

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 613.2.038:577.171.55:796.012.6
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-4-433-443>

Поступило в редакцию 18.05.2022
Received 18.05.2022

**Т. А. Митюкова, О. Е. Полулях, Е. Н. Чудиловская, А. А. Басалай, Ю. А. Рудниченко,
Т. А. Хрусталёва, член-корреспондент С. В. Губкин**

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**ВЛИЯНИЕ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИИ
НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ
САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР**

Аннотация. Ожирение вызывает в организме широкий спектр патофизиологических последствий, затрагивающих сферу гормональной и психоэмоциональной регуляции. Цель исследования – изучить влияние высококалорийной диеты на развитие ожирения, уровень гормонов репродуктивного статуса и особенности поведения у крыс самцов линии Вистар, а также возможность нормализации выявленных сдвигов при немедикаментозных вариантах коррекции ожирения. Эксперименты выполнялись на 80 половозрелых крысах самцах линии Вистар в течение 16 недель и включали 6 групп животных с учетом диеты (стандартная диета вивария, высококалорийная диета и переход с высококалорийной диеты на стандартный рацион на 2 этапе эксперимента) с подключением или без умеренных физических нагрузок в виде бега на тредмиле на 2 этапе – последние 8 недель эксперимента. Длительная высококалорийная диета (16 недель) вызывала у самцов крыс линии Вистар висцеральное ожирение, повышение содержания глюкозы, холестерина и триглицеридов, резкое снижение уровня тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, а также проявление депрессивности в тесте Порсолта. Успешная коррекция ожирения, метаболических сдвигов и депрессивного поведения у крыс достигалась при переходе на сбалансированную диету в период последних 8 недель эксперимента. Нормализация содержания тестостерона и эстрадиола на фоне повышения уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови происходила у крыс, получавших высококалорийную диету (16 недель) с подключением физических упражнений в период последних 8 недель эксперимента. Комплексная коррекция ожирения, включавшая переход на стандартную диету и физические упражнения в период последних 8 недель эксперимента, приводила к резкому 2-кратному повышению уровня тестостерона по сравнению с контролем и гиперактивному фенотипу у самцов крыс линии Вистар. Существует тесная взаимосвязь между развитием депрессивности и уровнем тестостерона при ожирении и его коррекции.

Ключевые слова: ожирение, физические нагрузки, половые гормоны, тест Порсолта

Для цитирования. Влияние диет-индуцированного ожирения и его коррекции на уровень половых гормонов и особенности поведения самцов крыс линии Вистар / Т. А. Митюкова [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 4. – С. 433–443. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-4-433-443>

**Tatyana A. Mityukova, Olga Y. Poluliakh, Katerina N. Chudilovskaya, Anastasia A. Basalai,
Yulia A. Rudnichenko, Tatyana A. Khrustaleva, Corresponding Member Siarhei V. Hubkin**

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**EFFECTS OF DIET-INDUCED OBESITY AND ITS CORRECTION ON SEX HORMONE LEVELS
AND THE BEHAVIORAL FEATURES OF MALE WISTAR RATS**

Abstract. Obesity causes a wide range of pathophysiological consequences in the body, affecting the sphere of hormonal and psycho-emotional regulation. The aim of the study is to investigate the effect of a high-calorie diet on the development of obesity, reproductive status hormone levels and behavioral features of male Wistar rats, as well as the possibility of normalizing the identified shifts with non-medicinal options for obesity correction. Experiments were performed on 80 sexually mature male Wistar rats for 16 weeks and included 6 groups of animals, taking into account the diet (standard vivarium diet, high-calorie diet and transition from a high-calorie diet to a standard diet at the 2nd stage of the experiment) with or without the moderate physical activity in the form of treadmill running at the 2nd stage – the last 8 weeks of the experiment. A long-

term high-caloric diet (16 weeks) caused visceral obesity, elevated glucose, cholesterol and triglyceride levels, dramatically decreased serum testosterone and estradiol levels, and depression manifestations in the Porsolt test in male Wistar rats. Successful correction of obesity, metabolic shifts and depressive behavior in rats was achieved by switching to a balanced diet during the last 8 weeks of the experiment. Normalization of testosterone and estradiol levels against the background of an increased serum luteinizing hormone level occurred in rats receiving a high-calorie diet (16 weeks) with the connection of physical exercise during the last 8 weeks of the experiment. Complex correction of obesity, which included the transition to a standard diet and exercise during the last 8 weeks of the experiment, led to a dramatic 2-fold increase in testosterone levels compared to control and a hyperactive phenotype in male Wistar rats. There is a close relationship between the depression development and testosterone levels in obesity and its correction.

