

**СНИЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ
ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ У КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ ВИСТАР:
СВЯЗЬ С ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

© 2023 г. Т. А. Митюкова¹, *, А. А. Басалай¹, **, Е. Н. Чудиловская¹,
О. Е. Полулях¹, Я. В. Щербаков¹, Н. С. Костюченко¹

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

*E-mail: mityukovat@gmail.com

**E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2023 г.

После доработки 31.05.2023 г.

Принята к публикации 04.06.2023 г.

Снижение мышечной массы, как правило, развивается при старении организма, однако при ожирении также регистрируются признаки снижения массы и функциональной активности скелетной мускулатуры, что требует экспериментальных исследований. Цель работы – изучить влияние диет-индуцированного ожирения и оздоровительных вариантов его коррекции на масс-метрические и метаболические показатели тканей трехглавых мышц голени у крыс-самцов линии Вистар. Опыты проводились на половозрелых крысах и включали изучение масс-метрических, метаболических и гормональных показателей, характеризующих состояние мышечной ткани при стандартной (СтД, 16 нед) и высококалорийной диетах (ВКД, 16 нед), при переходе от ВКД к стандартной диете (ВКД/СтД, 8/8 нед), при подключении физических нагрузок в виде бега на тредмиле (СтД + бег, ВКД + бег и ВКД/СтД + бег, 8/8). Длительная высококалорийная диета приводила к развитию висцерального ожирения и снижению массы трехглавой мышцы голени у исследуемых животных. При ВКД в скелетных мышцах регистрировались метаболические сдвиги – нарастание содержания глюкозы, лактата, активности лактатдегидрогеназы и перекисного окисления липидов. Висцеральное ожирение сопровождалось снижением содержания тестостерона в сыворотке крови, но при этом в мышечной ткани сохранялась относительно стабильная концентрация гормона. Применение умеренных физических нагрузок при ВКД не приводило к коррекции массы висцерального жира, не предупреждало снижения мышечной массы, но вызывало нормализацию биохимических показателей в мышечной ткани и уровня тестостерона в сыворотке крови. Наиболее адекватная коррекция висцерального ожирения, мышечной массы и биохимических показателей в мышечной ткани у крыс-самцов достигалась при переходе от высококалорийной к сбалансированной диете независимо от физических нагрузок. Таким образом, коррекция диет-индуцированного висцерального ожирения, мышечной массы и сопряженных метаболических сдвигов у крыс-самцов линии Вистар требует перехода к сбалансированному питанию.

Ключевые слова: диет-индуцированное висцеральное ожирение, снижение мышечной массы, метаболизм мышечной ткани, гормональный статус, крысы-самцы линии Вистар

DOI: 10.31857/S0869813923070099, EDN: XMVPMR

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения является серьезной проблемой общественного здравоохранения. По последним данным ВОЗ, в Европейском регионе 59% взрослых людей и 28% детей страдают от избыточной массы тела и ожирения [1]. Неблагоприятные последствия ожирения выражаются в повышенном риске развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний репродуктивной системы и др. Вместе с тем существуют данные о негативном влиянии ожирения на скелетные мышцы у людей разного возраста [2]. Связанная с возрастом потеря массы и функции скелетных мышц была названа “саркопенией”. Поскольку ожирение усугубляет функциональные ограничения, увеличивая трудности при выполнении физических действий, требующих мышечной силы, было введено определение “саркопеническое ожирение” [2]. Известно, что жировая ткань действует как эндокринный орган, секретируя многочисленные гормоны и провоспалительные цитокины. У лиц, страдающих ожирением, формируется повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов [3, 4], при этом хронически высокие уровни фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) инициируют деградацию белка и снижение его синтеза, конечным результатом чего может быть прогрессирующая атрофия скелетных мышц. Снижение синтеза белка также может быть обусловлено и другими причинами: уменьшением уровня анаболических гормонов, которые способствуют нарастанию мышечной массы, силы и регенерации скелетных мышц [5–7], а также нарастанием окислительного стресса, связанного с митохондриальной дисфункцией [8]. Таким образом, современные данные литературы свидетельствуют о том, что одним из последствий ожирения может являться саркопения, затрагивающая не только массу мышечной ткани, но и функциональные характеристики мышц у людей. Однако механизмы этих неблагоприятных влияний на сегодняшний день недостаточно изучены, что требует дополнительных исследований. По мнению Gupta и Kumar, саркопения является проявлением широко распространенной эндокринной недостаточности, и в частности связана со снижением уровня тестостерона, обеспечивающего антикатаболическую функцию, синтез белков, регенерацию нервов и противовоспалительное действие [9]. В экспериментах на крысах установлено, что в мышечной ткани может протекать локальный синтез тестостерона и эстрадиола, который обеспечивает увеличение пула гормонов в ходе физических упражнений [10], однако нет сведений об изменениях внутримышечного синтеза андрогенов и эстрогенов при ожирении. Особую значимость имеет вопрос об эффективности оздоровительных вариантов коррекции ожирения, включающих физические нагрузки, поскольку они непосредственно могут влиять на состояние мышечной ткани.

