
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ПОЛ И ВОЗРАСТ ВЛИЯЮТ НА ПИЩЕВЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ
И АДАПТАЦИЮ К КРАТКОВРЕМЕННОМУ ПОТРЕБЛЕНИЮ
ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ “ВКУСНОЙ” ПИЩИ У МЫШЕЙ**

© 2025 г. Е. Н. Макарова^{1,*}, П. Е. Орлов¹, А. Ю. Казанцева¹, Т. В. Яковлева¹,
Н. М. Бажан¹

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*E-mail: maken@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 12.02.2025 г.

После доработки 29.05.2025 г.

Принята к публикации 02.06.2025 г.

В настоящее время частота возникновения тяжелых форм ожирения увеличивается среди молодых людей и зависит от пола. Развитию ожирения способствует потребление высококалорийной “вкусной” пищи, однако влияние возраста и пола на адаптацию к высококалорийным диетам изучено мало. Задачей исследования было изучение влияния пола и возраста на краткосрочную адаптацию к высококалорийной “вкусной” диете (ВД: стандартный корм, сало и сладкое печенье) в период от юности до зрелости у мышей. Самцов и самок мышей линии C57Bl/6J содержали на ВД в течение 2 недель, начиная с возраста 7 (юные), 17 (молодые) и 27 недель (взрослые). Оценивали потребление энергии, выбор пищи, морфометрические и биохимические параметры. Пол и возраст влияли на выбор пищи и все изучаемые параметры. От юного к молодому возрасту уровень фактора роста фибробластов 21 (FGF21 – Fibroblast Growth Factor 21) в крови снижался, а потребление печенья увеличивалось. ВД увеличивала массу белого жира и уровень глюкозы в крови и снижала толерантность к глюкозе у юных самок в большей степени, чем у юных самцов. У молодых мышей ВД не оказывала влияния на толерантность к глюкозе и уровень глюкозы в крови. У взрослых мышей ВД увеличивала массу тела, вызывала развитие гиперлептинемии, гипергликемии, гиперинсулинемии и снижение толерантности к глюкозе только у самцов и не влияла на эти показатели у самок. Таким образом, реакция на высококалорийную диету меняется с возрастом и по-разному в зависимости от пола: самцы более, чем самки, устойчивы к ВД в юности, и менее – в зрелости. Пол и возраст начала диеты являются важными факторами в патофизиологии ожирения.

Ключевые слова: мыши C57Bl, высококалорийная диета, возраст, пол, метаболическая адаптация, выбор пищи, фактор роста фибробластов

DOI: 10.31857/S0869813925070106, **EDN:** MVWUSA

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине ожирение является одной из основных проблем, и все большее число молодых людей и детей страдают избыточной массой тела [1, 2]. Популяционные исследования показывают, что наряду с общим ростом заболеваемости

ожирением распространенность его тяжелых форм ($\text{ИМТ} > 30$) увеличивается больше у мужчин, чем у женщин, и в большей степени среди молодых людей, чем среди людей среднего и пожилого возраста [2, 3]. Кроме того, среди молодых людей (20–40 лет) растет заболеваемость диабетом, тогда как в старших возрастных группах – снижается [4]. Эти тенденции диктуют необходимость более глубокого изучения причин и механизмов, вызывающих ожирение в молодости и в среднем возрасте.

В качестве основной причины ожирения рассматривается избыточное потребление энергии в сочетании со снижением физической активности [5]. Широкая доступность пищевых продуктов позволяет формировать состав потребляемой пищи на основе вкусовых предпочтений, и предпочтение высококалорийных жирных и сладких продуктов способствует большему потреблению энергии и таким образом повышает риск развития ожирения [5, 6]. Не только общее потребление энергии, но и состав потребляемой пищи влияют на развитие ожирения и метаболический фенотип особей [7, 8], вследствие чего вкусовые предпочтения могут влиять на риск развития ожирения через состав и калорийность предпочитаемых продуктов. Показано, что самки, как правило, предпочитают сладкое в большей степени, чем самцы [9, 10], и эти предпочтения могут меняться с возрастом [10, 11]. Если выбор пищи зависит от пола и меняется с возрастом, это может привести к возрастным и половым различиям в частоте и скорости развития ожирения. Однако влияние пола и возраста на пищевые предпочтения при переходе от юности к зрелости остается недостаточно изученным.

Многочисленные исследования алиментарного ожирения на лабораторных моделях продемонстрировали, что развитие ожирения и связанные с ним метаболические нарушения зависят от возраста начала потребления высококалорийных диет и от пола животных. Если мышей начинали содержать на диете с высоким содержанием жира (ВЖД) в препубертатный период, самцы быстрее, чем самки, набирали массу и приобретали резистентность к инсулину [12–18]. Однако когда потребление ВЖД начиналось в период полового созревания (9 недель), и самцы, и самки реагировали одинаково, в то время как начало диеты во взрослом возрасте (32 недели) приводило к более быстрому набору массы и более выраженному снижению толерантности к глюкозе у самок по сравнению с самцами [19]. Можно предположить, что эти различия формируются в начале адаптации к высококалорийной диете, поскольку метаболический ответ на начальных стадиях потребления ВЖД определяет темпы развития алиментарного ожирения и его выраженность в дальнейшем. Показано, что у изогенных мышей степень ожирения, вызванного ВЖД, пропорциональна набору массы тела в течение первой недели содержания на диете [20]. Возможно, метаболический ответ на начальных этапах потребления высококалорийной пищи зависит от пола животных, и половые различия по-разному проявляются в разном возрасте. Однако влияние пола и возраста на адаптацию к высококалорийной пище на начальных этапах ее потребления изучалось мало.

Адаптация к потреблению высококалорийной пищи наряду с перестройками в метаболизме жиров и углеводов [20–22] включает в себя гормональный контроль за количеством и нутриентным составом потребляемой пищи. В ответ на поступление высококалорийной сладкой и жирной пищи возрастают уровни гормона жировой ткани лептина [23] и гормона печени FGF21 в крови [24]. Лептин снижает аппетит [23], а FGF21 снижает тягу к сладкому [24] и повышает тягу к сбалансированной диете [25]. Неизвестно, зависит ли ответ этих гормонов на поступление высококалорийной пищи от возраста и пола особей.

Мыши линии C57Bl склонны к развитию ожирения, индуцированного диетой, и широко используются в качестве лабораторной модели алиментарного ожирения. Согласно физиологическим оценкам, у мышей юный возраст 7–8 недель (возраст полового созревания) соответствует возрасту 13–14 лет у человека, а возраст в 6 месяцев соответствует зрелому (middle adult) возрасту у человека [26]. В моделях

на животных диета со свободным выбором жирных и сладких компонентов наилучшим образом имитирует ситуацию с потреблением “вкусной” пищи, вызывающей ожирение у людей [27], и позволяет оценивать вкусовые предпочтения в контролируемых условиях.

Целью данного исследования явилось изучение влияния пола и возраста на краткосрочную адаптацию к высококалорийной диете в возрастном интервале от юности до зрелости у мышей линии C57Bl/6J. В работе оценивали выбор пищи, а также гормональные и метаболические реакции на двухнедельное потребление высококалорийной “вкусной” (сладкой и жирной) пищи у самцов и самок мышей разного возраста.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн эксперимента

Эксперименты проводили на самцах ($n = 54$) и самках ($n = 54$) мышей линии C57Bl/6J в виварии Института цитологии и генетики, г. Новосибирск, Россия. Животные содержали при 12-часовом световом дне со свободным доступом к воде и пище. После отъема от матерей в возрасте 4–5 недель мышей помещали по 3 особи в клетку. Все мыши были случайным образом разделены на три возрастные группы. Начиная с возраста 7 (юные), 17 (молодые) и 27 (взрослые) недель, 9 самок из трех клеток и 9 самцов из трех клеток продолжали получать стандартный гранулированный корм (стандартная диета, СД), а 9 самцов из трех клеток и 9 самок из трех клеток начинали получать свиное сало и сладкое печенье в дополнение к стандартному корму (“вкусная” диета, ВД) в течение двух недель.