Keywords: obesity, exercise, sex hormones, Porsolt test

For citation. Mityukova T. A., Poluliakh O. Y., Chudilovskaya K. N., Basalai A. A., Rudnichenko Yu. A., Khrustaleva T. A., Hubkin S. V. Effects of diet-induced obesity and its correction on sex hormone levels and behavioral features of male Wistar rats. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 4, pp. 433–443 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-4-433-443>

Введение. Растущая распространенность ожирения является серьезной проблемой здравоохранения. Люди с ожирением имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, остеоартрита, диабета 2 типа и репродуктивных расстройств. У мужчин с ожирением регистрируется состояние гипогонадизма, которое характеризуется снижением уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и сексгормонсвязывающего глобулина [1]. Клинические наблюдения подтверждаются также целым рядом экспериментальных исследований. Например, показано, что диет-индуцированное ожирение вызывает нарушения сперматогенеза и повреждение генетического материала сперматозоидов у самцов белых крыс, у мышей C57BL/6J с ожирением выявлено снижение уровня ЛГ, тестостерона и количества сперматозоидов [1; 2]. Интересно, что связанное с ожирением уменьшение уровня тестостерона сопровождается снижением уровня ЛГ, тогда как обусловленное возрастом снижение тестостерона коррелирует с повышением ЛГ [1]. Эти данные указывают на сохранение отрицательной обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–гонады при старении и на нарушение этой связи при ожирении, что заслуживает особого внимания. В литературе существует информация о том, что ожирение затрагивает не только метаболизм и гормональную регуляцию на периферии, но также связано с изменениями центральных механизмов регуляции. Рассматривается вопрос о формировании коморбидности ожирения и депрессии [3]. Исходя из этого, целесообразно выяснить связь между уровнем тестостерона в крови и проявлениями депрессивности у крыс на фоне ожирения и его коррекции, поскольку известно, что тестостерон обладает антидепрессивным эффектом. Очевидно, что в развитии ожирения важную роль играет избыточное высококалорийное питание, однако существуют и другие факторы, к которым относится малоподвижный образ жизни. Актуальной задачей является разработка немедикаментозных подходов для коррекции ожирения, либо минимизация фармакологических вмешательств за счет подключения адекватных физических нагрузок, которые нормализуют липидный обмен и снижают депонирование жира в висцеральной жировой ткани, т. е. по существу являются оздоровительными программами [4; 5].

Для изучения влияния физических нагрузок на крыс в эксперименте наиболее физиологичным вариантом является дозированный бег с умеренной скоростью и продолжительностью [6]. Умеренные физические нагрузки, как правило, оказывают положительное влияние на коррекцию или профилактику ожирения за счет снижения веса, повышения чувствительности к инсулину, улучшения энергетического обмена и нормализации ряда сигнальных путей, измененных в процессе ожирения [6]. Учитывая, что сигнальные пути, связанные с ожирением, могут затрагивать как периферические, так и центральные механизмы регуляции, представляет интерес выяснить влияние диет-индуцированного ожирения и вариантов его коррекции не только на репродуктивный статус, но и на особенности поведенческих реакций крыс в тесте Порсолта, применяемого для исследования проявлений депрессивности у грызунов.

Цель исследования – изучить влияние высококалорийной диеты на развитие ожирения, уровень гормонов репродуктивного статуса и особенности поведения у самцов крыс линии Вистар, а также возможность нормализации выявленных сдвигов при немедикаментозных вариантах коррекции ожирения.

Материалы и методы исследования. Все работы с экспериментальными животными проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), и принципов, утвержденных комиссией по биоэтике Института физиологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 1 от 22 января 2021 г.). Опыты проводились на половозрелых крысах самцах линии Вистар, которых вводили в эксперимент в возрасте двух месяцев, масса тела составляла 180–200 г., общее количество животных – 80 голов. Эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе в течение 8 недель группа контроля получала стандартную диету (СтД), а экспериментальная группа получала высококалорийную диету (ВКД). На втором этапе (следующие 8 недель) контрольная группа была разделена случайным образом на две подгруппы («СтД (Контроль)», «СтД + бег») и крысы второй подгруппы начали тренироваться на тредмиле. Группа ВКД также была разделена на две части – первая осталась на ВКД («ВКД»), а вторая перешла на стандартную диету («ВКД/СтД»). Каждая из этих частей была разделена еще на 2 подгруппы таким образом, чтобы половина крыс тренировалась на тредмиле («ВКД + бег», «ВКД/СтД + бег» соответственно). Каждая экспериментальная группа включала по 13–14 животных. Эксперимент был построен таким образом, чтобы можно было оценить влияние умеренной физической нагрузки на крыс, содержащихся на СтД, на ВКД и при переходе с ВКД на СтД. Модель «ВКД» включала введение в стандартный рацион вивария дополнительного количества жиров животного происхождения – свиного сала (45 % от суточной калорийности пищи) и углеводов (питьевая вода замещалась на 10 %-ный раствор фруктозы со свободным доступом к поилкам) [7]. Умеренная физическая нагрузка осуществлялась в виде бега на тредмиле в течение 20 мин со скоростью 15 м/мин в утреннее время с 9:00 до 12:00 натошак 5 дней в неделю [6]. Общая продолжительность тренировок составляла 8 недель. Тест Порсолта для оценки депрессивности проводился на заключительном этапе эксперимента (с 9:00 до 12:00). Каждую крысу помещали на 6 мин в сосуд, заполненный водой до отметки на высоте 30 см, температура воды составляла 24–25 °С. Фиксировали длительность первого акта активного плавания, количество и длительность «замираний» (отсутствие плавательных движений). Отказ от активного плавания характеризует состояние «отчаяния», т. е. является признаком депрессивности [8]. Выведение из эксперимента осуществляли под тиопенталовым наркозом, проводили диссекцию висцерального жира, забор крови и отделение сыворотки. Массу тела крыс измеряли на весах Saturn (Китай), массу висцерального жира – на лабораторных весах Scout Pro (Китай).