Цель исследования – изучить влияние диет-индуцированного ожирения и оздоровительных вариантов его коррекции на масс-метрические и метаболические показатели тканей трехглавых мышц голени у крыс-самцов линии Вистар.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах линии Вистар ($n = 80$). Животные были введены в эксперимент в возрасте 2 месяцев. На I этапе крысы были случайным образом разделены на две основные группы, которые содержались либо на стандартной диете вивария (“СтД” – контроль, $n = 26$), либо получали высококалорийную диету (“ВКД”, $n = 54$) в течение 8 нед. На II этапе животные были дополнительно разделены на подгруппы, включающие физические нагрузки и переход от ВКД на СтД в течение следующих 8 нед. Контрольная группа была разделена на две подгруппы: 1) “СтД” (контроль), $n = 13$; и 2) “СтД + бег”, $n = 13$. Группа

“ВКД” была разделена на четыре подгруппы: 3) “ВКД”, $n = 14$; 4) “ВКД + бег”, $n = 13$; 5) “ВКД/СтД”, $n = 14$; 6) “ВКД/СтД + бег”, $n = 13$.

Животные находились в режиме 12/12-часового цикла день/ночь, температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажности воздуха 60–65%. Выведение животных из эксперимента осуществлялось путем декапитации под наркозом с использованием тиопентала натрия. В соответствии с критериями комитета по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси исключение животного из эксперимента проводится в случае его заболевания либо гибели. В ходе эксперимента был отмечен 1 случай заболевания (отит) у животного из группы “ВКД/СтД”, численность группы соответственно уменьшилась – из 14 крыс осталось 13 в данной группе. Общая численность животных на выходе из эксперимента составила 79 крыс.

ВКД состояла из дополнительного включения жиров животного происхождения (свиное сало) в стандартный рацион из расчета 45% от суточной калорийности корма и замещения воды на 10%-ный раствор фруктозы в свободном доступе (*ad libitum*) [11]. Умеренные физические нагрузки осуществлялись в виде бега на тредмиле 5 дней в неделю в течение 20 мин со скоростью 15 м/мин в утреннее время с 9:00 до 12:00 натошак [12]. Общая продолжительность тренировок составляла 8 нед. Выбор модели определялся тем, что физические нагрузки на моторной беговой дорожке с низкой и средней интенсивностью оказывают наиболее благоприятное нетравмирующее влияние на мускулатуру и суставной аппарат животных и поэтому могут использоваться в составе оздоровительных мероприятий [12].

Массу тела крыс еженедельно определяли на весах SATURN (Китай). После выведения животных из эксперимента проводили забор крови и тканей, взвешивание висцеральной жировой ткани и трехглавой мышцы голени на лабораторных весах (Scout Pro, Китай). Массовые коэффициенты (МК) висцерального жира и трехглавой мышцы голени рассчитывали по формуле: $\text{МК} = (\text{масса органа/масса тела}) \times 100\%$.

Для приготовления гомогенатов навески мышечной ткани измельчали на льду ручным гомогенизатором IKA T 10 basic (IKA-WERKE, Германия) с использованием 0.2-молярного Na-фосфатного буфера (pH 7.4). Определение в гомогенатах мышц общего белка, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), глюкозы, лактата, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы (КК) проводили на автоматическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай) с программным обеспечением BS-330. Использовали коммерческие наборы фирмы “Диасенс” (Беларусь) и набор “ЛАКТАТ-ВИТАЛ” (Россия), контроль качества осуществляли с применением контрольных сывороток Randox (Великобритания). Определение тестостерона, эстрадиола, кортизола и кортикостерона в сыворотке крови и гомогенатах мышечной ткани проводили с использованием ИФА-наборов фирмы ХЕМА (Россия). Малоновый диальдегид (МДА) определяли спектрофотометрическим методом [13].

Статистический анализ осуществляли с помощью ППП Statistica 10.0. Учитывая характер распределения значений по W -критерию Шапиро–Уилка, применяли параметрические, либо непараметрические методы статистики. Результаты выражали в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), либо в виде медианы и процентилей (Me [25; 75]) соответственно. Статистическую значимость межгрупповых отличий оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA с последующим *post-hoc* анализом по F -критерию Фишера, если распределение носило нормальный характер, либо по H -критерию Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями при ненормальном распределении. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