Стандартный корм, печенье и сало заменяли три раза в неделю. Количество съеденных стандартных гранул, сала и печенья подсчитывали как разницу между весом свежей порции и тем, что оставалось от этой порции перед заменой. Подсчитывали вес стандартного корма, сала и печенья, съеденных мышами в каждой клетке в течение 2 недель. Для каждой клетки рассчитывали удельное потребление энергии как общее количество потребленной энергии, отнесенное к общему весу мышей в данной клетке. Для мышей, получавших ВД, рассчитывали энергию, потребленную с каждым видом пищи, как процент от общего количества потребленной энергии. Клетка была экспериментальной единицей, когда анализировалось потребление энергии и выбор пищи. После 2 недель эксперимента мыши были подвергнуты тесту на толерантность к глюкозе (ТТГ), а затем умерщвлены путем декапитации через два дня после теста. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА, помещали на лед, центрифугировали, затем плазму от каждой мыши расфасовывали по нескольким пробиркам и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до измерения биохимических показателей. Массу печени, межлопаточной бурой жировой ткани, подкожной и брюшной белой жировой ткани измеряли, а затем массу белого жира из разных депо суммировали. Мышь была экспериментальной единицей для морфометрического анализа, а образец плазмы был экспериментальной единицей для биохимических анализов.

Тест на толерантность к глюкозе (ТТГ)

Мышей лишали пищи с утра на 6 ч, затем внутрибрюшинно вводили глюкозу в дозе 1 г/кг. Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены определяли с помощью глюкометра (One Touch Select Plus) перед инъекцией (0 мин), а затем через 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции глюкозы. Для каждой мыши строили график изменения концентраций глюкозы в течение теста по пяти точкам в программе OriginLab 2015 и определяли площади под кривой с помощью этой программы.

Рационы

Стандартный корм был приобретен в BioPro, Новосибирск, Россия. Состав: двух-компонентная зерновая смесь, молочные компоненты, высокобелковые компоненты (растительные и животные белки), растительное масло, аминокислоты, органические кислоты, витаминно-минеральный комплекс и клетчатка. Сырой белок – 22%. Энергетическая ценность – 250 ккал/100 г. Свиное сало и печень были куплены в продуктовом магазине. Состав печени (г/100 г): белки – 6.9, жиры – 18.4, углеводы – 71.8. Энергетическая ценность – 458 ккал/100 г. Сало (подкожный жир): белки – 1.8, жиры – 94.2, углеводы – 0. Энергетическая ценность – 800 ккал/100 г.

Биохимические показатели плазмы крови

Концентрации инсулина и лептина измеряли с помощью наборов Rat/Mouse Insulin ELISA Kit и Mouse Leptin ELISA Kit (EMD Millipore, St. Charles, MO, США), концентрации FGF21 – с помощью набора Mouse/Rat FGF-21 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems Inc., США) согласно инструкции к набору. Концентрации глюкозы, триглицеридов и холестерина измеряли колориметрически с использованием Fluitest GLU, Fluitest TG и Fluitest CHOL (Analyticon® Biotechnologies AG Am Mühlenberg 10, 35, 104 Lichtenfels, Германия) соответственно, согласно рекомендациям производителей.

Статистический анализ

Данные анализировали с помощью программы STATISTICA 10.0. Описательная статистика использовалась для определения средних значений и стандартной ошибки (*SE*) среднего значения. Удельное потребление энергии и долю энергии, потребляемой с различными компонентами ВД, анализировали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (*U*-test) для парных сравнений независимых групп при $n = 3$ в каждой группе. Вне зависимости от возраста оценивали влияние пола на удельное потребление энергии на ВД и СД по отдельности и на вкусовые предпочтения с помощью критерия Манна – Уитни при $n = 9$ в каждой группе. Данные по массе тела и органов при $n = 9$ для каждой группы, данные по биохимическим параметрам, концентрациям инсулина и лептина, площадей под кривой в ТТГ при $n = 6$ или 7 в каждой группе проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса и затем анализировали сначала с помощью 3-way ANOVA с факторами “пол” (самцы, самки), “диета” (СД, ВД) и “возраст” (начало диеты – 7, 17, 27 недель), а затем отдельно для каждого возраста с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” и “диета”. Концентрации FGF21 измеряли только у мышей, потреблявших ВД, и анализировали с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” и “возраст”. Для оценки парных различий между группами использовали апостериорный тест Tukey HSD. Подсчитывали коэффициент корреляции Спирмана *R* между массой белого жира и уровнем лептина в плазме крови для всей выборки вне зависимости от пола и потребляемой пищи. Данные представлены как среднее значение $\pm SE$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потребление энергии и пищевые предпочтения

Поскольку самцы и самки мышей линии C57Bl/6J различались по массе, и мыши из разных возрастных групп тоже различались по массе, для анализа влияния возраста и пола на потребление энергии использовали отношение потребленной энергии к массе тела (удельное потребление энергии). Удельное потребление энергии зависело от возраста (рис. 1): у юных мышей обоего пола оно было выше, чем у мышей более

старшего возраста, независимо от диеты. Молодые и взрослые мыши по этому параметру не различались. Потребление ВД значительно увеличивало удельное потребление энергии во всех возрастах. Влияние пола на этот показатель зависело от диеты: на стандартной диете удельное потребление энергии было одинаковым у самцов и самок: 5.2 ± 0.3 ($n = 9$) и 5.4 ± 0.3 ($n = 9$), самцы и самки соответственно, на “вкусной” диете оно было выше у самок, чем у самцов: 7.1 ± 0.3 ($n = 9$) и 8.4 ± 0.3 ($n = 9$), самцы и самки соответственно, $p < 0.05$, U-тест Манна – Уитни.

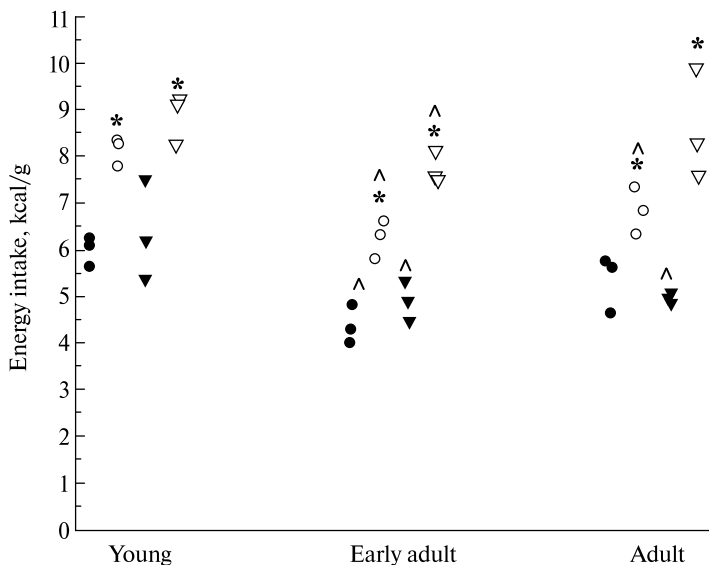


Рис. 1. Отношение потребленной энергии к массе тела (удельное потребление энергии) у самцов и самок мышей, получавших стандартную (SD) или высококалорийную “вкусную” (PD) диету в течение двух недель в юном (young), молодом (early adult) и зрелом (adult) возрастах. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SE. * – $p < 0.05$, ВД против СД, ^ – $p < 0.05$, юные (young) против молодых (early adult) и взрослых (adult), U-тест Манна – Уитни.

