

В.І. Примаченко 

МЕТОДИКИ МОДЕЛЮВАННЯ ОЖИРІННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ТВАРИНАХ (аналітичний огляд літератури)

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
пр. Берестейський, 34, Київ, 03057, Україна
Bogomolets National Medical University
Beresteytskyi ave., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: valentinaanatom@icloud.com

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 4-12

Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(2):4-12

Ключові слова: ожиріння, модель захворювання, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, цури, глутамат натрію, дієта

Key words: obesity, disease model, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty live disease, rats, monosodium glutamate, diet

Реферат. Методики моделювання ожиріння в експерименті на тваринах (аналітичний огляд літератури).

Примаченко В.І. Метою дослідження було ознайомитися з найефективнішими експериментальними моделями ожиріння, які використовувалися протягом багатьох років для вивчення цього стану у тварин, а також з моделями, які є найбільш наближеними до ожиріння в людей. У статті проаналізовано сучасну наукову літературу щодо використання різних моделей для вивчення найактуальнішої та найпоширенішої медичної проблеми сьогодення – ожиріння. Проведено огляд літератури й аналітичний аналіз та узагальнення даних наукової літератури, що дало змогу розглянути різні моделі ожиріння, які найчастіше використовуються в експериментальних дослідженнях науковців. Зі зростанням індексу маси тіла і виникненням морбідного ожиріння в організмі людини виявляються патологічні модифікації в усіх органах та системах: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, дисліпідемія, серцево-судинні патології, різні види раку внутрішніх органів, психічні захворювання та інші. Експериментальні моделі ожиріння на дослідних тваринах дозволяють поглибити знання про розвиток та прогресування цього захворювання, що може розширити сучасні уявлення про механізми його формування, встановити основні патоморфологічні прояви, можливі ускладнення та оптимізувати нові підходи до діагностики та лікування ожиріння. Проте в сучасній науковій літературі все ще відкритим залишається питання поліпшеного адекватного підбору моделі ожиріння в дослідженнях на тваринах, отримані результати якої можна екстраполювати на людину. На сьогоднішній день ні одна модель на тваринах не може відображати весь повний спектр хвороб та метаболічні порушення, які виникають і пов'язані з ожирінням у людей. Жирова хвороба печінки являє собою спектр безперервних захворювань, які пов'язані з ожирінням: цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, гіперліпідемія. Велика кількість сучасної наукової літератури засвідчує дослідження науковців про прогресування простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, а також до фіброзу та насамкінець до гепатоцелюлярної карциноми. За останні 5-10 років науковцями описані найбільш часто використовувані на тваринах моделі жирової хвороби печінки: генетичні, хімічні, дієтичні та інші. Однак механізми, які лежать в основі патогенезу ожиріння та пов'язаних з ним хвороб, залишаються не до кінця вивченими, та на цей час у науковій літературі є мало доступних ефективних терапевтичних підходів. Велика кількість різних моделей ожиріння на тваринах була розроблена та описана науковцями для вивчення патофізіології неалкогольної жирової хвороби печінки. У наукових джерелах вказано на їх переваги й недоліки, а також надано рекомендації дослідникам для вибору відповідних моделей тварин.

Abstract. Methods of modelling obesity in an animal experiment (analytical literature review). Prymachenko V.I.

The aim of the study was to explore the most effective experimental models of obesity that have been used over many years to study this condition in animals, as well as the models that most closely resemble obesity in humans. The article analyzes the current scientific literature regarding the use of various models to study the most pressing and widespread medical issue of today – obesity. A literature review and analytical analysis were conducted, along with a synthesis of data from scientific literature, which allowed for the examination of various obesity models most commonly used in experimental research by scientists. With the increase in body mass index and the onset of morbid obesity, pathological modifications are observed in all organs and systems of the human body: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, cardiovascular pathologies, various types of cancer of internal organs, mental disorders, and others. Experimental models of obesity in research animals allow for a deeper