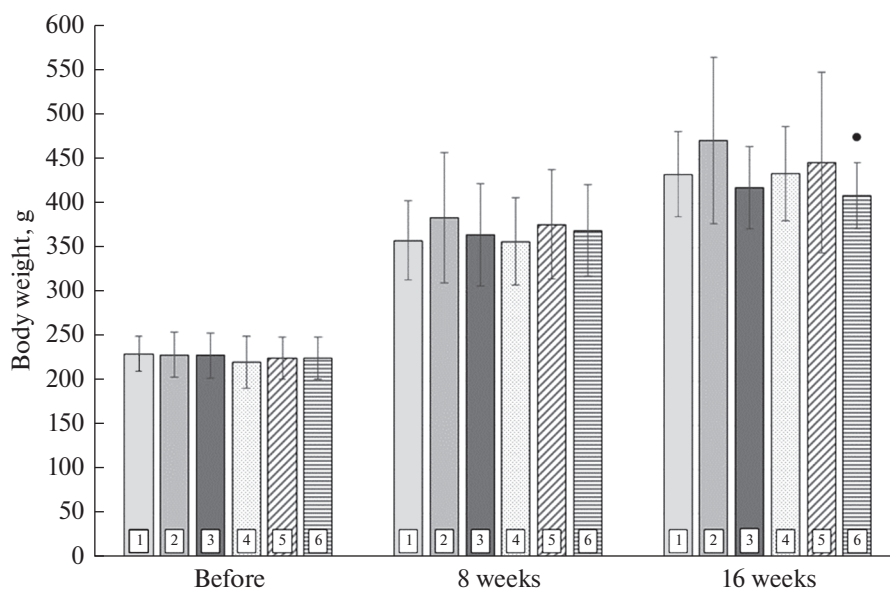


Рис. 1. Масса тела экспериментальных животных в динамике эксперимента ($M \pm SD$): 1 – “СтД”; 2 – “ВКД”; 3 – “ВКД/СтД”; 4 – “СтД + бег”; 5 – “ВКД + бег”; 6 – “ВКД/СтД + бег”. Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: ● – от группы “ВКД”

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из рис. 1, в ходе эксперимента наблюдалась возрастная динамика нарастания массы тела у крыс всех групп. По окончании 16-недельного эксперимента средние значения массы тела крыс-самцов не имели достоверных отличий за исключением значимого снижения на 13% ($p = 0.024$) в группе “ВКД/СтД + бег” по сравнению с группой “ВКД”.

Масса висцеральной жировой ткани при стандартной диете была сопоставимой у крыс, ведущих “сидячий” и физически активный образ жизни (“СтД” и “СтД + бег”), а в группах “ВКД” и “ВКД + бег” – нарастала в 3 раза ($p = 3.56 \times 10^{-7}$, $p = 7.99 \times 10^{-8}$ соответственно) по сравнению с группой “СтД”. Массовый коэффициент (МК) висцеральной жировой ткани повышался в этих группах соответственно в 2.5 ($p = 1.13 \times 10^{-9}$) и 2.9 раза ($p = 1.96 \times 10^{-12}$) по сравнению с контролем. При высококалорийном питании у самцов было выявлено достоверное снижение мышечной массы на 11% ($p = 0.041$) по сравнению с контролем, причем эта тенденция была еще более выраженной при ВКД в сочетании с бегом. У крыс группы “ВКД + бег” снижение мышечной массы по отношению к группам “СтД” и “СтД + бег” достигало 20% ($p = 6.56 \times 10^{-4}$) и 22% ($p = 1.44 \times 10^{-4}$) соответственно. При переходе к сбалансированному питанию независимо от физических нагрузок отмечалась нормализация массы трехглавой мышцы голени. Аналогичные сдвиги претерпевал и МК трехглавой мышцы голени у самцов – достоверное снижение в группе “ВКД” на 16% ($p = 1.47 \times 10^{-5}$) по отношению к контролю и в группе “ВКД + бег” на 23% ($p = 1.06 \times 10^{-7}$) и 24% ($p = 8.51 \times 10^{-9}$) по сравнению с группами “СтД” и “СтД + бег” соответственно. При переходе к сбалансированному питанию независимо от физических нагрузок отмечалась нормализация показателя (табл. 1).

Таблица 1. Массы и массовые коэффициенты (МК) органов и тканей крыс-самцов в зависимости от типа диеты и физических нагрузок ($M \pm SD$)

Группы	Показатель			
	масса висцеральной жировой ткани, г	МК висцеральной жировой ткани, %	масса трехглавой мышцы голени, г	МК трехглавой мышцы голени, %
Без физических нагрузок				
1. СтД	7.99 ± 2.64	1.82 ± 0.49	2.64 ± 0.33	0.61 ± 0.05
2. ВКД	22.99 ± 11.97*#	4.64 ± 1.67*#	2.34 ± 0.35*#	0.51 ± 0.07*#
3. ВКД/СтД	7.06 ± 3.28* ^{&}	1.68 ± 0.73* ^{&}	2.67 ± 0.34* ^{&}	0.64 ± 0.06* ^{&}
С физическими нагрузками				
4. СтД + бег	6.68 ± 2.79	1.52 ± 0.56	2.71 ± 0.44	0.62 ± 0.07
5. ВКД + бег	24.27 ± 9.92*#	5.31 ± 1.43*#	2.11 ± 0.49*#	0.47 ± 0.06*#
6. ВКД/СтД + бег	6.64 ± 2.68* ^{&}	1.61 ± 0.63* ^{&}	2.52 ± 0.30 ^{&}	0.62 ± 0.05* ^{&}

Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: * – от группы “СтД”, • – от группы “ВКД”, # – от группы “СтД + бег”, & – от группы “ВКД + бег”.

Учитывая связь между анаболическими гормонами и характеристиками мышечной массы и силы, представляло интерес обратиться к особенностям гормонального фона при ожирении и его коррекции (табл. 2). Очевидно, что у самцов в норме преобладающим половым гормоном является тестостерон, причем его содержание примерно на порядок превосходит содержание эстрадиола. При диет-индуцированном висцеральном ожирении уровень тестостерона в сыворотке крови снижался почти в 3 раза ($p = 0.047$) по отношению к контролю. Одновременно регистрировалось достоверное ($p = 0.041$) снижение массы трехглавой мышцы голени. Однако восстановление концентрации гормона у крыс группы “ВКД + бег” не приводило к коррекции мышечной массы. Пятикратное ($p = 0.032$) нарастание уровня тестостерона в группе “ВКД/СтД + бег” по сравнению с группой “ВКД” сопровождалось нормализацией мышечной массы. Что касается эстрадиола, то его концентрация в сыворотке крови самцов не претерпевала существенных изменений.