Вкусовые предпочтения зависели от пола и менялись с возрастом. Самцы в большей, чем самки, степени предпочитали стандартный корм: $22.6 \pm 1.7\%$ ($n = 9$) и $15.5 \pm 2.1\%$ ($n = 9$), самцы и самки соответственно, $p < 0.05$, U-тест Манна – Уитни и в меньшей степени – печенье $42.5 \pm 2.1\%$ ($n = 9$) и $54.3 \pm 4.6\%$ ($n = 9$), самцы и самки соответственно, $p < 0.05$, U-тест Манна – Уитни. У мышей обоего пола вклад печенья в общее потребление энергии возрастал от юного к молодому возрасту (рис. 2) и затем не менялся. При этом у самок от юного к молодому возрасту снижался вклад стандартного корма, а у самцов – сала.

Характеристики массы тела

В течение периода исследования мыши продолжали расти, и масса тела у самок была значительно меньше, чем у самцов (рис. 3а). Влияние ВД наблюдалось только у взрослых мышей и только у самцов: взрослые самцы, получавшие ВД, обладали большей массой тела, чем те, что потребляли СД (рис. 3а).

Влияние диеты на прирост массы тела было различным у самцов и самок разного возраста (рис. 3б). У самок ВД увеличивала прирост массы тела только в группе юных мышей ($p = 0.05$, Tukey HSD, 2-way ANOVA с факторами “пол” и “диета”) и не влияла

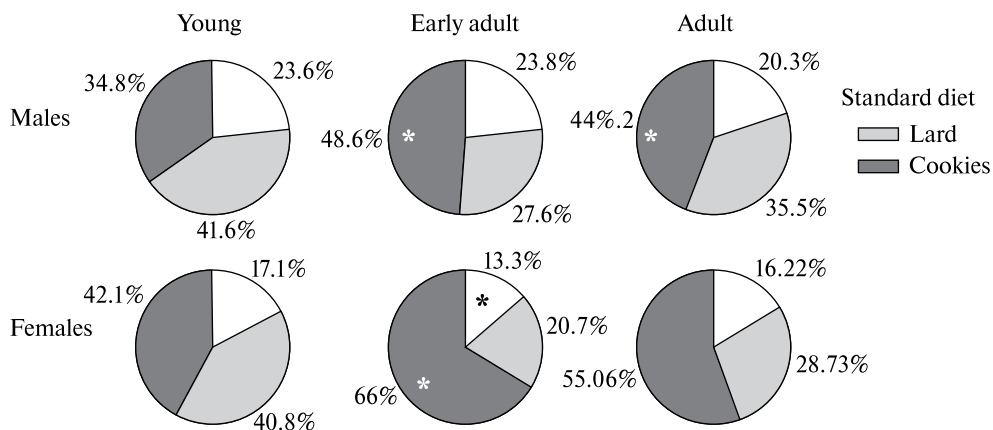


Рис. 2. Вклад компонентов диеты (стандартный гранулированный корм (standard diet), сало (lard), печенье (cookies)) в общее потребление энергии у самцов и самок мышей юного (young), молодого (early adult) и зрелого (adult) возрастов. Данные представлены как среднее из трех значений. * – $p < 0.05$, юные (young) против молодых (early adult) и взрослых (adult), U-тест Манна – Уитни.

на прирост массы тела в более старших возрастах. У самцов, наоборот, ВД не влияла на рост в группе юных мышей и значительно увеличивала прирост массы у молодых и взрослых мышей (рис. 3b).

Влияние диеты на массу тела, вероятно, было связано с ее влиянием на накопление белого жира, поскольку диета не влияла на мышечную массу ни у самцов, ни у самок (данные не показаны). На стандартной диете относительная масса белого жира не зависела от возраста и была выше у самок, чем у самцов (СД, 2-way ANOVA, “пол” $p < 0.001$ *), половые различия в относительной массе белого жира достигали статистической значимости у взрослых мышей ($p < 0.001$, Tukey HSD). “Вкусная” диета увеличивала относительную массу белого жира у мышей обоих полов, но по-разному в зависимости от возраста. У самок ВД достоверно увеличивала относительную массу белого жира только у юном возрасте (рис. 3с), а у самцов – в молодом и зрелом возрасте (рис. 3с).

При использовании стандартной диеты относительная масса бурого жира не зависела от возраста и пола мышей (рис. 3d). “Вкусная” диета стимулировала накопление бурого жира, однако по-разному в зависимости от пола и возраста (ВД, “пол”, “возраст” $p < 0.01$, “пол” * “возраст” $p < 0.05$, 2-way ANOVA). ВД значительно увеличивала количество бурого жира у молодых и взрослых самцов и только у молодых самок, но в меньшей степени, чем у самцов. В результате относительная масса бурого жира у молодых и зрелых мышей, потреблявших ВД, была выше у самцов, чем у самок (рис. 3d).

При использовании стандартной диеты относительная масса печени не зависела от возраста и была ниже у самок, чем у самцов (СД, $p < 0.001$ *, “пол”, 2-way ANOVA), половые различия достигали статистической значимости в группе юных мышей ($p < 0.05$, Tukey HSD). “Вкусная” диета противоположным образом влияла на относительную массу печени в зависимости от пола: увеличивала относительную массу печени у юных самок и уменьшала этот показатель у молодых и зрелых самцов (рис. 4а). В результате при использовании ВД в группе молодых мышей относительная масса печени у самок значительно превышала таковую у самцов (рис. 4а).

Содержание триглицеридов (ТГ) в печени

При использовании СД содержание ТГ в печени не зависело от возраста и было выше у самок, чем у самцов (СД, $p < 0.001$, “пол”, 2-way ANOVA), хотя значимых

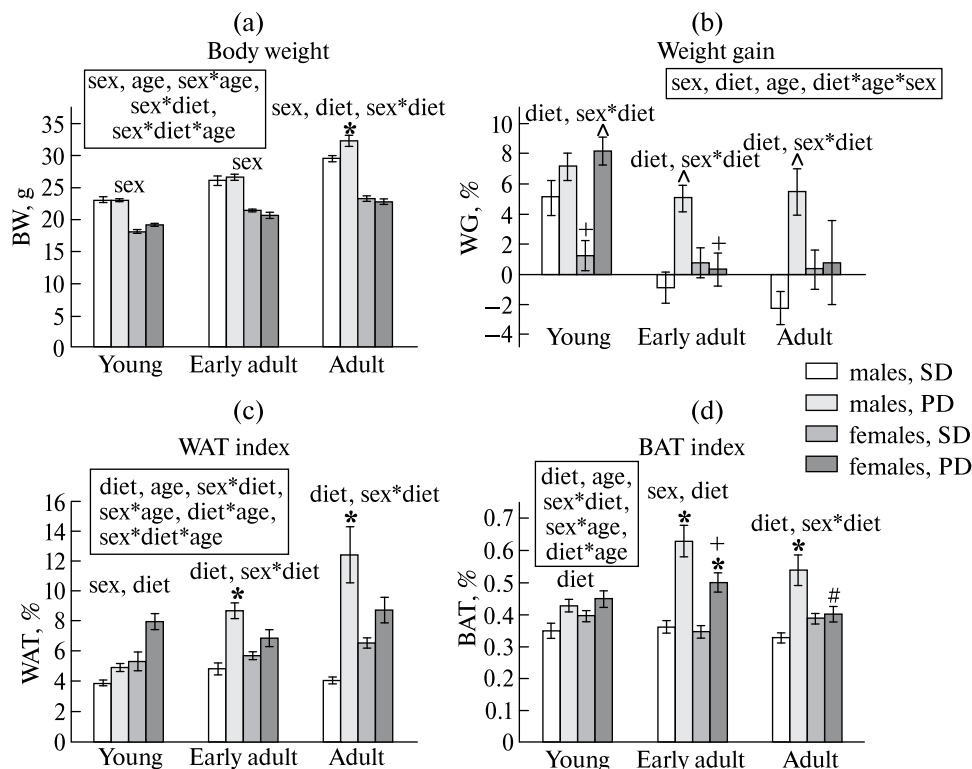


Рис. 3. Влияние ВД на массу тела (а), прирост массы тела (б) и относительную массу белого жира (с) и бурого жира (д) у самцов и самок мышей в юном (young), молодом (early adult) и зрелом (adult) возрастах. Данные были проанализированы с помощью 3-way ANOVA с факторами “пол” (sex), “диета” (diet) и “возраст” (age), факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на плашке с тенью. Кроме того, данные были проанализированы отдельно для каждого возраста с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” и “диета”, факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на рисунке для каждого возраста. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SE. SD – стандартная диета (СД), PD – “вкусная” диета (ВД). * – $p < 0.05$, ВД против СД, # – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 3-way ANOVA, ^ – $p < 0.05$, ВД против СД, + – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 2-way ANOVA в разных возрастах.