В сыворотке крови крыс определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и глюкозы с использованием коммерческих наборов Диасенс (Республика Беларусь) на биохимическом автоматическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай) с программным обеспечением BS-330. Определение гормонов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание тестостерона, эстрадиола, ЛГ определяли с использованием коммерческих наборов «ХЕМА» (Россия), концентрацию кортизола в сыворотке крови – на наборах «Диагностические системы» (Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Экспериментальные данные были обработаны с помощью ППП Statistica 10.0. При условии нормальности распределения значений показателей (по критерию Шапиро–Уилка) использовали параметрические методы статистики: данные были представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$), статистическая значимость отличий была оценена на основании t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении данных применялись непараметрические методы статистики: результаты были представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей ($Me [25; 75]$), статистическая значимость отличий рассчитывалась по U -критерию Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Отличия между группами считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У крыс, получавших стандартный рацион вивария, в группах «СтД» и «СтД + бег» масса тела не отличалась между собой и составляла в среднем $433,46 \pm 13,42$ и $434,38 \pm 14,71$ г соответственно. При содержании животных на высококалорийной диете в группе «ВКД» наблюдалась тенденция к нарастанию массы тела ($471,14 \pm 25,15$ г) по сравнению с группой контроля, однако она не достигала статистической значимости. При переходе от высокока-

лорийной диеты к стандартному рациону в сочетании с бегом на тредмиле у животных группы «ВКД/СтД + бег» было обнаружено достоверное снижение массы тела на 13,1 % по сравнению с группой «ВКД».

У крыс в группах «СтД» и «СтД + бег» масса висцерального жира была практически одинаковой (в среднем $7,99 \pm 0,73$ и $6,68 \pm 0,77$ г соответственно). Содержание животных на высококалорийной диете вне зависимости от физических нагрузок привело к существенному достоверному увеличению массы висцеральной жировой ткани: в группе «ВКД» в 2,9, а в группе «ВКД + бег» в 3,6 раза по сравнению с группами «СтД (Контроль)» и «СтД + бег» соответственно. При коррекции ожирения с переходом на стандартную диету независимо от физических нагрузок масса висцеральной жировой ткани достоверно снижалась относительно групп «ВКД» и «ВКД + бег», достигая уровня контрольных значений.

Содержание глюкозы в сыворотке крови после окончания эксперимента было достоверно увеличено только в группе «ВКД» на 29,8 % относительно контроля (табл. 1). У животных группы «ВКД + бег» уровень глюкозы был достоверно ниже на 10,2 %, чем в группе «ВКД», и не давал отличий от контроля. После перехода на стандартную диету не зависимо от физических нагрузок содержание глюкозы в крови возвращалось к норме. Показатели липидного обмена – ОХ и ТГ были достоверно увеличены в группах высококалорийного питания вне зависимости от физических нагрузок. Так, уровень ОХ у крыс групп «ВКД» и «ВКД + бег» достоверно превышал данный показатель на 31,5 и 30,1 % по отношению к контролю, а уровень ТГ был выше на 34,1 и 110,2 % соответственно (табл. 1). У животных из групп коррекции ожирения «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег» уровни ОХ и ТГ были равнозначны контрольным значениям.

Т а б л и ц а 1. Биохимические показатели сыворотки крови самцов крыс при высококалорийной диете и различных вариантах коррекции ожирения

Table 1. Biochemical parameters of blood serum of male rats on high-caloric diet and different variants of obesity correction

Группа Group	Показатель Index		
	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	ОХ, ммоль/л Total Cholesterol, mmol/l	ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/l
<i>Без физических нагрузок</i>			
СтД (Контроль)	5,81 [5,61; 7,37]	1,43 [1,23; 1,61]	0,88 [0,63; 1,18]
ВКД	7,54*# [7,10; 8,21]	1,88*# [1,50; 1,95]	1,18* [0,94; 2,21]
ВКД/СтД	6,45^ [5,73; 7,29]	1,25^& [1,12; 1,37]	0,88^& [0,76; 1,03]
<i>С физическими нагрузками</i>			
СтД + бег	5,87 [5,61; 6,63]	1,38 [1,15; 1,53]	1,06 [0,63; 1,23]
ВКД + бег	6,77^# [6,46; 7,41]	1,86*# [1,60; 1,94]	1,85*# [1,34; 2,30]
ВКД/СтД + бег	6,06^& [5,96; 6,30]	1,19^& [1,10; 1,39]	1,00& [0,72; 1,20]

Примечания. Данные представлены в виде Ме [25; 75]. Достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (U -критерий Манна–Уитни): * – от группы «СтД (Контроль)», ^ – от группы «ВКД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег».

Notes. Data are presented as Me [25; 75]. Significant differences at $p \leq 0.05$ (Mann–Whitney U -criterion): * – from the «StD (Control)» group, ^ – from the «HCD» group, # – from the «StD + running» group, & – from the «HCD + running» group.