understanding of the development and progression of this disorder, which can expand current knowledge about the mechanisms underlying its formation, establish key pathomorphological manifestations, potential complications, and optimize new approaches to the diagnosis and treatment of obesity. However, in contemporary scientific literature, the question of improved and adequate selection of obesity models in animal studies remains open, with results that can be extrapolated to humans. To date, no single animal model can fully represent the entire spectrum of diseases and metabolic disorders associated with obesity in humans. Fatty liver disease represents a spectrum of continuous conditions associated with obesity: type 2 diabetes, insulin resistance, and hyperlipidemia. A significant amount of contemporary scientific literature documents researchers' studies on the progression from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, as well as to fibrosis and ultimately to hepatocellular carcinoma. Over the past 5-10 years, researchers have described the most commonly used animal models of fatty liver disease: genetic, chemical, dietary, and others. However, the mechanisms underlying the pathogenesis of obesity and related diseases remain not fully understood, and currently there are few available effective therapeutic approaches in the scientific literature. A large number of different animal models of obesity have been developed and described by researchers to study the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. Scientific sources highlight their advantages and disadvantages, as well as provide recommendations for researchers in selecting appropriate animal models.

Ожиріння – одна з найпоширеніших і найактуальніших медичних проблем ХХІ століття. Глобальні зміни в способі життя людства в усьому світі, обмеження фізичної активності в сучасному суспільстві, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, хаотичний режим харчування, постійні психологічні стреси, безконтрольне використання харчових добавок призводить до пандемії ожиріння осіб будь-якого віку, що характеризується надмірним накопиченням у жировій тканині триацилгліцеролів [1, 2, 3, 4, 5, 6].

У ряді досліджень науковці відзначають, що 2,8 млн людей у світі помирають унаслідок надмірної маси тіла або ожиріння, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин [7, 8, 9, 10]. Багаторічні наукові дослідження ожиріння, які були виконані протягом багатьох років міжнародною спільнотою науковців щодо виявлення структурних змін внутрішніх органів та можливості корекції цих змін, все ще залишається вельми актуальними. Дослідження динаміки змін, структурної організації органів і тканин при ожирінні в експерименті є актуальними та важливими для теоретичної і практичної медицини [11, 12, 13].

Метою дослідження було провести аналіз сучасних наукових даних щодо експериментальних моделей ожиріння, які застосовуються науковцями для моделювання ожиріння, та пошук у сучасних джерелах такої моделі, яка була б найбільш адекватна в дослідженнях на тваринах та найбільш наближена до такої в людей. Огляд міжнародної наукової літератури та проаналізований досвід науковців у використанні різних моделей ожиріння в дослідженнях на тваринах необхідні для вивчення розвитку цієї патології та пошуку такого способу моделювання, який дозволить досягти високої інформативності та з легкістю і достовірністю екстраполюється на

людину. Експериментальне моделювання патологічних процесів і їх окремих проявів має важливе значення для розкриття складних питань патогенезу та діагностики будь-яких захворювань людини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було вибрано й проаналізовано 56 літературних джерел за останні десять років (з 2014 р. до 2024 р.). Увага була зосереджена на найсучасніших даних, та для порівняння розроблених науковцями методик моделювання використовували наукові дані попередніх років. Тематика літературного пошуку мала відповідати специфікації досліджуваної теми. Для здійснення ефективного пошуку статей з використанням англійської та української мов були застосовані системні огляди електронних баз даних медичних і біологічних публікацій, бібліографічні та аналітичні методи дослідження. Електронний пошук виконано за допомогою пошукових систем і наукових баз даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Web of Science Core Collection (<https://www.webofscience.com/-woscc/basic-search>) та вітчизняних публікацій у фахових виданнях. Пошук інформації проводився за ключовими словами та словосполученнями: «obesity», «disease model», «metabolic syndrome», «Non-alcoholic Fatty Live», «rats», «monosodium glutamate», «diet». Перевагу надавали літературним джерелам, які містили емпіричні дослідження, систематичні огляди та методологічні наукові статті. Літературні ресурси, які не мали прямого зв'язку з ключовими питаннями, виключали, а також виключали більш старі джерела. Такий підхід дав можливість обрати літературні джерела та забезпечив високу якість та надійність використаних у статті даних для аналізу та ґрунтовності дослідження. Це дослідження схвалено комісією з біоетики наукових досліджень,

експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 5 від 22 червня 2020 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні відомо багато видів експериментальних моделей ожиріння. Насамперед це дієт-індуковані моделі метаболічних порушень з використанням різних жирів та вуглеводів різних продуктів у різних комбінаціях (модель аліментарного ожиріння). Дослідження включало годування тварин з високим вмістом жиру. Науковцями було встановлено, що для відтворення однієї з таких моделей ожиріння у щурів додавали в раціон харчування з висококалорійною дієтою високий вміст пальмової олії. У результаті було відмічено, що використання пальмової олії є ключовим компонентом у дієт-індукованому експериментальному моделюванні ожиріння і сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищенню концентрації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), збільшенню маси тіла тварин та вказує на те, що, можливо, дозволить в подальшому на відпрацьованій моделі удосконалити етіотропну та патогенетичну терапію аліментарного ожиріння [14].

У науковій літературі деякі дієтологи зазначають, що фруктоза більш безпечна, ніж сахароза, для людей з метаболічним синдромом (МС), бо вона не впливає на рівень глюкози в крові. На відміну від глюкози, хронічне споживання фруктози може призводити до розвитку всіх характерних компонентів МС, зокрема ожиріння, гіперглікемії, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіпертензії, інтолерантності до вуглеводів і дисліпідемії [15, 16]. Деякі науковці у своїх дослідженнях індукували МС шляхом підвищеного споживання фруктози (так званої «високофруктозної дієти»), яку забезпечували заміщенням питної води 20% розчином фруктози *ad libitum* при споживанні стандартного корму протягом 10 тижнів. Було встановлено, що використання рафінованих вуглеводів, таких як сахароза та високофруктозний кукурудзяний сироп, призводило до збільшення маси тіла, розвитку резистентності до інсуліну, підвищення рівня циркулюючих тригліцеридів у тварин. Згідно з численними літературними даними, було описано переважно дієти з високим вмістом фруктози (60-70%), які викликали метаболічні порушення, аналогічні МС, у тому числі інсулінорезистентність, гіпертонічну хворобу та інші [17, 18]. Водночас були отримані інші дані про те, що дієти

зі зменшеним вмістом фруктози (10%) не призводили до жирової дистрофії, гіпертригліцеридемії чи змін толерантності до глюкози або ж викликали їх після більш тривалого використання [19, 20].

Дієти зі збільшеним вмістом жирів застосовувалися протягом багатьох десятиліть у наукових дослідженнях для моделювання у щурів ожиріння, дисліпідемії і резистентності до інсуліну. У результатах цих досліджень повідомляється про ускладнення, викликані такою дієтою, які можуть бути цілком подібними до МС людини та ожиріння [21, 22, 23]. Дієта зі збільшеним вмістом вуглеводів разом з жирами (тваринного або рослинного походження) відтворює раціон людини більш повно. Відмінні між собою комбінації за кількістю вуглеводів і жирів використовувалися в різних наукових дослідженнях протягом багатьох років [24, 25, 26, 5]. Установлено, що така модель харчування у гризунів призводила до збільшеного нарощування маси тіла, абдомінального ожиріння, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, гіперінсулінемії, збільшення вмісту лептину. Подібні результати були отримані іншими науковцями, які показали, що після 8 тижнів так званої «західної» моделі ожиріння в молодих щурів спостерігалися порушення обміну, пов'язані з розвитком МС, такі як гіперглікемія, резистентність до інсуліну, гіпертригліцеридемія [28, 29]. Можна відмітити, проаналізувавши різні літературні джерела, що дієти зі збільшеним вмістом вуглеводів у поєднанні з високим вмістом жирів є цілком подібними до незбалансованого раціону харчування людини. У численних наукових працях протягом багатьох років використовують саме цю модель ожиріння для вивчення МС людини. Таким чином, можна стверджувати, що використання дієт, викликаних високим вмістом вуглеводів і жирів, призводить до відтворення патологічних клінічних проявів, характерних для МС та ожиріння.