межгрупповых различий не было. ВД оказывала повышающее действие на содержание ТГ в печени у юных мышей обоих полов без значимых межгрупповых различий, увеличивала содержание ТГ в печени только у самцов в группе молодых мышей и удваивала содержание ТГ в печени как у самцов, так и у самок в группе зрелого возраста (рис. 4б).

Приведенные выше результаты показывают, что при содержании на ВД накопление липидов в белом жире и печени увеличивалось с возрастом, но имело различную возрастную динамику в зависимости от пола. У самцов количество липидов прогрессивно возрастало, начиная с молодого возраста. У самок ВД вызывала накопление липидов у юных и зрелых мышей, а в молодом возрасте не влияла на этот показатель.

Гормональные и метаболические параметры крови

Уровни ТГ в плазме крови менялись с возрастом, но по-разному в зависимости от пола (рис. 4с). У самцов ТГ независимо от диеты увеличивались от юного к молодому возрасту (самцы, “возраст”, $p < 0.001$, 2-way ANOVA), тогда как у самок в этом

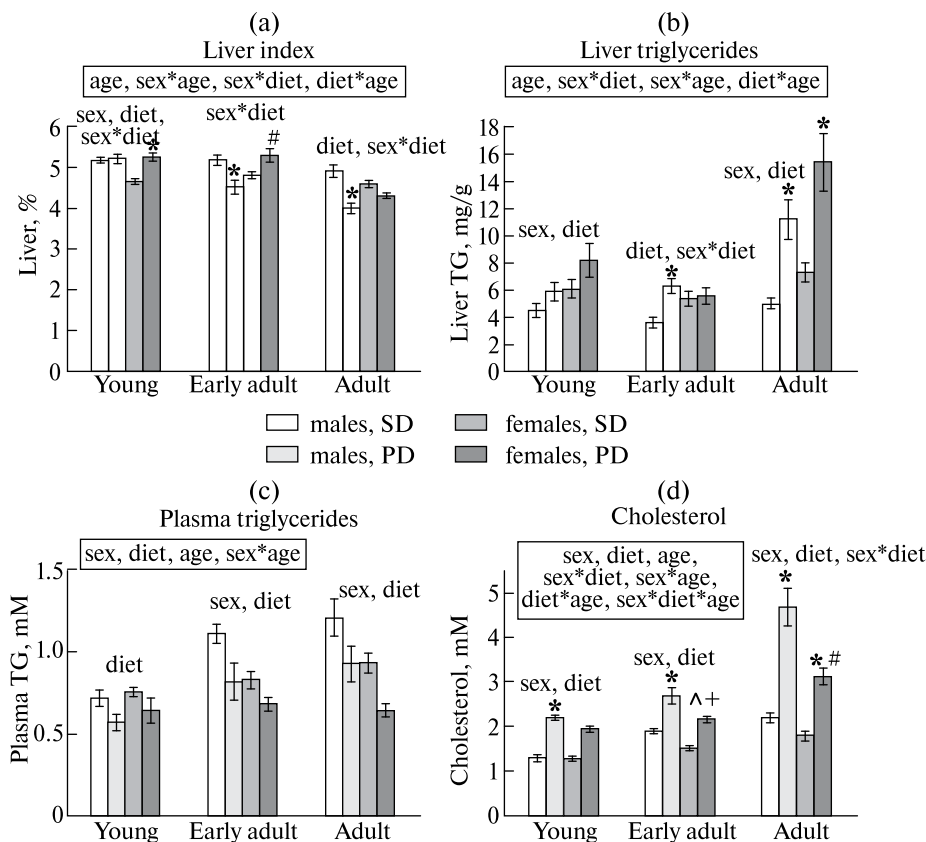


Рис. 4. Влияние ВД на относительную массу печени (а), содержание триглицеридов в печени (б) и концентрацию триглицеридов (с) и холестерина в плазме (д) у самцов и самок мышей в юном (young), молодом (early adult) и зрелом (adult) возрастах. Данные были проанализированы с помощью 3-way ANOVA с факторами “пол” (sex), “диета” (diet) и “возраст” (age), факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на плашке с тенью. Кроме того, данные были проанализированы отдельно для каждого возраста с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” и “диета”, факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на рисунке для каждого возраста. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SE. SD – стандартная диета (СД), PD – “вкусная” диета (ВД).

* – $p < 0.05$, ВД против СД, # – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 3-way ANOVA, ^ – $p < 0.05$, ВД против СД, + – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 2-way ANOVA в разных возрастах.

возрастном интервале они существенно не менялись. ВД снижала уровни ТГ у мышей обоих полов во всех возрастах. У юных мышей не наблюдалось половых различий по ТГ, а у молодых и зрелых мышей ТГ у самцов были выше, чем у самок, независимо от диеты, хотя межгрупповые различия не достигали статистической значимости.

Подобно ТГ, при использовании СД уровни общего холестерина в плазме крови по-разному изменялись с возрастом в зависимости от пола: прогрессивно увеличивались у самцов и возрастали только в зрелом возрасте у самок (рис. 4д). Независимо от диеты, у самцов были более высокие уровни холестерина, чем у самок, за исключением молодых мышей на стандартной диете. Содержание на ВД увеличило уровень холестерина во всех возрастных группах. Это увеличение было значительно более выражено у зрелых мышей, чем в других возрастных группах. В группе взрослых мышей концентрации холестерина у самцов были выше, чем у самок (рис. 4д).

У сытых мышей, получавших СД, концентрации глюкозы в плазме крови не зависели от возраста. Содержание на ВД оказывало влияние на уровень глюкозы в сытом состоянии, но ответ зависел от возраста (рис. 5а). Как у самцов, так и у самок ВД повышала уровень глюкозы в плазме в группе юных и взрослых мышей и не оказывала влияния на этот показатель в группе молодых мышей (рис. 5а).

При содержании на СД уровни инсулина в плазме крови сытых мышей не зависели от возраста (рис. 5б). Реакция на потребление ВД зависела от пола мышей. У самок ни возраст, ни диета не влияли на уровень инсулина в плазме. У самцов потребление ВД постепенно увеличивало уровень инсулина с возрастом (самцы, $p < 0.05$, возраст, $p < 0.05$, диета, 2-way ANOVA). В результате у зрелых мышей уровни инсулина у самцов, потреблявших ВД, были выше, чем у контрольных самцов, и выше, чем у самок.

Уровни глюкозы натощак также увеличивались при потреблении ВД (рис. 5с). Пол по-разному влиял на уровни глюкозы натощак в разных возрастных группах. У самок ВД увеличивала уровень глюкозы натощак только в молодом возрасте и не оказала никакого влияния на этот показатель в более старшем возрасте. У самцов, напротив, потребление ВД значительно увеличивало уровень глюкозы натощак только в группе взрослых мышей. При использовании ВД у зрелых самцов уровень глюкозы был выше, чем у самок и контрольных самцов.