Полученные результаты указывают на нормализацию показателей липидного обмена (ОХ, ТГ) и уровня глюкозы в сыворотке крови крыс после коррекции ожирения путем перехода к стандартному питанию как с физическими нагрузками, так и без таковых. Однако, что касается пока-

зателей липидного обмена, то подключение бега не давало дополнительного нормализующего эффекта по сравнению с переходом на стандартную диету.

Как видно из табл. 2, содержание кортизола в сыворотке крови животных, не подвергавшихся физическим нагрузкам, колебалось в пределах, близких к контролю. У крыс группы «ВКД» отмечалась слабая тенденция к повышению уровня показателя, однако на фоне физических нагрузок при высококалорийном питании («ВКД + бег») было зарегистрировано значимое повышение содержания кортизола в сыворотке крови на 42,9 и 92,9 % относительно групп «СтД (Контроль)» и «СтД + бег» соответственно. При комплексной коррекции ожирения («ВКД/СтД + бег») наблюдалось достоверное снижение показателя по сравнению с группами «ВКД» и «ВКД + бег», при этом содержание кортизола в крови не отличалось от контроля.

Т а б л и ц а 2. Уровень кортизола и гормонов репродуктивного статуса в сыворотке крови самцов крыс при высококалорийной диете и различных вариантах коррекции ожирения

Table 2. Serum levels of cortisol and reproductive status hormones in male rats on a high-caloric diet and different variants of obesity correction

Группа Group	Показатель Index			
	Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	Тестостерон, моль/л Testosterone, mol/l	Эстрадиол, моль/л Estradiol, mol/l	ЛГ, МЕ/л Luteinizing hormone, IU/l
<i>Без физических нагрузок</i>				
СтД (Контроль)	79,90 [57,00; 112,90]	7,78 [5,35; 24,70]	0,65 [0,50; 0,76]	0,30 [0,09; 0,73]
ВКД	92,60 [61,00; 163,40]	2,73* [2,11; 5,22]	0,43* [0,19; 0,62]	0,70 [0,27; 4,15]
ВКД/СтД	77,40& [27,40; 98,20]	3,46\$ [1,83; 8,90]	0,52 [0,43; 0,78]	1,40 [0,21; 5,27]
<i>С физическими нагрузками</i>				
СтД + бег	59,20 [22,80; 71,60]	7,79 [3,29; 9,62]	0,73 [0,52; 0,87]	0,55 [0,15; 0,73]
ВКД + бег	114,20*# [97,10; 200,80]	7,19 [2,67; 18,03]	0,56 [0,52; 0,64]	2,65* [0,64; 3,90]
ВКД/СтД + бег	52,10^& [32,40; 66,20]	13,94^ [6,19; 22,54]	0,65^ [0,47; 0,81]	0,18& [0,09; 1,37]

П р и м е ч а н и я. Данные представлены в виде Ме [25; 75]. Достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (U -критерий Манна–Уитни): * – от группы «СтД (Контроль)», ^ – от группы «ВКД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег», \$ – между группами «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег».

N o t e s. Data are presented as Me [25; 75]. Significant differences at $p \leq 0.05$ (Mann–Whitney U -criterion): * – from the «StD (Control)» group, ^ – from the «HCD» group, # – from the «StD + running» group, & – from the «HCD + running» group, \$ – between the «HCD/StD» and «HCD/StD + running» groups.

Длительное содержание крыс на высококалорийной диете (16 недель) привело к резкому 3-кратному снижению уровня тестостерона в сыворотке крови, а также к снижению уровня эстрадиола в 1,5 раза по сравнению с контролем (табл. 2). Переход на стандартную диету после 8-недельного избыточного питания («ВКД/СтД») не обеспечил нормализацию уровня тестостерона, хотя содержание эстрадиола приблизилось к норме. Интересно, что физические нагрузки не влияли на содержание этих гормонов в крови крыс при стандартной диете, т. е. показатели оставались практически идентичными как в группе «СтД (Контроль)», так и в группе «СтД + бег». Использование физических нагрузок на фоне ВКД привело к полной нормализации уровня тестостерона и эстрадиола («ВКД + бег»). В группе комплексной коррекции при сочетании перехода на стандартную диету и бега («ВКД/СтД + бег») отмечался резко повышенный уровень тестостерона, в 2 раза превосходящий уровень контроля, и уровень эстрадиола, близкий к контрольным значениям (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при стандартном питании уровень ЛГ не зависит от наличия физических нагрузок, т. е. срединные значения в группах «СтД (Контроль)» и «СтД + бег» являются

сопоставимыми. У крыс, получавших высококалорийное питание в течение 16 либо 8 недель («ВКД» и «ВКД/СтД»), когда содержание тестостерона резко снижалось, уровень ЛГ проявлял тенденцию к повышению, но она не достигала статистической значимости. Достоверное повышение уровня ЛГ отмечалось только на фоне физических нагрузок в группе высококалорийного питания («ВКД + бег»), что сочеталось с нормализацией содержания тестостерона и эстрадиола. Возможно, повышение уровня ЛГ у бегающих крыс с ожирением было триггером для стимуляции продукции тестостерона. При комплексной коррекции ожирения («ВКД/СтД + бег»), когда уровень тестостерона был резко повышен и в 2 раза превосходил норму, отмечено снижение ЛГ по сравнению с группой «ВКД + бег», что соответствует механизму обратной связи (табл. 2).