В отношении гормонов коры надпочечников у крыс известно, что преобладающим является кортикостерон, а кортизол рассматривается как минорный стероидный компонент коры надпочечников и, чаще всего, не учитывается в качестве показателя стресс-реакции. Как видно из табл. 2, содержание кортикостерона в сыворотке крови крыс контрольной группы было примерно в 10 раз выше, чем кортизола. Однако характер изменений обоих стероидных гормонов в эксперименте носил однотипный характер. Достоверное повышение уровней кортикостерона и кортизола было отмечено только в группе “ВКД + бег” по сравнению с “СтД + бег” ($p = 0.011$, $p = 0.003$ соответственно), что свидетельствует о наличии стресс-реакции при подключении физических нагрузок на фоне висцерального ожирения. Минимальные срединные значения этих гормонов были отмечены при сочетанной коррекции ожирения (“ВКД/СтД + бег”), и эти значения были значимо ниже, чем в группе “ВКД + бег” ($p = 0.008$, $p = 0.002$ соответственно). Во всех экспериментальных группах сохранялись достоверные ($p < 0.05$) корреляции между уровнями кортикостерона и кортизола (коэффициент корреляции в пределах 0.81–0.96).

Учитывая современные представления о синтезе тестостерона и эстрадиола во внегонадных тканях, и в частности в мышцах [10, 14], было проведено определение концентраций тестостерона и эстрадиола в гомогенатах мышечной ткани в расчете на г ткани. Как видно из данных табл. 3, содержание этих гормонов в мышечной ткани превосходило их концентрации в кровяном русле. Уровень тестостерона в

Таблица 2. Уровень тестостерона, эстрадиола, кортизола и кортикостерона в сыворотке крови крыс-самцов в зависимости от типа диеты и физических нагрузок (Ме [25; 75])

Группы	Показатель			
	тестостерон, нмоль/л	эстрадиол, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	кортикостерон, нмоль/л
Без физических нагрузок				
1. СтД	7.78 [5.35; 24.70]	0.65 [0.50; 0.76]	79.90 [57.00; 112.90]	727.60 [489.70; 1013.80]
2. ВКД	2.73 [2.11; 5.22]*	0.43 [0.19; 0.62]	92.60 [61.00; 163.40]	817.20 [565.50; 1027.60]
3. ВКД/СтД	3.46 [1.83; 8.90]	0.52 [0.43; 0.78]	77.40 [27.40; 98.20]&	696.60 [261.00; 958.60]
С физическими нагрузками				
4. СтД + бег	7.79 [3.29; 9.62]	0.73 [0.52; 0.87]	59.20 [22.80; 71.60]	551.70 [293.40; 731.00]
5. ВКД + бег	7.19 [2.67; 18.03]	0.56 [0.52; 0.64]	114.20 [97.10; 200.80]#	951.70 [927.60; 1127.60]#
6. ВКД/СтД + бег	13.94 [6.19; 22.54]*	0.65 [0.47; 0.81]	52.10 [32.40; 66.20]&	513.80 [410.30; 634.50]&

Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: * – от группы “СтД”, • – от группы “ВКД”, # – от группы “СтД + бег”, & – от группы “ВКД + бег”.

мышечной ткани у самцов крыс в группе контроля был примерно в 1.5 раза выше, чем эстрадиола, хотя соотношения циркулирующих в крови гормонов отличались десятикратным преобладанием тестостерона. Интересно, что диет-индуцированное висцеральное ожирение и снижение мышечной массы не сопровождалось резкими сдвигами содержания тестостерона и эстрадиола в мышечной ткани. Через сутки после окончания 8-недельного тренировочного периода также не было выявлено существенных сдвигов концентраций изучаемых гормонов. Повышение содержания эстрадиола на 21% ($p = 0.045$) было отмечено в группе крыс “ВКД + бег” по сравнению с группой “ВКД/СтД”.

Биохимические показатели мышечной ткани представлены в табл. 4. У крыс группы “СтД + бег” характеристики метаболизма не отличались от контроля. У крыс группы “ВКД” на фоне снижения мышечной массы было зарегистрировано достоверное повышение концентрации глюкозы на 35% ($p = 0.021$), лактата на 28% ($p = 0.038$) и тенденция к повышению активности ЛДГ на 31% ($p = 0.061$) по отношению к контролю, а также повышение в мышечной ткани концентрации лактата на 30% ($p = 0.037$) и активности ЛДГ на 40% ($p = 0.006$) по сравнению с группой “СтД + бег”. Подключение физических нагрузок на фоне ВКД и переход к сбалансированному питанию независимо от физических нагрузок служили адекватными подходами для нормализации метаболических сдвигов в мышечной ткани.

