*).

У групі щурів з IPC після введення інсуліну значних коливань рівнів глюкози не виявлено. Діапазон змін порівняно зі стартовою концентрацією глюкози на 0 хв значущо коливався від 5 % до 6 % з максимумом зниження на 30 хв. Це свідчить про формування IPC у тварин з ожирінням (*рис. 5*).

Вимірювання АТ у щурів контролю не показало статистично значущих відмінностей на четвертому і восьмому тижнях (*рис. 6А,В*).

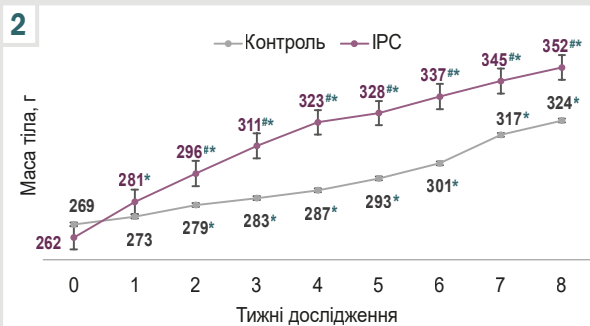


Рис. 2. Динаміка збільшення маси тіла щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах щодо параметрів цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

Рис. 3. Зміни показників глюкози натще в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

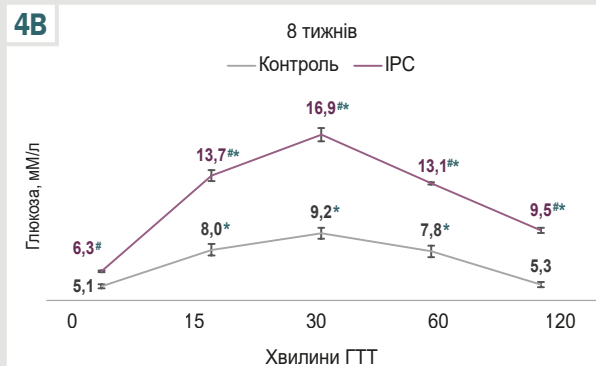
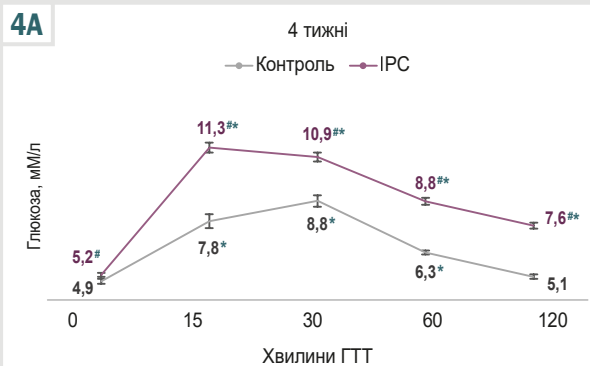
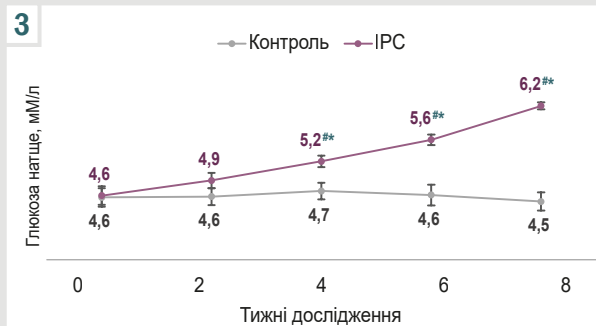


Рис. 4. Внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

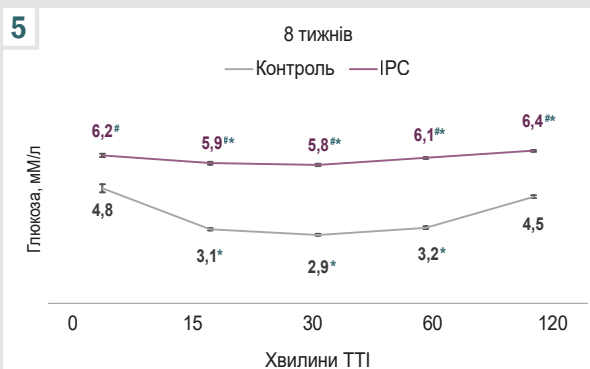


Рис. 5. Внутрішньоочеревинний тест толерантності до інсуліну в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

Рис. 6. Показники артеріального тиску щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників тварин із групи IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах щодо параметрів цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