Таким образом, высококалорийное питание приводило к достоверному снижению уровней тестостерона и эстрадиола в крови при отсутствии достоверных сдвигов ЛГ. Нормализация гормональной функции гонад наблюдалась у животных с висцеральным ожирением, подвергавшихся умеренному бегу на тредмиле («ВКД + бег»). При комплексной коррекции ожирения («ВКД/СтД + бег») содержание тестостерона резко повышалось и значительно превосходило значение контроля.

Учитывая, что влияние высококалорийного питания на организм носит системный характер и затрагивает центральную нервную систему, представляло интерес изучить особенности поведения животных при висцеральном ожирении и вариантах его коррекции. Поведение оценивали в тесте Порсолта, который используется для оценки депрессивности животных.

Как видно из табл. 3, физические нагрузки не влияли на изучаемые поведенческие характеристики у крыс, содержащихся на стандартной диете вивария. Характеристики активного и пассивного поведения при вынужденном плавании у крыс групп «СтД (Контроль)» и «СтД + бег» являлись практически идентичными.

Т а б л и ц а 3. Показатели теста Порсолта у крыс самцов при высококалорийной диете и различных вариантах коррекции ожирения

T a b l e 3. Porsolt test values in male rats on a high-caloric diet and different variants of obesity correction

Группа Group	Показатель Index		
	Длительность первого акта плавания, с Duration of the first swimming act, s	Количество замираний Number of fades	Время замираний, с Fading time, s
<i>Без физических нагрузок</i>			
СтД (Контроль)	258,00 [203,00; 320,00]	6,00 [3,00; 11,00]	10,00 [4,00; 13,00]
ВКД	137,50* [85,00; 240,00]	13,00* [9,00; 18,00]	34,50*# [13,00; 61,00]
ВКД/СтД	217,00^& [186,00; 331,0]	6,00 [3,00; 13,00]	10,00^& [3,00; 23,00]
<i>С физическими нагрузками</i>			
СтД + бег	240,00 [173,00; 277,00]	9,00 [6,00; 11,00]	11,00 [7,00; 19,00]
ВКД + бег	129,00*# [82,00; 192,00]	13,00* [8,00; 15,00]	21,00# [16,00; 31,00]
ВКД/СтД + бег	360,00^& [181,00; 360,00]	0,00^& [0,00; 11,00]	0,00^& [0,00; 19,00]

П р и м е ч а н и я. Данные представлены в виде Me [25; 75]. Достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (U -критерий Манна–Уитни): * – от группы «СтД (Контроль)», ^ – от группы «ВКД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег».

N o t e s. Data are presented as Me [25; 75]. Significant differences at $p \leq 0.05$ (Mann–Whitney U -criterion): * – from the «StD (Control)» group, ^ – from the «HCD» group, # – from the «StD + running» group, & – from the «HCD + running» group.

У крыс группы «ВКД» отмечалось почти 2-кратное снижение времени активного плавания в сочетании с нарастанием количества и длительности замираний в 2 и 3,5 раза соответственно. Эти результаты свидетельствуют о развитии депрессивности при длительном высококалорийном питании. При переходе от ВКД к стандартной диете отмечалась полная нормализация всех отклонений, которые были характерны для избыточного питания. Коррекция последствий ожирения с использованием физических нагрузок у крыс группы «ВКД + бег» не приводила к нормализации отклонений, которые были выявлены в группе «ВКД» (табл. 3). Комплексная коррекция, включающая переход на стандартную диету и физические нагрузки, вызывала резкое повышение активности животных, при этом длительность первого акта плавания нарастала в 1,4 раза по сравнению с контролем. У животных, подвергавшихся комплексной коррекции («ВКД/СтД + бег»), активное плавание продолжалось 360 с (в течение времени всего эксперимента) практически без замираний, что представляло собой уникальную картину гиперактивного фенотипа.

Таким образом, высококалорийная диета вызывала у самцов крыс линии Вистар нарастание признаков депрессивности в тесте Порсолта, а переход от высококалорийной диеты на стандартный рацион питания обеспечивал нормализацию поведенческих показателей до уровня контроля. Вариант коррекции с подключением бега, но с сохранением избыточного питания не компенсировал признаков депрессивности, которые оставались на уровне, присущем ВКД. Комплексный вариант коррекции с переходом на стандартную диету в сочетании с бегом приводил к развитию гиперактивного фенотипа у животных.