Висококалорійна їжа є однією з причин ожиріння – хронічного метаболічного порушення, яке призводить до розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету другого типу. Найбільш подібним є спосіб відтворення експериментального ожиріння у щурів з використанням вершкового масла в кількості 20% і з терміном вживання протягом 10 тижнів, при якому спостерігалася зростання маси тіла, що перевищувало відповідний показник для щурів, які отримували низькожирову дієту, на 10% [30]. Дослідники такої моделі відмічали, що відтворення цього способу довготривале, а збільшення жирової маси тіла становить усього 10%. Дані таких експериментальних досліджень показали, що більш

ефективною є пальмова олія, яка досить швидко впливає на розвиток ожиріння і містить значно більше пальмітинової кислоти, ніж вершкове масло (50% і 28% відповідно).

У наукових дослідженнях часто застосовують дві експериментальні моделі ожиріння, а саме: абдомінальне ожиріння шляхом гіперкалорійної дієти та глутамат-індуковане ожиріння. Дані деяких наукових джерел вказують, що маса тіла лабораторних тварин з експериментальним ожирінням, індукованим дієтою з високим вмістом жирів та вуглеводів, була вищою порівняно з інтактними щурами і нижчою порівняно з тваринами з глутамат-індукованим ожирінням [31]. Застосування в експериментальних тварин високожирової дієти викликає зростання маси тіла, порушення інсулінорезистентності, зміни в метаболізмі глюкози, дисліпідемію, гіпертрофію адипоцитів, печінковий стеатоз, що спостерігається при морфологічному дослідженні [32]. Дієти зі збільшеним вмістом цукру завдяки своїм смаковим особливостям і високій калорійності також сприяють позитивному енергетичному балансу та зростанню маси тіла, хоча є наукові дані, що високоцукрові дієти є менш ефективними, ніж високожирові дієти. У деяких літературних джерелах порівнюють вплив високоцукрових та високожирових дієт на розвиток ожиріння у тварин, зокрема в контексті неалкогольної жирової хвороби печінки [33, 34, 35]. Багато дослідників у своїх наукових публікаціях зазначають, що складові комбінованих високожироцукрових дієт можуть відтворювати раціон сучасної людини (так звану «західну» дієту, що містить багато жирів та вуглеводів). У зв'язку з цим такі моделі науковці доволі часто застосовують для експериментального моделювання ожиріння. Раніше було підтверджено в низці наукових досліджень, що зміни при таких дієтах у мишей є подібними до високожирової дієти, а саме: зростання маси тіла та абдомінального жиру, гіперінсулінемія та гіперглікемія. У дослідженнях науковців останніх років засвідчується, що дослідні тварини зі специфічними генетичними штамами або мутаціями, які спричиняють переїдання, споживають дієту, збагачену жирами, невеликими кількостями холестерину та/або простими цукрами (так звана «західна дієта»). У таких тварин швидко розвивається ожиріння із захворюваннями печінки, подібними до неалкогольного стеатогепатиту людини, включаючи значний фіброз, що вказує в результатах досліджень на патоморфологічні зміни органа. Суто дієтичні моделі, такі як дієта з високим вмістом жиру/цукру та високим вмістом холестерину,

дієта з дефіцитом холіну, визначена амінокислотами, є такими ж перспективними [35, 36].