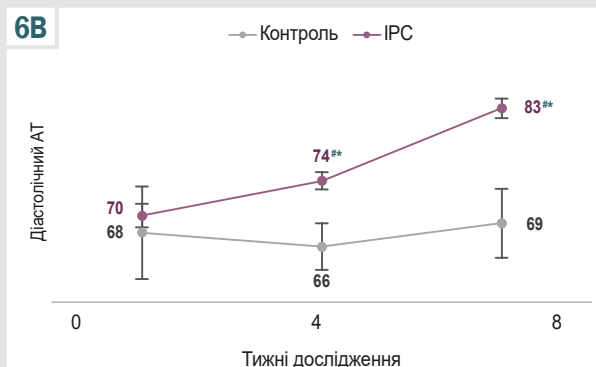




Рис. 7. Показники біоімпедансного аналізу складу тіла щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

У щурів із IPC вже на четвертому тижні зафіксовано значуще збільшення систолічного АТ на 27 %, діастолічного – на 6 % порівняно з вихідними даними (рис. 6A,B). Спрямованість змін зберігалася на восьмому тижні: систолічний АТ достовірно перевищував показник контролю на 21 %, а діастолічний – на 20 % (рис. 6A,B).

Біоімпедансний аналіз складу тіла щурів контрольної групи дав змогу встановити значуще збільшення ЖМТ на 9 % на четвертому тижні дослідження, а на восьмому тижні цей показник збільшився на 27 % порівняно з вихідними даними (рис. 7A).

Показник ЗМТ у контрольних тварин збільшився на 4 % і 19 % на четвертому і восьмому тижнях відповідно. Співвідношення ЖМТ : ЗМТ щодо маси тіла тварин зберігалось в межах норми (1 : 6) протягом усіх термінів спостереження (рис. 7B). Аналіз абсолютного показника ЗВО протягом експерименту дав змогу встановити його значуще збільшення в контролі на 12 % на

четвертому тижні і 29 % на восьмому (рис. 7C) порівняно з вихідними даними. Зауважимо, що відсоток ЗВО від загальної маси тіла тварин істотно не змінювався протягом експерименту (рис. 7D). Втім, це супроводжувалося взаємно пов'язаним зростанням абсолютних значень ПКР і ВКР, щодо яких статистично значущі зміни зафіксовано на восьмому тижні дослідження: перевищення показників нульового тижня становило 30 % і 27 % відповідно (рис. 7E). Співвідношення ПКР : ВКР щодо ЗВО зберігалось в межах норми (46 % : 54 %) протягом усього експерименту (рис. 7F).

Аналіз показників ЖМТ у щурів з IPC на четвертому тижні дослідження показав їх достовірне підвищення порівняно з вихідними даними, що перевищувало показники контролю в 2,4 раза (рис. 7A). Паралельно з цим відбулося зменшення абсолютного й відносного показників ЗМТ порівняно з контролем – на 9 % (рис. 7A,B). Такі зміни трансформували співвідношення ЖМТ : ЗМТ у бік накопичення ЖМТ, зокрема

співвідношення ЖМТ : ЗМТ стало становити 1 : 2 проти початкових 1 : 6 (рис. 7B). Аналіз ЗВО щурів з ожирінням на четвертому тижні не показав вірогідних змін абсолютного показника порівняно з контролем, але щодо маси тіла цей показник зменшився на 9 % (рис. 7C,D), що є ознакою латентної дегідратації на тлі вживання ВКК. Ці зміни спричинені перерозподілом рідини в бік накопичення ПКР, зокрема збільшенням порівняно з контролем на 7 %. Це призвело до порушення співвідношення ПКР : ВКР, що становило 1,0 : 1,1 при нормі 1,0 : 1,2, яка зафіксована у тварин контролю (рис. 7E,F).

На восьмому тижні дослідження в щурів з IPC прогресувало ожиріння, що спричинило збільшення абсолютного показника ЖМТ в 2,7 раза на тлі зменшення ЗМТ на 19 % порівняно з контролем (рис. 7A). При цьому співвідношення ЖМТ : ЗМТ залишилось 1 : 2, як і на четвертому тижні (рис. 7B). Відносний показник ЗВО у щурів з IPC показав зменшення на 13 % порівняно з контролем; це свідчить про відносний дефіцит ЗВО на тлі ожиріння (рис. 7D). Такий дефіцит на восьмому тижні спричинений позаклітинною дегідратацією з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації. Критерієм цього стало статистично значуще зменшення абсолютного показника ПКР на 16 % без достовірних змін ВКР порівняно з контролем (рис. 7E). Разом із тим, ці зміни вплинули на співвідношення ПКР : ВКР, що становило 1,0 : 1,4 (рис. 7F).