Далее был проведен корреляционный анализ. В группе контроля отмечались только естественные реципрокные связи между временем активного плавания и временем/количеством замираний с коэффициентами корреляций $r = -0,74$ и $r = -0,84$ ($p \leq 0,05$) соответственно. Такого рода корреляции повторялись во всех экспериментальных группах, кроме «ВКД/СтД + бег». В группе «ВКД» была выявлена достоверная отрицательная корреляция между временем замираний и уровнем эстрадиола ($r = -0,53$, $p \leq 0,05$), т. е. длительность замираний была связана с низким содержанием этого гормона в крови. В группе комплексной коррекции ожирения «ВКД/СтД + бег», когда отмечались рекордно высокие показатели тестостерона и максимально возможные сроки активного плавания, была зарегистрирована высокая степень положительной корреляции между этими показателями ($r = 0,94$, $p \leq 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительная высококалорийная диета (16 недель) приводит к развитию висцерального ожирения, сопровождающегося соответствующими метаболическими сдвигами – повышением уровня глюкозы, ОХ и ТГ в сыворотке крови, что подтверждается данными литературы [5–7]. Результаты изучения гормональных показателей репродуктивного статуса у самцов крыс линии Вистар согласуются с материалами клинических и экспериментальных наблюдений, свидетельствующих о том, что ожирение связано с гипогонадизмом у мужчин и дисрегуляцией в системе гипоталамус–гипофиз–гонады у экспериментальных животных [1; 2]. Что касается глюкокортикоидов, то их роль при ожирении неоднозначна. Выброс глюкокортикоидов в результате острой реакции на стресс способствует мобилизации запасов энергии, но, с другой стороны – хроническое воздействие этих гормонов имеет противоположный эффект, способствуя накоплению энергии в виде жира и преимущественно в брюшной полости. Хроническое воздействие глюкокортикоидов увеличивает экспрессию и активность липопротеиновой липазы в депо жировой ткани, облегчая накопление жира, и этот процесс преобладает в висцеральной жировой ткани [9]. Определение уровня кортизола в нашей работе не выявило существенного изменения уровня гормона ни при высококалорийной диете, ни при физических нагрузках у крыс, получавших стандартную диету, однако содержание гормона было достоверно повышено при сочетании ВКД и бега. Последнее свидетельствует о том, что для животных с ожирением умеренная физическая нагрузка является фактором стресса и приводит к гиперкортицизму. Повышение уровня кортизола проявляется в сочетании с нарастанием триглицеридов и холестерина в крови у крыс группы «ВКД + бег». Комплексный вариант коррекции ожирения («ВКД/СтД + бег») не только нормализует массу висцеральной жировой ткани, но также и уровень кортизола, холестерина и триглицеридов в крови.

Известно, что физические упражнения повышают концентрацию тестостерона в плазме крови у мужчин, но этот процесс зависит от различных факторов, в том числе от интенсивности и характера физических нагрузок. Интригующим является вопрос о механизме влияния физических упражнений на регуляцию продукции тестостерона мужскими гонадами. В [10] высказано предположение о том, что в этом процессе важную роль играет лактат, поскольку инкубация срезов медиобазального гипоталамуса крыс с лактатом повышает уровень гонадотропин-рилизинг-гормона в среде. Было обнаружено, что введение лактата в среду инкубации клеток Лейдига дозозависимо увеличивает базальную выработку тестостерона на 63–187 % [10]. Однако далее показано, что кортикостерон, в свою очередь, может влиять на эффекты лактата и ограничивать стимулируемую им выработку тестостерона в клетках Лейдига у крыс.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению связи между энергетическим балансом организма и репродуктивной функцией, в которой участвует гипоталамический белок кисспептин. Современные представления о регуляции репродуктивной функции связаны с влиянием лептина, подавляющего экспрессию кисспептина/GPR54 в гипоталамусе, что вызывает снижение секреции гонадолиберина и, соответственно, вторичный гипогонадизм у мужчин с ожирением [11]. В опытах на мышах показано, что физические упражнения с умеренной нагрузкой оказывают противовоспалительное действие, сопровождающееся увеличением экспрессии мРНК и белка kiss и гонадотропинрилизингом гормона в гипоталамусе, повышением уровня фолликулостимулирующего гормона, ЛГ и тестостерона в сыворотке крови и улучшением качества спермы [12]. Эти данные согласуются и с нашими результатами, подтверждая, что компенсация сниженной на фоне ВКД продукции тестостерона достигается за счет активации оси гипоталамус–гипофиз–гонады в результате стимулов, которые дает физическая нагрузка. В [13] проведены эксперименты на крысах OLETF, генетически склонных к гиперфагии и ожирению. Эти животные подвергались принудительному бегу в течение 8 недель с высокой нагрузкой (60 мин со скоростью 25 м/мин, 5 дней в неделю). В результате масса тела крыс в группе упражнений была значительно ниже, а уровень тестостерона в крови и яичках был значительно выше, чем в контрольной группе. Можно предположить, что при уменьшении массы депонированного жира стимулирующий эффект физических упражнений усиливается, поскольку снижается уровень лептина и, соответственно, его ингибирующее влияние на экспрессию кисспептина/GPR54 в гипоталамусе.