Деякі дослідники у використовуваних ними моделях ожиріння вказують на необхідне дозування жиру, цукру та холестерину, а також на тип цих речовин, необхідних для індукованого виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту у тварин, що також залежить від тривалості дієти з високим вмістом жиру та цукру та від лінії мишей. За даними проаналізованих нами наукових джерел можна зробити висновок, що на ефективність гіперкалорійних дієт впливає багато факторів, а саме: тривалість протоколу утримання тварин на раціоні, вид та вік гризунів, склад дієти, зокрема для високожирової дієти – походження жиру (рослинний або тваринний) та його кількісний відсоток. У таких моделях дослідники вказують на розвиток ожиріння, жирової дистрофії печінки та гіперглікемії, що засвідчується в їх патоморфологічних дослідженнях. Варто зауважити, що автори досить часто вказують, що результати досліджень можуть бути контроверсійними [37, 38, 39]. Отже, зважаючи на різноманітність отриманих результатів та відсутність стандартизованого підходу до індукції ожиріння в лабораторних тварин, неможливо чітко визначити, який тип гіперкалорійних дієт (цукор, жир або комбінація цукру та жиру) найповніше репрезентує модель для вивчення впливу метаболічних змін на функціонування різних органів та систем, близьку до ожиріння в людей.

Для відтворення моделі ожиріння в експериментальних тварин дослідники досить часто використовують індуктор харчового потягу – мононатрієву сіль глутамінової кислоти (глутамат натрію) у співвідношенні 0,6:100,0 і висококалорійну дієту або введення в раціон глутамату натрію (MSG) з лактозою [40, 41, 42, 54]. Такі моделі також свідчать про розвиток ожиріння у тварин: збільшення маси тіла, патоморфологічні зміни внутрішніх органів.

Сьогодні для дослідження патогенетичних механізмів активно використовуються експериментальні моделі ожиріння, зокрема індуковані моделі метаболічних порушень (наприклад, аліментарного ожиріння) та генетичні моделі (спричинені внаслідок спонтанних або штучних мутацій), а також варіанти застосування обох методів одночасно [43].

Дані сучасної наукової літератури вказують на експериментальну модель прогестерон-індукованого ожиріння. Отримані результати дослідників показали, що у щурів експериментальних груп виникало ожиріння за умов довготривалого

введення прогестерону. Дані цих досліджень свідчать про збільшені показники індексу маси тіла (ІМТ), збільшення гонадального жиру та збільшене споживання корму. Біохімічні та імунологічні показники в організмі щурів при експериментальній моделі прогестерон-індукованого ожиріння показали значні порушення в метаболізмі організму тварин. Показники аналізу рівнів ліпідів та ліпопротеїнів спостерігалися різного ступеня щільності в сироватці крові щурів. Дослідження біохімічних показників крові, а саме активності таких маркерних ферментів, як аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), які беруть участь у реакціях білково-вуглеводного обміну, характеризують метаболічні перетворення та вказують на визначення функціонального стану організму. Рівень активності ферментів АЛТ та АСТ використовують у діагностиці захворювань печінки. Отже, при описаній моделі ожиріння авторами відмічено збільшення рівня цих ферментів у крові щурів, що може вказувати на патологію печінки (жирову дистрофію, цироз, гепатит). У своїх дослідженнях науковці також відзначали високий рівень прозапальних цитокінів (IL-1 IFN- γ) та низький рівень протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, TGF- β), що підтверджує виникнення системного запалення на тлі прогестерон-індукованого ожиріння у щурів [44, 46].

За даними літератури описана експериментальна методика розвитку ожиріння у щурів з використанням гіперосмолярного розчину хлориду натрію та глутамату натрію в неонатальному періоді, що призводило до вісцерального ожиріння в дорослому віці. Дослідження свідчать про те, що іони натрію подразнюють супраоптичні ядра переднього відділу гіпоталамуса, що призводить до підвищеного синтезу вазопресину, який потрапляє в кровоносне русло, латеральні ядра гіпоталамуса (центр голоду) і стимулює їх, у вентромедіальних ядрах (центр насичення) та пригнічує їх. Ці ядра гіпоталамуса стають менш чутливими до лептину, інсуліну (гормонів насичення), що зумовлює розвиток гіперлептинемії та гіперінсулінемії. Відбувається накопичення води в організмі, що призводить до розвитку набряків. Розвивається ненажерливість (гіперфагія), безперервне вживання їжі, зростає маса тіла щурів та виникає вісцеральне ожиріння. Отримані результати описаної моделі підтвердили дані, які свідчать, що введення новонародженим щурам глутамату натрію індукує розвиток вісцерального ожиріння в дорослих тварин та є моделлю ожиріння [45].