Обговорення

Моделі ожиріння на гризунах, зокрема щурах Wistar, широко використовують під час вивчення механізмів розвитку ожиріння та пов'язаних із ним захворювань, особливо ЦД2 [14]. Hossain M. J. et al. здійснили систематичний пошук моделей цукрового діабету 2 типу на щурах і проаналізували матеріали за період з 2009 до 2020 року. Автори опрацювали 63 дослідження моделей ЦД2, який спричинений дієтою та хімічними впливами. Дійшли висновку, що більшість досліджень ґрунтувалися на поєднанні дієти та введення низьких доз стрептозотину (60 із 63 досліджень, 9 – на щурах лінії Wistar). Автори також проаналізували склад і тривалість дієти за даними різних публікацій. Встановили, що у більшості досліджень використано висококалорійну дієту (34 праці), багату на жири і цукор (18 досліджень). Енергія, отримана з жиру, коливалася від 45 % до 60 %, і принаймні у 18 із 60 досліджень сало наведено як джерело жиру в раціоні піддослідних тварин. Тривалість дотримання дієти перед ін'єкцією стрептозотину становила від 2 до 8 тижнів (55 із 60 публікацій), а його доза варіювала від 25 мг/кг до 45 мг/кг; найпоширеніша комбінація (18 досліджень) – 8 тижнів годування ВКК із наступним одноразовим введенням 30 мг/кг стрептозотину [15].

У дослідженні Y. Hua et al. показано ефективність використання дієт із різним складом жирів, особливо з високим вмістом довголанцюгових насичених жирних кислот (НАК): пальмітинової кислоти (16:0), стеарату (C18:0), арахідату (C20:0) та ліноцерату (C24:0), – що містяться в пальмовій олії та свинячому салі [16].

Пальмітинова кислота є основною НАК у пальмовій олії (45 %) і свинячому салі (27 %). Її визначено як найбільш ліпотоксичну порівняно з іншими НАК або ненасиченими жирними кислотами, оскільки вона спричиняє розвиток IPC, запалення та накопичення жиру [17]. Втім, дослідження впливу на інсуліноцити дало змогу встановити ефект пригнічення стимульованої глюкозою секреції інсуліну, зниження експресії генів інсуліну та ініціацію апоптозу через накопичення кераміду, що опосередковане дією серин-пальмітоїл-трансферази і керамідсинтази [18].

У нашому дослідженні встановлено: на фоні дієти з високим вмістом жиру виникало ожиріння, що підтверджено результатами БІС, а також виявлено значне зниження реакції тканин на введення інсуліну під час ТТІ, порушення толерантності до глюкози, за даними ГТТ і моніторингу глюкози натще, яке супроводжувалося збільшенням АТ і маси тіла тварин. Все це свідчить про формування інсулінорезистентності на фоні ожиріння. Імовірно, її розвиток пов'язаний саме з надмірним споживанням пальмітинової та стеаринової кислот, що реалізується через кілька механізмів. По-перше, активація запалення через NF- κ B і JNK шляхи порушує сигналізацію інсуліну в тканинах-мішенях [19]. По-друге, надмірне надходження пальмітинової та стеаринової кислот може спричинити накопичення тригліцеридів, вільних жирних кислот та інших ліпідних метаболітів у клітинах. Ці ліпідні проміжні продукти призводять до змін у сигнальних шляхах інсуліну, знижуючи чутливість клітин до інсуліну, що погіршується внаслідок дисрегуляції рецепторного апарату клітин (через вбудовування в клітинні мембрани цих кислот і зміни їхньої структури та властивостей) [20]. По-третє, надмірне окиснення названих кислот спричиняє підвищення кількості активних форм кисню та спричиняє оксидативний стрес, що може пошкоджувати клітини [21]. Останній, але не менш важливий механізм, – пригнічення ядерного рецептора PPAR- α , що регулює метаболізм ліпідів, а його модифікації призведуть до розвитку IPC [22].

Висновки

1. Годування тварин кормом із високим вмістом жиру комбінованого походження протягом чотирьох тижнів спричиняє ожиріння, що підтверджено збільшенням маси тіла, підвищенням абсолютного й відносного показників жирової маси тіла тварин із порушенням їхнього співвідношення, на фоні якого формується латентна загальна дегідратація з перерозподілом позаклітинною гіпергідратацією. Цей строк є недостатнім для індуkcії інсулінорезистентності.