Следующим важным вопросом является механизм развития гиперактивного поведения крыс в условиях комплексной коррекции ожирения, т. е. при переходе от высококалорийной к стандартной диете в сочетании с физической нагрузкой. Наличие достоверной положительной корреляционной связи между уровнем тестостерона и длительностью активного плавания крыс позволяет предположить участие тестостерона в активации двигательной активности животных и/или антидепрессивном эффекте. Данные литературы свидетельствуют о том, что при депрессивных расстройствах со сниженным либидо и низким уровнем тестостерона заместительная гормональная терапия андрогенами является столь же эффективной, как транспортеры обратного захвата серотонина, причем показано, что тестостерон может модулировать серотонинэргическую передачу [14]. Антидепрессивный эффект тестостерона является положительным у пациентов, страдающих гипогонадизмом. Известно, что низкий уровень тестостерона у мужчин, особенно его свободной фракции, связан с потерей энергии. В соответствии с этим орхидэктомия у грызунов приводит к снижению физической активности. Тем не менее, механизмы, с помощью которых тестостерон стимулирует физическую активность, остаются пока неясными. Показано, что свободная фракция тестостерона, как через андроген-рецепторы, так и косвенно через ароматизацию в эстрогены, стимулирует физическую активность у самцов мышей, воздействуя на центральные пути дофамина. «Центральная гипотеза» воздействия тестостерона была проверена как с применением агониста амфетамина, так и антагонистов дофаминовых рецепторов и нашла подтверждение в плане влияния на физическую активность путем активации дофаминэргической системы мозга [15]. Эти представления в целом согласуются с нашими данными и объясняют феномен гиперактивности у крыс самцов линии Вистар при переходе от ВКД к сбалансированной диете в сочетании с бегом, когда отмечается максимально высокий уровень тестостерона.

Однако следует учитывать, что воздействие физических нагрузок на организм крайне многогранно и его нельзя свести к какому-то одному механизму. Современные исследования свидетельствуют о том, что физические упражнения могут использоваться при лечении депрессии, деменции, болезни Паркинсона и др., поскольку модулируют сигнальные пути нейротрансмиттеров ЦНС, таких как норадреналин, дофамин и серотонин, выделение опиоидов и эндорфинов, а также целого ряда нейротрофических факторов. Недавно было обнаружено, что сокращение мышц может индуцировать секрецию молекул, называемых миокинами и оказывающих благотворное воздействие на уровне всего тела. В наших экспериментах подтверждается положительное влияние умеренных физических упражнений на состояние репродуктивной системы при ожирении, причем это влияние превосходит действие сбалансированной диеты. Что касается депрессивного поведения, вызванного ожирением, то его нормализация достигалась только при переходе на стандартную диету, а физические упражнения усиливали этот эффект и вызывали у животных гиперактивное состояние.

В заключение следует отметить, что немедикаментозные способы коррекции ожирения с учетом метаболических последствий и развивающейся депрессивности требуют перехода на сбалансированную диету, тогда как нормализация репродуктивного статуса предусматривает подключение умеренных физических нагрузок у самцов крыс линии Вистар. Существует тесная связь между развитием депрессивности и уровнем тестостерона при ожирении и его коррекции.

Выводы

1. Длительная высококалорийная диета (16 недель) вызывает у самцов крыс линии Вистар висцеральное ожирение, повышение содержания глюкозы, холестерина и триглицеридов, резкое снижение уровней тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, а также проявления депрессивности в тесте Порсолта.

2. Успешная коррекция ожирения, метаболических сдвигов и депрессивного поведения у крыс достигается при переходе на сбалансированную диету в период последних 8 недель эксперимента.

3. Нормализация содержания тестостерона и эстрадиола на фоне повышения уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови происходит на фоне продолжающейся высококалорийной диеты (16 недель) с подключением физических упражнений в период последних 8 недель эксперимента.

4. Сочетанная коррекция ожирения, включающая переход на стандартную диету и физические упражнения в период последних 8 недель эксперимента, приводит к резкому 2-кратному повышению уровня тестостерона по сравнению с контролем и гиперактивному фенотипу у самцов крыс линии Вистар.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список использованных источников

1. Lainez, N. M. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function / N. M. Lainez, D. Coss // *Endocrinology*. – 2019. – Vol. 160, N 11. – P. 2719–2736. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>
2. Ожирение как фактор нарушения сперматогенеза (экспериментальное исследование) / А. А. Артамонов [и др.] // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 36–43. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-36-43>
3. Мазо, Г. Э. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения / Г. Э. Мазо, А. О. Кибитов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. – 2018. – № 1. – С. 65–78.
4. Exercício físico e obesidade mórbida: uma revisão sistemática / S. J. Fonseca-Junior [et al.] // *Arq. Bras. Cir. Dig.* – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 67–73. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000600015>
5. Exercise decreases lipogenic gene expression in adipose tissue and alters adipocyte cellularity during weight regain after weight loss / E. D. Giles [et al.] // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – Art. 32. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00032>
6. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats / R. Wang [et al.] // *J. Sport Health Sci.* – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 211–227. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
7. Experimental models of metabolic syndrome in rats / S. Gancheva [et al.] // *Scripta Scientifica Medica*. – 2015. – Vol. 47, N 2. – P. 14–21. <https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
8. Castagne, V. Behavioral assessment of antidepressant activity in rodents / V. Castagne, P. Moser, R. D. Porsolt // *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* / ed. J. J. Buccafusco. – 2nd ed. – Boca Raton, 2009. – Ch. 6.