Толерантность к глюкозе и влияние ВД на этот показатель зависели от пола животных, но эта зависимость по-разному проявлялась в разном возрасте, о чем свидетельствует достоверное взаимодействие факторов “пол” * “возраст” (рис. 5d, e). Двух-факторный дисперсионный анализ с факторами “пол” и “диета” в разных возрастных группах показал, что у юных мышей площади под кривой были ниже у самок, чем у самцов. В этой возрастной группе потребление ВД увеличивало площади под кривой, но только у самок это увеличение достигало статистически значимых величин (рис. 5е). У молодых мышей ни пол, ни диета не оказывали влияния на толерантность к глюкозе. У взрослых мышей ВД увеличивала площади под кривой, и этот эффект был более выражен у самцов, о чем свидетельствует достоверное взаимодействие факторов “пол” * “диета”. При содержании на ВД площади под кривой у взрослых самцов были выше, чем у контрольных самцов, и выше, чем у самок (рис. 5е).

Концентрации FGF21 в плазме крови определяли только в тех группах, которых содержали на ВД, так как в стандартных условиях уровень FGF21 в крови очень низок. При использовании ВД уровни FGF21 в плазме крови были одинаковыми у самцов и самок и зависели от возраста. Уровень FGF21 был самым высоким у юных мышей, затем снижался и не различался у молодых и зрелых мышей (рис. 6а).

Содержание на ВД увеличивало уровни лептина в плазме крови, но по-разному в зависимости от пола и возраста (рис. 6б). ВД увеличивала уровни лептина у юных самок, а также у молодых и зрелых самцов (рис. 6б). Изменения уровня лептина в крови соответствовали изменениям в массе белого жира, коэффициент корреляции между массой белого жира и значениями концентраций лептина составил $R = 0.93$ ($n = 75$), $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе мы впервые оценили, влияет ли возраст в период от пубертации до зрелости на начальный метаболический ответ, вызванный потреблением сладкой и жирной “вкусной” пищи, у мышей разного пола. В литературе имеются сведения об оценке реакции на начальное потребление диеты, индуцирующей ожирение, в старости по сравнению с юностью [28], но систематических исследований этого вопроса мы не обнаружили. В этом исследовании мы оценивали ответ на краткосрочное потребление сладкой и жирной пищи (стандартный корм, свиное сало и сладкое печенье)

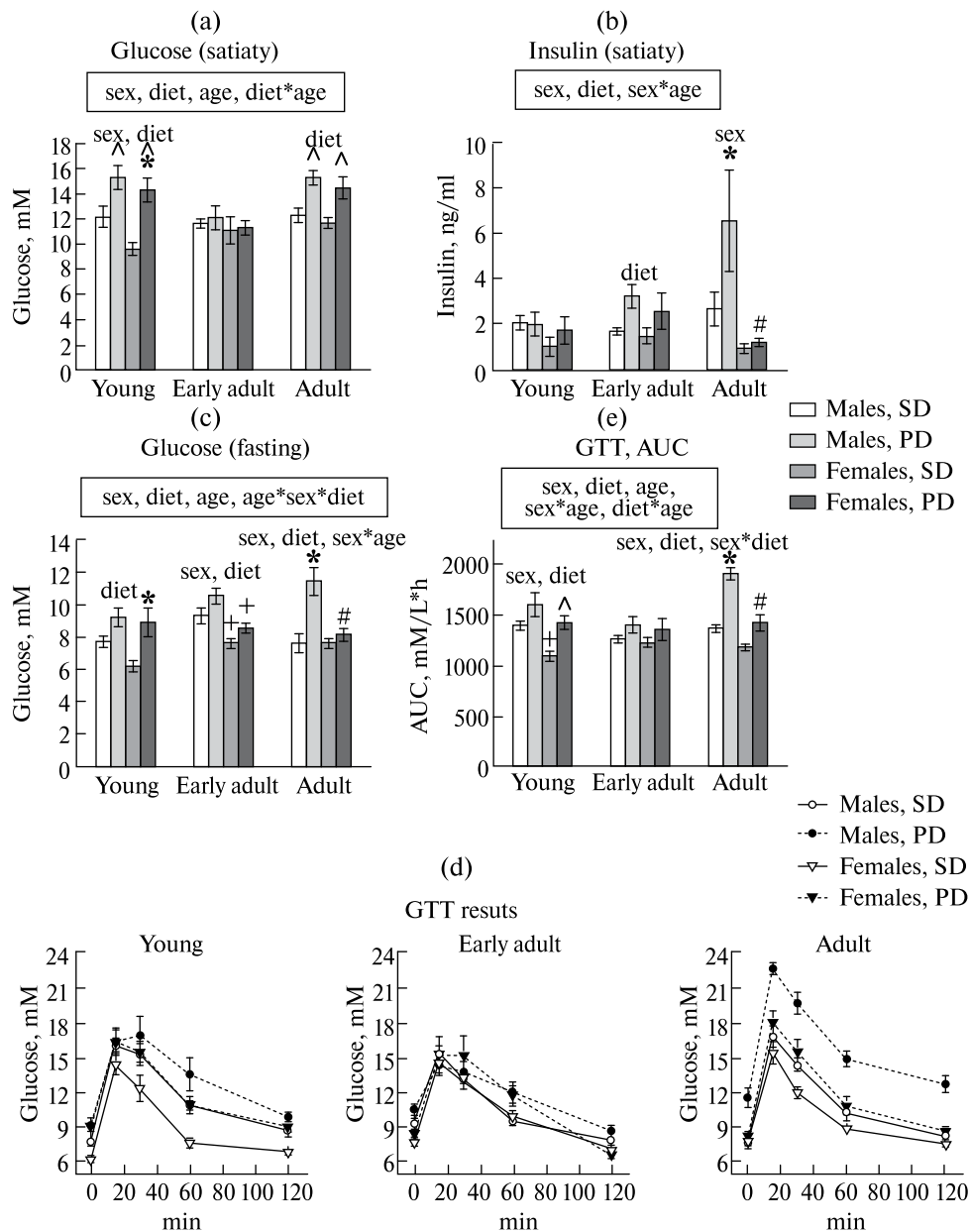


Рис. 5. Влияние ВД на уровни глюкозы (а) и инсулина (б) в плазме крови у сытых мышей, уровни глюкозы в крови натощак (с), уровни глюкозы в крови (д) и площади под кривыми во время ТТГ (е) у самцов и самок мышей в юном (young), молодом (early adult) и зрелом (adult) возрастах. Данные (а, б, с, е) анализировали с помощью 3-way ANOVA с факторами “пол” (sex), “диета” (diet), “возраст” (age), факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на плашке с тенью. Кроме того, данные анализировали для каждого возраста по отдельности с помощью 2-факторного ANOVA с факторами “пол” и “диета”, факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на рисунке для каждого возраста. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SE. SD – стандартная диета (СД), PD – “вкусная” диета (ВД). * – $p < 0.05$, ВД против СД, # – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 3-way ANOVA, ^ – $p < 0.05$, ВД против СД, + – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 2-way ANOVA в разных возрастах.