Состояние перекисного окисления липидов оценивали по уровню МДА в тканях трехглавых мышц голени. Как видно из рис. 2, у крыс группы “ВКД” было зарегистрировано достоверное повышение концентрации МДА на 52% ($p = 0.007$) в мышечной ткани по сравнению с группой “СтД + бег”. Отмечена тенденция к нарастанию концентрации МДА в группе “ВКД + бег” по сравнению с “СтД + бег” на 31% ($p = 0.065$). При переходе к стандартной диете значение показателя возвращалось к норме.

Рассматривая влияние гормонального фона и перекисного окисления липидов на массу трехглавой мышцы голени у самцов крыс, представляло интерес оценить

Таблица 3. Уровень тестостерона и эстрадиола в тканях трехглавых мышц голени у крыс-самцов в зависимости от типа диеты и физических нагрузок ($M \pm SD$)

Группы	Показатель	
	тестостерон, нмоль/г ткани	эстрадиол, нмоль/г ткани
Без физических нагрузок		
1. СтД	59.52 ± 15.13	40.60 ± 10.52
2. ВКД	53.70 ± 13.19	41.18 ± 9.24
3. ВКД/СтД	56.38 ± 11.70	34.55 ± 7.15 ^{&}
С физическими нагрузками		
4. СтД + бег	57.43 ± 14.60	38.29 ± 8.03
5. ВКД + бег	62.97 ± 12.27	41.88 ± 5.99
6. ВКД/СтД + бег	64.04 ± 10.66	36.06 ± 8.69

Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: & – от группы “ВКД + бег”.

Таблица 4. Биохимические показатели в тканях трехглавых мышц голени у крыс-самцов в зависимости от типа диеты и физических нагрузок (Me [25; 75])

Группы	Показатель						
	Белок, г/г ткани	ОХ, ммоль/г ткани	ТГ, ммоль/г ткани	Глюкоза, ммоль/г ткани	Лактат, ммоль/г ткани	ЛДГ, Ед/г ткани $\times 10^{-3}$	КК, Ед/г ткани $\times 10^{-6}$
Без физических нагрузок							
1. СтД	46.20 [41.00; 48.60]	1.00 [0.90; 1.10]	12.90 [9.30; 17.70]	1.70 [1.60; 2.00]	30.49 [26.62; 33.80]	619.00 [584.00; 688.00]	7.80 [6.19; 8.72]
2. ВКД	51.10 [47.40; 53.80]	1.10 [1.00; 1.20]	14.95 [13.30; 16.10]	2.30 [1.90; 2.50]*	38.94 [34.67; 48.02]* [#]	808.50 [748.00; 922.00] [#]	7.89 [7.39; 8.77]
3. ВКД/СтД	46.00 [43.40; 48.10]	1.00 [1.00; 1.10]	13.70 [11.20; 14.40]	1.90 [1.80; 2.20]	35.54 [32.38; 35.86]	583.00 [540.00; 818.00]	7.56 [7.28; 8.51]
С физическими нагрузками							
4. СтД + бег	44.00 [39.70; 48.70]	1.00 [0.90; 1.10]	15.50 [14.00; 16.30]	1.80 [1.80; 2.00]	30.01 [25.12; 36.80]	579.00 [498.00; 712.00]	7.29 [6.94; 7.98]
5. ВКД + бег	52.70 [48.90; 54.50]	1.10 [1.00; 1.30]	15.60 [11.60; 17.30]	2.10 [1.90; 2.30]	36.25 [35.15; 39.49]	651.00 [584.00; 751.00]	7.94 [7.27; 9.04]
6. ВКД/СтД + бег	47.70 [40.10; 51.30]	1.00 [1.00; 1.20]	14.50 [10.70; 16.40]	1.80 [1.60; 2.10]	35.30 [31.28; 40.99]	651.00 [529.00; 745.00]	7.62 [6.77; 9.21]

Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: * – от группы “СтД”, # – от группы “СтД + бег”.

выявленные корреляции. В группе “СтД” мышечная масса имела достоверную обратную корреляцию с концентрацией эстрадиола, как в крови ($r = -0.56$, $p = 0.045$), так и в мышечной ткани ($r = -0.64$, $p = 0.035$). В группе “СтД + бег” была выявлена положительная корреляция мышечной массы с уровнем МДА в мышечной ткани ($r = 0.70$, $p = 0.007$), что, возможно, указывает на физиологическую роль активных форм кислорода при сбалансированном питании и умеренных физических нагрузках в условиях, когда содержание МДА не выходит за пределы нормы [15]. В группе “ВКД” на фоне резкого снижения тестостерона в сыворотке крови сохранялась отрицательная корреляция между мышечной массой и содержанием