9. Scott, K. A. Effects of chronic social stress on obesity / K. A. Scott, S. J. Melhorn, R. R. Sakai // *Curr. Obes. Rep.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 16–25. <https://doi.org/10.1007/s13679-011-0006-3>
10. Stimulatory effect of lactate on testosterone production by rat Leydig cells / H. Lin [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2001. – Vol. 83, N 1. – P. 147–154. <https://doi.org/10.1002/jcb.1213>
11. Downregulation of leptin receptor and kisspeptin/GPR54 in the murine hypothalamus contributes to male hypogonadism caused by high-fat diet-induced obesity / L. Zhai [et al.] // *Endocrine.* – 2018. – Vol. 62, N 1. – P. 195–206. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1646-9>
12. Leptin and inflammatory factors play a synergistic role in the regulation of reproduction in male mice through hypothalamic kisspeptin-mediated energy balance / B. Chang [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19, N 12. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00698-0>
13. Aerobic exercise training increases testosterone production in the testis in OLETF rats / H. Kumagai [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – Vol. 30, N S1. – P. 1288.10.
14. Celec, P. On the effects of testosterone on brain behavioral functions / P. Celec, D. Ostatnikova, J. Hodosy // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – Art. 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00012>
15. Testosterone boosts physical activity in male mice via dopaminergic pathways / F. Jardí [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – Art. 957. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19104-0>

References

1. Lainez N. M., Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*, 2019, vol. 160, no. 11, pp. 2719–2736. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>
2. Artamonov A. A., Bogolyubov S. V., Eliseeva T. I., Pozdnyakov O. B., Astakhova A. V. Obesity as a factor in spermatogenesis disorders (experimental study). *Andrology and Genital Surgery*, 2020, vol. 21, no. 2, pp. 36–43 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-36-43>
3. Mazo G. E., Kibitov A. O. Mechanisms of formation of comorbidity depression and obesity. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii = Review of Psychiatry and Medical Psychology*, 2018, no. 1, pp. 65–78 (in Russian).
4. Fonseca-Junior S. J., Sá C. G. A. B., Rodrigues P. A. F., Oliveira A. J., Fernandes-Filho J. Exercício físico e obesidade mórbida: uma revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 2013, vol. 26, no. 1, pp. 67–73 (in Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0102-67202013000600015>
5. Giles E. D., Steig A. J., Jackman M. R., Higgins J. A., Johnson G. C., Lindstrom R. C., MacLean P. S. Exercise decreases lipogenic gene expression in adipose tissue and alters adipocyte cellularity during weight regain after weight loss. *Frontiers in Physiology*, 2016, vol. 7, art. 32. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00032>
6. Wang R., Tian H., Guo D., Tian Q., Yao T., Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *Journal of Sport and Health Science*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 211–227. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
7. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B., Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica*, 2015, vol. 47, no. 2, pp. 14–21. <https://doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
8. Castagné V., Moser P., Porsolt R. D. Behavioral assessment of antidepressant activity in rodents. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience. 2nd ed.* Boca Raton, 2009, ch. 6.
9. Scott K. A., Melhorn S. J., Sakai R. R. Effects of chronic social stress on obesity. *Current Obesity Reports*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 16–25. <https://doi.org/10.1007/s13679-011-0006-3>
10. Lin H., Wang S. W., Wang R. Y., Wang P. S. Stimulatory effect of lactate on testosterone production by rat Leydig cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2001, vol. 83, no. 1, pp. 147–154. <https://doi.org/10.1002/jcb.1213>
11. Zhai L., Zhao J., Zhu Y., Liu Q., Niu W., Liu C., Wang Y. Downregulation of leptin receptor and kisspeptin/GPR54 in the murine hypothalamus contributes to male hypogonadism caused by high-fat diet-induced obesity. *Endocrine*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 195–206. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1646-9>
12. Chang B., Song C., Gao H., Ma T., Li T., Ma Q., Yao T., Wang M., Li J., Yi X., Tang D., Cao S. Leptin and inflammatory factors play a synergistic role in the regulation of reproduction in male mice through hypothalamic kisspeptin-mediated energy balance. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00698-0>
13. Kumagai H., Zempo-Miyaki A., Myoenzono K., Maeda S. Aerobic exercise training increases testosterone production in the testis in OLETF rats. *FASEB Journal*, 2016, vol. 30, pp. 1288.10.
14. Celec P., Ostatniková D., Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, vol. 9, art. 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00012>
15. Jardí F., Laurent M. R., Kim N., Khalil R., De Bundel D., van Eeckhaut A., van Helleputte L., Deboel L., Dubois V., Schollaert D., Decallonne B., Carmeliet G., van den Bosch L., D’Hooge R., Claessens F., Vanderschueren D. Testosterone boosts physical activity in male mice via dopaminergic pathways. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, art. 957. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19104-0>

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru.

Чудиловская Екатерина Николаевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.chudilovskaya@gmail.com.

Басалай Анастасия Александровна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com.

Рудниченко Юлия Анатольевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: link060619@list.ru.

Хрусталёва Татьяна Александровна – канд. биол. наук, ученый секретарь. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tanissia.lir@gmail.com.

Губкин Сергей Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: goubkin@yandex.ru.

Information about the authors

Mityukova Tatyana A. – Ph. D. (Biology), Chief Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Poluliakh Olga Y. – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru.

Chudilovskaya Katerina N. – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.chudilovskaya@gmail.com.

Basalai Anastasia A. – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com.

Rudnichenko Yulia A. – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: link060619@list.ru.

Khrustaleva Tatyana A. – Ph. D. (Biology), Scientific Secretary. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tanissia.lir@gmail.com.

Hubkin Siarhei V. – Corresponding Member, D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goubkin@yandex.ru.