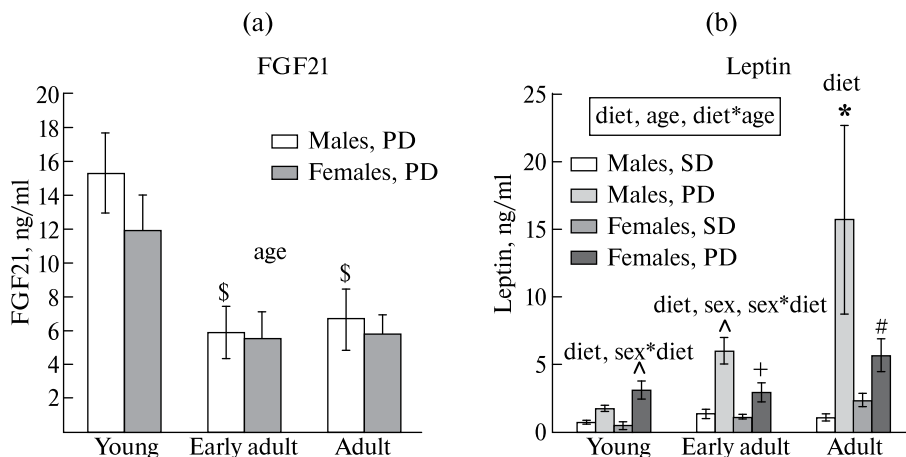


Рис. 6. Влияние ВД на концентрации FGF21 (а) и лептина (б) в плазме у самцов и самок мышей в юном (young), молодом (early adult) и зрелом (adult) возрастах. Данные по FGF21 анализировали только у животных, потреблявших ВД, с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” (sex) и “возраст” (age), факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на графике, $^{\$}$ – $p < 0.05$ против возраста 9 недель, Tukey HSD; данные по лептину анализировали с помощью 3-way ANOVA с факторами “пол”, “диета” (diet) и “возраст”, факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на плашке с тенью. Кроме того, данные анализировали по отдельности для каждого возраста с помощью 2-way ANOVA с факторами “пол” и “диета”, факторы, обладающие достоверным влиянием, указаны на рисунке для каждого возраста. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SE. SD – стандартная диета (СД), PD – “вкусная” диета (ВД). * – $p < 0.05$, ВД против СД, # – $p < 0.05$, самцы против самок, Tukey HSD, ^ – $p < 0.05$, ВД против СД, + – $p < 0.05$, самки против самцов, Tukey HSD для 2-way ANOVA в разных возрастах.

у мышей в трех возрастах – юном (период пубертации), молодом и зрелом по морфометрическим показателям и биохимическим параметрам крови, а также оценили выбор пищи в этих возрастах. Результаты показали, что возраст влияет на все исследованные показатели, причем влияние возраста по-разному проявляется у самцов и самок. Молекулярно-физиологические механизмы, лежащие в основе возрастных изменений метаболической реакции на потребление высококалорийной пищи, исследованы мало. На самцах мышей линии C57Bl/6J было показано, что микробиота кишечника на стандартной диете и изменение ее состава при потреблении ВЖД меняются от молодого (16 недель) к зрелому (26 недель) возрасту [29]. Такие изменения могут быть одной из причин влияния возраста на исследованные метаболические показатели, поскольку состав кишечной флоры оказывает значительное воздействие на обмен веществ и склонность к развитию ожирения [30]. Изучение кишечной флоры и ее влияния на адаптацию к высококалорийной пище в зависимости от пола и возраста особей является перспективной задачей в рамках исследуемой проблемы.

В представленной работе впервые показано, что устойчивость к возмущающему воздействию высококалорийной “вкусной” диеты на метаболизм зависит от возраста, но по-разному у самцов и самок. Самцы демонстрируют большую, чем самки, устойчивость в юном возрасте и меньшую – в зрелом возрасте. Молодой возраст и у самцов, и у самок характеризуется наибольшей устойчивостью по сравнению с более ранним и более поздним возрастом. Кратковременное потребление “вкусной” пищи сопровождалось увеличением массы белого и бурого жира, повышением уровней холестерина, лептина, инсулина и глюкозы в крови, снижением уровня триглицеридов в крови и нарушением толерантности к глюкозе. Молодой возраст характеризовался минимальным относительным потреблением энергии, наибольшим увеличением бурой жировой ткани, отсутствием роста уровня глюкозы в сытом состоянии, минимальным увеличением

уровня глюкозы натощак и отсутствием влияния диеты на толерантность к глюкозе. Интересно, что у молодых мышей самцы и самки не различались по толерантности к глюкозе, в отличие от юных и взрослых мышей. Предыдущие исследования показали, что у молодых животных метаболизм глюкозы сохраняется в пределах нормы даже при длительном потреблении высокожирной диеты [7, 12, 31].

В нашем исследовании способность поддерживать нормогликемию и толерантность к глюкозе у мышей на ВД в молодом возрасте (17–19 недель) была связана с максимальным приростом бурого жира. McGregor с соавт. [31] показали, что относительная масса бурой жировой ткани у самцов линии C57BL/6 значительно увеличивается к 17 неделям жизни как в контроле, так и при потреблении высокожирной диеты и после этого остается неизменной, что согласуется с нашими результатами. Активация бурого жира играет решающую роль в поддержании чувствительности к инсулину и снижении уровня глюкозы в крови [32]. Можно предположить, что выраженное увеличение массы бурой жировой ткани в ответ на потребление высококалорийной сладкой пищи в молодом возрасте способствует поддержанию нормального метаболизма глюкозы и предотвращает снижение чувствительности к инсулину.

Кроме того, у молодых мышей по сравнению с юными доля жира в потребляемой пище снизилась, а потребление углеводов увеличилось. Сравнение двух диет с различным содержанием жиров и углеводов показало, что диета с меньшим содержанием жиров и большим содержанием углеводов имела меньшее негативное влияние на чувствительность к инсулину у самцов, чем диета с большим содержанием жиров и меньшим содержанием углеводов [13]. Возможно, снижение доли жира и увеличение доли сладкого в потребляемой пище у молодых по сравнению с юными животных вносит вклад в большую устойчивость молодых животных по сравнению с юными к повреждающему действию ВД на метаболизм глюкозы. Однако роль возрастных изменений вкусовых предпочтений в метаболическом ответе на ВД требует дальнейшего изучения.

При длительном потреблении ВД самцы мышей [13–16, 33] и крысы [12] проявляют большую, чем самки, чувствительность к негативным эффектам диеты на метаболизм, но половые различия становятся очевидными только с возрастом. Наши результаты показывают, что краткосрочное содержание на ВД вызывает резистентность к инсулину (о чем свидетельствуют гипергликемия, гиперинсулинемия и снижение толерантности к глюкозе) только у взрослых самцов. Повышенная склонность к развитию алиментарного ожирения у взрослых самцов, по-видимому, связана с возрастными изменениями в регуляции метаболизма. Ранее мы показали, что у самцов, потреблявших стандартную диету, от молодого (15 недель) к зрелому (30 недель) возрасту снижается экспрессия гена *Cpt1* в мышцах, гена *Lipe* в белом жире и гена *Ucp1* в буром жире [34], что может отражать снижение темпов окисления жиров в мышцах, липолиза в белом жире и термогенеза в буром жире. У самок ВД не влияла на чувствительность к инсулину в молодом и зрелом возрасте. Устойчивость к неблагоприятным эффектам высококалорийной пищи у самок, вероятно, связана с действием эстрогенов [35–37]. Негативное влияние ВД на метаболизм глюкозы у самок наблюдалось только в период полового созревания, возможно, из-за незрелости систем, которые вырабатывают эстрогены и реагируют на эстрогенную стимуляцию в пубертатный период.

Изменение с возрастом половых различий в адаптации к кратковременному потреблению “вкусной” пищи, возможно, объясняет влияние возраста начала потребления ВД на половые различия в темпах развития алиментарного ожирения, описанные нами ранее [38]. В данной работе самки в юном возрасте демонстрировали меньшую резистентность к краткосрочному потреблению ВД по сравнению с самцами – в отличие от самцов, ВД вызывала у них прибавку в массе тела, увеличивала жировую массу и снижала толерантность к глюкозе. При ожирении, вызванном длительным потреблением ВД, начиная с юного возраста, самки демонстрировали менее адаптивный фенотип, чем самцы: у них было больше жира, была снижена экспрессия генов окисления

жирных кислот в мышцах и генов термогенеза в белом жире [38]. В молодом возрасте, напротив, краткосрочное потребление ВД вызывало прибавку в массе тела и прирост жировой массы только у самцов, а долгосрочное потребление ВД, начиная с молодого возраста, у самцов сопровождалось более выраженной инсулинорезистентностью, чем у самок. Совместно эти результаты подтверждают предположение о том, что начальный ответ на потребление ВД определяет ход развития алиментарного ожирения и связанных с ним метаболических нарушений в дальнейшем.

Важным аспектом адаптивной реакции на потребление высококалорийной диеты является гормональный ответ, определяющий пищевое поведение. Повышение уровня лептина, строго коррелирующее с количеством белого жира, подавляет аппетит. У самцов удельное потребление энергии с ВД было ниже, чем у самок. Возможно, это связано с тем, что масса жира и уровень лептина в крови при потреблении ВД у самцов увеличивались с возрастом в большей степени, чем у самок.