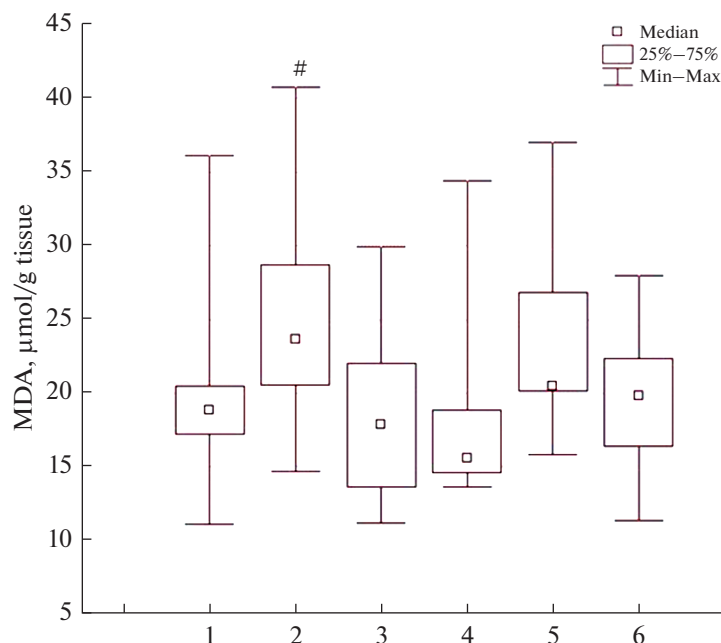


Рис. 2. Уровень МДА в тканях трехглавых мышц голени у крыс-самцов в зависимости от типа диеты и физических нагрузок (Me [25; 75]): 1 – “СтД”; 2 – “ВКД”; 3 – “ВКД/СтД”; 4 – “СтД + бег”; 5 – “ВКД + бег”; 6 – “ВКД/СтД + бег”. Статистическая значимость отличий при $p < 0.05$: # – от группы “СтД + бег”.

эстрадиола в крови ($r = -0.55$, $p = 0.045$), и появилась значимая положительная корреляция с тестостероном крови ($r = 0.61$, $p = 0.022$), при этом мышечный МК давал высокую степень корреляции с тестостероном мышечной ткани ($r = 0.93$, $p = 4.07 \times 10^{-5}$). Противоположные взаимосвязи были выявлены в группе сочетанной коррекции ожирения “ВКД/СтД + бег”: на фоне супрафизиологического повышения содержания тестостерона в крови появлялась отрицательная корреляция между мышечным МК и тестостероном сыворотки крови ($r = -0.55$, $p = 0.049$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования были направлены на выяснение патогенетических факторов, играющих роль в снижении мышечной массы при ожирении у самцов крыс. Предположительно, к таким факторам можно отнести неблагоприятные сдвиги в состоянии гормонального статуса и нарастание продукции активных форм кислорода.

Классические представления о регуляции репродуктивного статуса связаны с осью гипоталамус–гипофиз–гонады. Известно, что при избыточном питании лептин подавляет экспрессию кисспептина/GPR54 в гипоталамусе, что вызывает снижение секреции гонадолиберина и соответственно снижение уровня тестостерона, циркулирующего в крови, у мужчин с ожирением [16]. Однако современные исследования значительно изменили классические представления о том, что синтез половых гормонов происходит исключительно в гонадах. Показано, что андрогены и эстрогены синтезируются в различных органах и тканях, таких как мозг, кожа, печень, почки, кости и т.д. [17]. Авторы [16, 17] убедительно доказали, что экспрессия

мРНК и белков, связанных со стероидогенезом: 3β -гидроксистероиддегидрогеназа (3β -ГСДГ), 17β -ГСДГ, 5α -редуктаза и ароматаза цитохрома P-450, обнаруживается в скелетных мышцах. Благодаря этому тестостерон, эстрадиол и 5α -дигидротестостерон (ДГТ) могут локально синтезироваться в скелетных мышцах из дегидроэпиандростерона (ДГЭА) [18], который циркулирует в крови в избыточном количестве. Полученные нами данные согласуются с вышеприведенными работами [10, 17, 18] и позволяют предположить, что локальный синтез тестостерона обеспечивает относительно высокий и стабильный уровень гормона в мышцах и, по-видимому, в какой-то степени защищает мышечный метаболизм от резких перепадов анаболических влияний, обусловленных вариациями функциональной активности гонад.

Что касается показателей оценки стресс-реакции у крыс, то, как правило, проводится определение содержания кортикостерона в сыворотке крови, поскольку именно этот гормон является преобладающим стероидным гормоном коры надпочечников у грызунов [19], что было подтверждено также и в нашей работе. Однако, как показали полученные нами данные, динамика стрессорной реакции была однотипно отражена также и сдвигами концентрации кортизола в крови. Исходя из этого, кортизол, наряду с кортикостероном, тоже может использоваться при изучении реакции коры надпочечников на стрессирующие воздействия у крыс.

Оценка показателей метаболизма в мышечной ткани при диет-индуцированном ожирении у крыс выявило повышение содержания глюкозы, лактата и активности ЛДГ, что может отражать усиленное поступление энергетических субстратов из кровяного русла в мышечную ткань, а также активацию метаболизма глюкозы при высококалорийном питании. Однако современные литературные данные обращают внимание на признаки нарушения метаболической гибкости в скелетных мышцах при ожирении [20]. Показано, что на фоне избытка энергетических субстратов в мышечной ткани развивается неспособность адаптироваться к возникающим метаболическим проблемам, что проявляется в виде снижения окисления липидов и углеводов и накопления токсичных недоокисленных продуктов [20]. Биохимические отклонения, выявленные в наших экспериментах, были сформированы за 8 недель высококалорийной диеты и носили обратимый характер, возвращаясь к норме за последующие 8 недель физических нагрузок даже на фоне избыточного питания, а также при нормализации диеты независимо от физической активности крыс-самцов линии Вистар.