2. Продовження дієти протягом восьми тижнів призводить до наступного прогресування ожиріння з формуванням інсулінорезистентності. Її критеріями є гіперглікемія натще, гіперглікемічний тип кривої за тестом толерантності до глюкози, відсутність значних коливань рівня глюкози за тестом толерантності до інсуліну та стійке підвищення артеріального тиску. Ці чинники призводять до прогресування відносного дефіциту загальної води організму, зумовленого по-

заклітинною дегідратацією, з перерозподілом рідини у бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дослідження патогенезу реконструкції міокарда лівих камер серця при артеріальній гіпертензії, обґрунтування алгоритму діагностики та корекції» (клініко-експериментальне дослідження), за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0123U101140 (2023–2025 pp.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 09.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

Відомості про авторів:

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Information about the authors:

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; ESC Member.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)
fedotova@zsmu.pp.ua

References

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Tronko M, Bolshova O, Sokolova L, Belchina Y. [Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment]. *Praktikuichnyi likar*. 2021;0(4):35-4. Ukrainian. Available from: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/665>
- Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):337-55. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013
- Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521
- Sun Z, Liu Y, Zhao Y, Xu Y. Animal Models of Type 2 Diabetes Complications: A Review. *Endocr Res*. 2024;49(1):46-58. doi: 10.1080/07435800.2023.2278049
- European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. L276/33, 2010.
- Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Brutal Treatment. Law of Ukraine dated 2006 Feb 21 No. 3447-IV] [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15?lang=en#Text>
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J*. 2021;20:1431-45. doi: 10.17179/excli2021-4072
- Bastias-Pérez M, Serra D, Herrero L. Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity. *Nutrients*. 2020;12(11):3234. doi: 10.3390/nut12113234.
- van Herpt TT, Ligthart S, Leening MJ, van Hoek M, Lieve AG, Ikram MA, et al. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001529. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001529.
- Mouse Metabolic Phenotyping Centers. Intraperitoneal Insulin Tolerance Test [Internet]. Mmpc.org. [cited 2024 Dec 14]. Available from: <https://mmpc.org/shared/document.aspx?id=84&doctype=Protocol>
- Laughlin M, McIndoe R, Adams SH, Araiza R, Ayala JE, Kennedy L, et al. The mouse metabolic phenotyping center (MMP) live consortium: an NIH resource for in vivo characterization of mouse models of diabetes and obesity. *Mamm Genome*. 2024;35(4):485-96. doi: 10.1007/s00335-024-10067-y
- Vet BIS1 instructions for use. ImpediMed. 2007 May 23 [cited 2024 Nov 1]. Available from: https://support.brck.co.jp/download_file/force/280/511
- Portes AM, Costa SF, Leite LB, Lavorato VN, Miranda DC, Moura AG, et al. Resistance Exercise Training Mitigates Cardiac Remodeling Induced by a High-Fat Diet in Rodents: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(4):e20230490. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20230490
- Hossain MJ, Kendig MD, Letton ME, Morris MJ, Arnold R. Peripheral Neuropathy Phenotyping in Rat Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating Uptake of the Neurodiab Guidelines and Identifying Future Directions. *Diabetes Metab J*. 2022;46(2):198-221. doi: 10.4093/dmj.2021.0347
- Hua Y, Shen J, Fan R, Xiao R, Ma W. High-fat diets containing different types of fatty acids modulate gut-brain axis in obese mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19(1):40. doi: 10.1186/s12986-022-00675-3
- Sim XY, Ibrahim B, Gam LH. Urinary metabolites of type 2 diabetes rats fed with palm oil-enriched high fat diet. *Heliyon*. 2021;7(9):e08075. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08075
- Nicholas DA, Mbongue JC, Garcia-Pérez D, Sorensen D, Ferguson Bennit H, De Leon M, et al. Exploring the Interplay between Fatty Acids, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *Immuno*. 2024;4(1):91-107. doi: 10.3390/immuno4010006
- Ma K, Zhang Y, Zhao J, Zhou L, Li M. Endoplasmic reticulum stress: bridging inflammation and obesity-associated adipose tissue. *Front Immunol*. 2024;15:1381227. doi: 10.3389/fimmu.2024.1381227
- Murru E, Manca C, Carta G, Banni S. Impact of Dietary Palmitic Acid on Lipid Metabolism. *Front Nutr*. 2022;9:861664. doi: 10.3389/fnut.2022.861664
- Jadhav A, Khaire A, Joshi S. Exploring the role of oxidative stress, fatty acids and neurotrophins in gestational diabetes mellitus. *Growth Factors*. 2020;38(3-4):226-34. doi: 10.1080/08977194.2021.1895143
- Lin Y, Wang Y, Li PF. PPARα: An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911