На мышах показано, что макронутриентный состав потребляемой высококалорийной пищи оказывает влияние на темпы развития ожирения и метаболический фенотип особей [7, 8], и это влияние может зависеть от пола [13]. Мы обнаружили, что самки потребляют больше сладкого печенья и меньше стандартного гранулированного корма, чем самцы. Эти данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что самки больше тяготеют к сладкому, чем самцы [10]. Кроме того, мы выяснили, что вкусовые предпочтения меняются с возрастом, и потребление сладкого печенья повышается от юного к молодому и зрелому возрасту. Повышение тяги к сладкому у мышей от юного к зрелому возрасту наблюдали и другие авторы [10]. Молекулярно-физиологические механизмы, лежащие в основе возрастных изменений во вкусовых предпочтениях, могут быть связаны с возрастным изменением экспрессии FGF21 в ответ на потребление сладкой пищи. FGF21 снижает тягу к сладкому, и его уровень в крови возрастает в ответ на поступление сахаров [24]. При содержании на ВД в юном возрасте уровень FGF21 в крови у мышей обоего пола был максимальным, а потребление сладкого печенья – минимальным по сравнению с другими возрастными группами. В дальнейшем уровень FGF21 снижался, а потребление сладкого печенья возрастало. Эти данные указывают на взаимосвязь между уровнем FGF21 в крови и тягой к потреблению сладкого печенья. Они также подразумевают, что активация экспрессии FGF21, вызванная диетой, изменяется с возрастом и что эти возрастные изменения могут способствовать сдвигам в выборе пищи и влиять на адаптацию к сладкой и жирной диете.

Модель, использованная в этом исследовании, имеет ряд ограничений. Хотя она позволяет оценить выбор пищи, трудно подсчитать количество потребляемых макронутриентов. Результаты, полученные в этой модели, нельзя напрямую экстраполировать на людей. Мы предполагаем, что у мышей выбор пищи осуществляется исключительно на основе вкусовых предпочтений, тогда как у людей на выбор пищи влияют многие факторы, включая экономические [39], социальные [40] и семейные [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мышей при потреблении сладкой и жирной пищи тяга к сладкому меняется с возрастом и коррелирует с возрастными колебаниями уровня FGF21 в крови. Метаболический ответ на кратковременное потребление такой пищи зависит как от возраста, так и от пола животных. Молодой возраст характеризуется наибольшей устойчивостью к неблагоприятным воздействиям высококалорийной диеты на метаболизм глюкозы по сравнению с юным и старшим возрастом. Только в зрелом возрасте самцы проявляют меньшую, чем самки, устойчивость к высококалорийной диете. Эти результаты свидетельствуют о том, что при изучении патофизиологии ожирения необходимо учитывать как пол особей, так и возраст, в котором начинается применение диеты, индуцирующей ожирение.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00093).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям независимой биоэтической комиссии Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 76 от 07.04.2021 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moody A, Neave A* (2020) Health Survey for England 2019: Overweight and obesity in adults and children. NHS Digit – Natl Stat.
2. *Nam GE, Kim Y-H, Han K, Jung J-H, Rhee E-J, Lee W-Y* (2021) Obesity Fact Sheet in Korea, 2020: Prevalence of Obesity by Obesity Class from 2009 to 2018. *J Obes Metab Syndr* 30: 141–148. <https://doi.org/10.7570/jomes21056>
3. *Yang YS, Han B-D, Han K, Jung J-H, Son JW* (2022) Obesity Fact Sheet in Korea, 2021: Trends in Obesity Prevalence and Obesity-Related Comorbidity Incidence Stratified by Age from 2009 to 2019. *J Obes Metab Syndr* 31: 169–177. <https://doi.org/10.7570/jomes22024>
4. *Choi HH, Choi G, Yoon H, Ha KH, Kim DJ* (2022) Rising Incidence of Diabetes in Young Adults in South Korea: A National Cohort Study. *Diabetes Metab J* 46: 803–807. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0236>
5. *Spinelli S, Monteleone E* (2021) Food Preferences and Obesity. *Endocrinol Metab* 36: 209–219. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.105>
6. *Teo PS, van Dam RM, Whitton C, Tan LWL, Forde CG* (2021) Consumption of Foods With Higher Energy Intake Rates is Associated With Greater Energy Intake, Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors in Adults. *J Nutr* 151: 370–378. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa344>
7. *Luo Y, Burrington CM, Graff EC, Zhang J, Judd RL, Suksaranjit P, Kaewpoowat Q, Davenport SK, O'Neill AM, Greene MW* (2016) Metabolic phenotype and adipose and liver features in a high-fat Western diet-induced mouse model of obesity-linked NAFLD. *Am J Physiol Metab* 310: E418–E439. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00319.2015>
8. *Kattapuram N, Zhang C, Muyyarikkandy MS, Surugihalli C, Muralidaran V, Gregory T, Sunny NE* (2021) Dietary Macronutrient Composition Differentially Modulates the Remodeling of Mitochondrial Oxidative Metabolism during NAFLD. *Metabolites* 11: 272. <https://doi.org/10.3390/metabo11050272>
9. *Wei S, Hertle S, Spanagel R, Bilbao A* (2021) Female mice are more prone to develop an addictive-like phenotype for sugar consumption. *Sci Rep* 11: 7364. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86797-9>

10. *Matas-Navarro P, Carratalá-Ros C, Olivares-García R, Martínez-Verdú A, Salamone JD, Correa M* (2023) Sex and age differences in mice models of effort-based decision-making and anergia in depression: the role of dopamine, and cerebral-dopamine-neurotrophic-factor. *Psychopharmacology (Berl)* 240: 2285–2302.
<https://doi.org/10.1007/s00213-023-06430-7>
11. *Petty S, Salame C, Mennella JA, Pepino MY* (2020) Relationship between Sucrose Taste Detection Thresholds and Preferences in Children, Adolescents, and Adults. *Nutrients* 12: 1918.
<https://doi.org/10.3390/nu12071918>
12. *Warneke W, Klaus S, Fink H, Langley-Evans SC, Voigt J-P* (2014) The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague–Dawley rats of different ages. *Pharmacol Biochem Behav* 116: 45–54.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.016>
13. *Casimiro I, Stull ND, Tersey SA, Mirmira RG* (2021) Phenotypic sexual dimorphism in response to dietary fat manipulation in C57BL/6J mice. *J Diabet Complicat* 35: 107795.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107795>
14. *MacCannell ADV, Futers TS, Whitehead A, Moran A, Witte KK, Roberts LD* (2021) Sexual dimorphism in adipose tissue mitochondrial function and metabolic flexibility in obesity. *Int J Obes* 45: 1773–1781.
<https://doi.org/10.1038/s41366-021-00843-0>
15. *Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Mentxaka A, Neira G, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G* (2022) Sex- and Age-Dependent Changes in the Adiponectin/Leptin Ratio in Experimental Diet-Induced Obesity in Mice. *Nutrients* 15: 73.
<https://doi.org/10.3390/nu15010073>
16. *Hwang L-L, Wang C-H, Li T-L, Chang S-D, Lin L-C, Chen C-P, Chen C-T, Liang K-C, Ho I-K, Yang W-S, Chiou L-C* (2010) Sex Differences in High-fat Diet-induced Obesity, Metabolic Alterations and Learning, and Synaptic Plasticity Deficits in Mice. *Obesity* 18: 463–469.
<https://doi.org/10.1038/oby.2009.273>
17. *Yang Y, Smith DL, Keating KD, Allison DB, Nagy TR* (2014) Variations in body weight, food intake and body composition after long-term high-fat diet feeding in C57BL/6J mice. *Obesity* 22: 2147–2155.
<https://doi.org/10.1002/oby.20811>
18. *Medrikova D, Jilkova ZM, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J* (2012) Sex differences during the course of diet-induced obesity in mice: adipose tissue expandability and glycemic control. *Int J Obes* 36.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2011.87>
19. *Salinero AE, Anderson BM, Zuloaga KL* (2018) Sex differences in the metabolic effects of diet-induced obesity vary by age of onset. *Int J Obes* 42: 1088–1091.
<https://doi.org/10.1038/s41366-018-0023-3>
20. *Boulangé CL, Claus SP, Chou CJ, Collino S, Montoliu I, Kochhar S, Holmes E, Rezzi S, Nicholson JK, Dumas ME, Martin F-PJ* (2013) Early Metabolic Adaptation in C57BL/6 Mice Resistant to High Fat Diet Induced Weight Gain Involves an Activation of Mitochondrial Oxidative Pathways. *J Proteome Res* 12: 1956–1968.
<https://doi.org/10.1021/pr400051s>
21. *De Fourmestraux V, Neubauer H, Poussin C, Farmer P, Falquet L, Burcelin R, Delorenzi M, Thorens B* (2004) Transcript Profiling Suggests That Differential Metabolic Adaptation of Mice to a High Fat Diet Is Associated with Changes in Liver to Muscle Lipid Fluxes. *J Biol Chem* 279: 50743–50753.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M408014200>
22. *Lundsgaard A-M, Holm JB, Sjøberg KA, Bojsen-Møller KN, Myrmet LS, Fjære E, Jensen BAH, Nicolaisen TS, Hingst JR, Hansen SL, Doll S, Geyer PE, Deshmukh AS, Holst JJ, Madsen L, Kristiansen K, Wojtaszewski JFP, Richter EA, Kiens B* (2019) Mechanisms Preserving Insulin Action during High Dietary Fat Intake. *Cell Metab* 29: 50–63.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.022>
23. *Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML* (2007) The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 8: 21–34.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>