Достоверное нарастание уровня МДА в мышечной ткани крыс при высококалорийном питании позволяет рассматривать перекисное окисление липидов как один из повреждающих факторов, сопутствующих снижению мышечной массы, что согласуется с литературными данными [8].

Полученные нами результаты в целом подтверждают представления о том, что избыточное питание и ожирение оказывают неблагоприятное воздействие на мышечную ткань и могут служить причинами саркопении [2, 3]. Анализ гормональных влияний приводит к выводу о том, что среди рассматриваемых стероидных гормонов именно тестостерон играет критичную роль для сохранения оптимальной мышечной массы у самцов крыс, что также согласуется с данными литературы [5, 6]. Корреляционные связи указывают на существенную зависимость мышечной массы от анаболического влияния тестостерона, однако эта связь значимо проявляется только при сниженном уровне гормона у крыс группы "ВКД". Концентрация тестостерона в крови, двукратно превышающая норму ("ВКД/СтД + бег"), сопровождается извращением корреляционной зависимости между МК и тестостероном (положительная взаимосвязь меняется на отрицательную). По-видимому, для поддержания нормального объема скелетной мускулатуры необходимо сбалансированное в рамках физиологической нормы влияние андрогенов, что согласуется с литературными данными [5–7]. Можно предположить, что относительная ста-

билизация анаболических влияний на состояние мышечной ткани достигается за счет локального синтеза тестостерона и эстрадиола [10, 17, 18].

ВЫВОДЫ:

1. Длительная высококалорийная диета приводит к развитию висцерального ожирения и снижению массы трехглавой мышцы голени у крыс-самцов линии Вистар.
2. На фоне снижения мышечной массы при ожирении в скелетных мышцах регистрируются метаболические сдвиги – нарастание содержания глюкозы, лактата и активности ЛДГ, а также нарастание перекисного окисления липидов.
3. Висцеральное ожирение сопровождается снижением содержания тестостерона в сыворотке крови, но при этом в мышечной ткани сохраняются относительно стабильные концентрации тестостерона и эстрадиола.
4. Корреляционный анализ указывает на положительную связь мышечной массы с содержанием тестостерона в условиях его дефицита.
5. Применение регулярных умеренных физических нагрузок при высококалорийной диете не приводит к снижению массы висцерального жира, не предупреждает потерю мышечной массы, но способствует нормализации биохимических сдвигов в мышечной ткани крыс и вызывает нормализацию уровня тестостерона в сыворотке крови.
6. Наиболее адекватная коррекция висцерального ожирения, массы мышц и биохимических отклонений в мышечной ткани у крыс-самцов достигается при переходе от высококалорийной к сбалансированной диете независимо от физических нагрузок.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции были согласованы с комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол №1 от 22 января 2021 г.) и соответствовали положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях (ETS N 123).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена на средства государственного бюджета Института физиологии НАН Беларуси в рамках ГПНИ “Фундаментальные и прикладные науки – медицине”, тема НИР “Изучить особенности нейрогуморального статуса и микробиома при ожирении; оценить эффективность вариантов коррекции массы тела”, № государственной регистрации 20210915.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Т.А.М.), планирование эксперимента (Т.А.М., А.А.Б.), сбор данных (Т.А.М., А.А.Б., Е.Н.Ч., О.Е.П., Я.В.Щ., Н.С.К.), обработка данных (А.А.Б., Е.Н.Ч.), написание и редактирование манускрипта (Т.А.М., А.А.Б., Е.Н.Ч., О.Е.П., Я.В.Щ., Н.С.К.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Winwood K, Pearson GO (2016) The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. *Biogerontology* 17(3): 467–483.
<https://doi.org/10.1007/s10522-015-9626-4>
3. Mercier S, Mosoni L, Obled C, Patureau Mirand P, Breuille D (2002) Chronic inflammation alters protein metabolism in several organs of adult rats. *J Nutr* 132(7): 1921–1928.
<https://doi.org/10.1093/jn/132.7.1921>
4. Романцова ТИ, Сыч ЮП (2019) Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм 16(4): 3–17. [Romantsova TR, Sych YuP (2019) Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism* 16(4): 3–17. (In Russ)].
<https://doi.org/10.14341/omet12218>
5. Van den Beld AW, De Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW (2000) Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9): 3276–3282.
<https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6825>
6. Auyeung TW, Lee JS, Kwok T, Leung J, Ohlsson C, Vandenput L, Leung PC, Woo J (2011) Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. *Eur J Endocrinol* 164(5): 811–817.
<https://doi.org/10.1530/EJE-10-0952>
7. Gharahdaghi N, Phillips BE, Szewczyk NJ, Smith K, Wilkinson DJ, Atherton PJ (2021) Links between testosterone, oestrogen, and the growth hormone/insulin-like growth factor axis and resistance exercise muscle adaptations. *Front Physiol* 11: 621226.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.621226>
8. Salucci S, Falcieri E (2020) Polyphenols and their potential role in preventing skeletal muscle atrophy. *Nutr Res* 74: 10–22.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.11.004>
9. Gupta P, Kumar S (2022) Sarcopenia and endocrine ageing: Are they related? *Cureus* 14(9): 1–10.
<https://doi.org/10.7759/cureus.28787>
10. Aizawa K, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Miyauchi T, Mesaki N (2008) Sex differences in steroidogenesis in skeletal muscle following a single bout of exercise in rats. *J Appl Physiol* 104: 67–74.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00558.2007>
11. Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M, Galunska B, Chervenkov T (2015) Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Sci Med* 47(2): 14–21.
<https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
12. Wang R, Tian H, Guo D, Tian Q, Yao T, Kong X (2020) Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *J Sport Health Sci* 9(3): 211–227.
<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
13. Стальная ИД, Гаршвили ТГ (1977) Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: *Современные методы в биохимии*. М. Медицина. 66–68. [Stalnaya ID, Garshvili TG (1977) Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. In: *Modern methods in biochemistry*. M. Medicine. 66–68. (In Russ)].
14. Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Mowa CN, Miyauchi T, Mesaki N (2007) Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(2): E577–E584.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00367.2006>
15. Jitcá G, Ósz BE, Tero-Vescan A, Miklos AP, Rusz C-M, Bătrînu M-G, Vari CE (2022) Positive aspects of oxidative stress at different levels of the human body: a review. *Antioxidants (Basel)* 11(3): 572.
<https://doi.org/10.3390/antiox11030572>
16. Zhai L, Zhao J, Zhu Y, Liu Q, Niu W, Liu C, Wang Y (2018) Downregulation of leptin receptor and kisspeptin/GPR54 in the murine hypothalamus contributes to male hypogonadism caused by high-fat diet-induced obesity. *Endocrine* 62: 195–206.
<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1646-9>
17. Sato K, Iemitsu M (2018) The role of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in skeletal muscle. *Vitam Horm* 108: 205–221.
<https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.03.002>
18. Sato K, Iemitsu M (2015) Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 145: 200–205.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.009>
19. Комольцев ИГ, Франкевич СО, Широбоква НИ, Костюнина ОВ, Волкова АА, Башкатова ДА, Шальнева ДВ, Кострюков ПА, Салып ОЮ, Новикова МР, Гуляева НВ (2022) Время суток нанесения удара влияет на выраженность немедленных судорог и повышение уровня кортикостерона при моделировании черепно-мозговой травмы. *Рос физиол журн им*

- ИМ Сеченова 108(12): 1668–1679. [Komol'tsev IG, Frankevich SO, Shirobokova NI, Kostyunina OV, Volkova AA, Bashkatova DA, Shal'neva DV, Kostrukov PA, Salyp OYu, Novikova MR, Gulyaeva NV (2022) Acute corticosterone elevation and immediate seizure expression in rats depends on the time of the day when lateral fluid percussion brain injury has been applied. *Russ J Physiol* 108(12): 1668–1679. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S086981392212007X>
20. Mengeste AM, Rustan AC, Lund J (2021) Skeletal muscle energy metabolism in obesity. *Obesity* 29(10): 1582–1595.
<https://doi.org/10.1002/oby.23227>

**Decrease in Muscle Mass in Diet-Induced Visceral Obesity in Male Wistar Rats:
 Relationship with Hormonal and Metabolic Parameters**

**T. A. Mityukova^{a, *}, A. A. Basalai^{a, **}, K. N. Chudilovskaya^a, O. Y. Poluliakh^a,
 Ya. V. Shcherbakov^a, and M. S. Kastsyuchenko^a**

^a*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

^{*}*e-mail: mityukovat@gmail.com*

^{**}*e-mail: anastasiya.basalay@gmail.com*

Decrease in muscle mass, as a rule, develops with the aging of the body, but in obesity the signs of decrease in mass and functional activity of the skeletal muscles are also registered, which requires experimental research. The aim of the work was to study the effect of diet-induced obesity and health variants of its correction on mass-metric and metabolic tissue parameters of musculus triceps surae in male Wistar rats. The experiments were carried out on sexually mature male Wistar rats and included the study of mass-metric, metabolic and hormonal indices characterizing the state of muscle tissue under the standard (Std, 16 weeks) and high-caloric diet (HCD, 16 weeks), during the transition from HCD to standard diet (HCD/StD, 8/8 weeks), when physical activity in the form of running on a treadmill was added (StD + running, HCD + running and HCD/StD + running, 8/8). Prolonged high-caloric diet led to the development of visceral obesity and decreased musculus triceps surae mass in male Wistar rats. Metabolic shifts were registered in the skeletal muscles during HCD, such as an increase in glucose, lactate, lactate dehydrogenase activity, and lipid peroxidation. Visceral obesity was accompanied by a decrease in serum testosterone content, but the concentration of the hormone in muscle tissue remained relatively stable. Application of moderate physical activity in HCD did not lead to correction of visceral fat mass, did not prevent decrease in muscle mass, but caused normalization of biochemical indices in muscle tissue and serum testosterone level. The most adequate correction of visceral obesity, muscle mass and biochemical indices in muscle tissue in male rats was achieved by switching from a high-caloric to a balanced diet regardless of physical activity. Thus, correction of diet-induced visceral obesity, muscle mass and associated metabolic shifts in male Wistar rats requires a transition to a balanced diet.

Keywords: diet-induced visceral obesity, muscle mass reduction, muscle tissue metabolism, hormonal status, male rats