24. Von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, Urizar AI, Madsen AN, Ratner C, Holst B, Karstoft K, Vandenbeuch A, Anderson CB, Cassell MD, Thompson AP, Solomon TP, Rahmouni K, Kinnamon SC, Pieper AA, Gillum MP, Potthoff MJ (2016) FGF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver. *Cell Metab* 23.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.003>
25. Makarova E, Kazantseva A, Dubinina A, Jakovleva T, Balybina N, Baranov K, Bazhan N (2021) The Same Metabolic Response to FGF21 Administration in Male and Female Obese Mice Is Accompanied by Sex-Specific Changes in Adipose Tissue Gene Expression. *Int J Mol Sci* 22: 10561.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910561>
26. Dutta S, Sengupta P (2016) Men and mice: Relating their ages. *Life Sci* 152: 244–248.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.025>
27. Slomp M, Belegri E, Blancas-Velazquez AS, Diepenbroek C, Eggels L, Gumbs MCR, Joshi A, Koekkoek LL, Lamuadni K, Ugur M, Unmehopa UA, la Fleur SE, Mul JD (2019) Stressing the importance of choice: Validity of a preclinical free-choice high-caloric diet paradigm to model behavioural, physiological and molecular adaptations during human diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *J Neuroendocrinol* 31.
<https://doi.org/10.1111/jne.12718>
28. Okada T, Mita Y, Sakoda H, Nakazato M (2019) Impaired adaptation of energy intake induces severe obesity in aged mice on a high-fat diet. *Physiol Rep* 7: e13989.
<https://doi.org/10.14814/phy2.13989>
29. Kim SJ, Kim S-E, Kim A-R, Kang S, Park M-Y, Sung M-K (2019) Dietary fat intake and age modulate the composition of the gut microbiota and colonic inflammation in C57BL/6J mice. *BMC Microbiol* 19: 193.
<https://doi.org/10.1186/s12866-019-1557-9>
30. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD (2018) Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* k2179.
<https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
31. McGregor RA, Kwon E-Y, Shin S-K, Jung UJ, Kim E, Park JHY, Yu R, Yun JW, Choi M-S (2013) Time-course microarrays reveal modulation of developmental, lipid metabolism and immune gene networks in intrascapular brown adipose tissue during the development of diet-induced obesity. *Int J Obes* 37: 1524–1531.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2013.52>
32. Maliszewska K, Kretowski A (2021) Brown Adipose Tissue and Its Role in Insulin and Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci* 22: 1530.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041530>
33. Gelineau RR, Arruda NL, Hicks JA, Monteiro De Pina I, Hatzidis A, Seggio JA (2017) The behavioral and physiological effects of high-fat diet and alcohol consumption: Sex differences in C57 <scp>BL</scp> 6/J mice. *Brain Behav* 7.
<https://doi.org/10.1002/brb3.708>
34. Bazhan NM, Baklanov AV, Piskunova JV, Kazantseva AJ, Makarova EN (2017) Expression of genes involved in carbohydrate-lipid metabolism in muscle and fat tissues in the initial stage of adult-age obesity in fed and fasted mice. *Physiol Rep* 5: e13445.
<https://doi.org/10.14814/phy2.13445>
35. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP (2012) Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 14: 58–66.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x>
36. Dakin RS, Walker BR, Seckl JR, Hadoke PWF, Drake AJ (2015) Estrogens protect male mice from obesity complications and influence glucocorticoid metabolism. *Int J Obes* 39: 1539–1547.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2015.102>
37. Varlamov O (2017) Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 1863: 1147–1155.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.05.025>

38. Bazhan N, Kazantseva A, Dubinina A, Balybina N, Jakovleva T, Makarova E (2024) Age of Cafeteria Diet Onset Influences Obesity Phenotype in Mice in a Sex-Specific Manner. *Int J Mol Sci* 25: 12436.
<https://doi.org/10.3390/ijms252212436>
39. Fazzino TL, Bjorlie K, Rohde K, Smith A, Yi R (2022) Choices between money and hyper-palatable food: Choice impulsivity and eating behavior. *Heal Psychol* 41: 538–548.
<https://doi.org/10.1037/hea0001185>
40. Garcia A, Hammami A, Mazellier L, Lagneau J, Darcel N, Higgs S, Davidenko O (2021) Social modeling of food choices in real life conditions concerns specific food categories. *Appetite* 162: 105162.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105162>
41. Savage JS, Fisher JO, Birch LL (2007) Parental Influence on Eating Behavior: Conception to Adolescence. *J Law Med Ethics* 35: 22–34.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2007.00111.x>

Sex and age affect food choice and metabolic adaptation to short-term high-calorie palatable food eating in mice

**E. N. Makarova^{a,*}, P. E. Orlov^a, A. Yu. Kazantseva^a, T. W. Jakovleva^a,
and N. M. Bazhan^a**

^a*The Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia*

^{*}*e-mail: maken@bionet.nsc.ru*

Incidence of obesity increases among young peoples, but influence of age and sex on adaptation to obesogenic diets in youth is little studied. We aimed to examine the influence of sex and age on short-term adaptation to palatable diet (PD: standard chow, lard and sweet cookies) from youth to adulthood in mice. Male and female C57Bl/6J mice consumed PD for 2 weeks at the age of 7 (young), 17 (early adult) and 27 (adult) weeks. Energy intake, food choice, morphometric and biochemical parameters were assessed. Sex and age influenced food choice and all parameters studied. From young to early adult age, blood Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) levels decreased, and consuming cookies increased. PD increased white fat mass, glucose levels, and decreased glucose tolerance in young females more than in young males. In early adult male and female mice, PD had no effect on glucose tolerance and blood glucose levels. In adult mice, body weight increased, hyperleptinemia, hyperglycemia, hyperinsulinemia developed and glucose tolerance decreased only in males. Thus, response to high-calorie diet varies with age, and males show greater resistance to PD than females in youth, and less resistance in adulthood. In obesity pathophysiology, both sex and age of diet initiation are important variables.

Keywords: C57Bl mice, high-calorie diet, age, sex, metabolic adaptation, food choice, Fibroblast Growth Factor 21