У сучасній науковій літературі є дані про створення моделі експериментального ожиріння в гру-

пі щурів з одночасним використанням експериментальної моделі впливу тютюнопаління та високожировим раціоном харчування [9]. Ця модель ожиріння є найбільш подібною до такої в людей.

Найпоширенішими методами індукції ожиріння у щурів, які зазначаються в літературі, є: нейроендокринні моделі з ураженням вентромедіального ядра гіпоталамуса, що досягається дією прямого електричного струму або введенням глутамату натрію, моделювання генетичних змін, харчування гіперкалорійними дієтами. Результати численних експериментальних досліджень науковців свідчать про те, що глутамат натрію, особливо застосований у ранньому дитинстві, призводить до руйнування нейронів дугоподібного ядра гіпоталамуса, зміни метаболізму жирової тканини з хронічною гіперлептинемією та до розвитку нейроендокринної форми ожиріння [47, 52, 53, 25].

Велика кількість наукових публікацій свідчить про те, що існує кілька типів гіперкалорійних дієт, які вважаються досить ефективними для моделювання ожиріння. Застосована авторами «західна дієта» свідчить про розвиток ожиріння, яке характеризувалось збільшенням маси тіла та ІМТ. Відомо, що модель «західної дієти» передбачає споживання фаст-фуду, багато солодкого, різних хлібобулочних виробів, смаженої їжі, чипсів тощо. У тварин, яких тримали на подібній дієті, відмічалися порушення функцій гіпокампа та зниження здатності до регулювання апетиту. Така дієта змушує тварин їсти більше та призводить до постійного переїдання.

Один зі способів вивчення розвитку ожиріння у щурів передбачає харчування тварин «кафетерійною дієтою» з високим вмістом вуглеводів та жирів тривалістю протягом 12 тижнів. Цей метод був розроблений для імітування дієтичних поведінкових патернів сучасної людини. За цієї моделі ожиріння тварини мають вільний доступ до оброблених харчових продуктів, їжі із супермаркетів (тістечка, цукерки, крекери, сальмі, шинка тощо). Цей експеримент моделювання ожиріння науковці проводили протягом 12 тижнів. Було виявлено, що кафетерійна їжа спричинює ожиріння в мишей, підвищує рівень глюкози в крові та вміст вісцерального жиру тіла. Отримані результати дослідження приголомшують: тварини, які споживали їжу із супермаркетів, швидко набирали вагу. Після двох місяців «кафетерійної дієти» рівень глюкози в крові тварин суттєво зростає, а це вже вказує на первинні ознаки загрози появи цукрового діабету другого типу, а також відмічається зміна поведінки тварин: тривожність, агресивність, депресивність [48, 49, 50, 51, 52, 53].

Дослідниками в науковій літературі описаний відомий метод з глутамат-індукованим ожирінням шляхом введення глутамату натрію новонародженим щурам підшкірно в дозі 4 мг/г на 2, 4, 6, 8, 10-ту добу життя. Упродовж 4 місяців після народження щури знаходилися на звичайному харчовому раціоні. За отриманими результатами дослідниками було відмічено в 4 місячних тварин зупинення росту, супутнє накопичення жиру в організмі, зростання ІМТ порівняно з тваринами контрольної групи, що свідчило про розвиток вісцерального ожиріння. Отримані дані результатів дослідження підтверджують, що введення новонародженим гризунам глутамату натрію індукує розвиток вісцерального ожиріння в дорослих тварин та є моделлю ожиріння в гризунів [27]. Отже, за умов неонатального введення глутамату натрію в 4-місячних щурів розвивалося абдомінальне ожиріння та МС, що підтверджує небезпечність вживання цієї харчової добавки, особливо в дитячому віці.

Інші дослідники використовували у своїх дослідженнях більш вдосконалений спосіб моделювання експериментального аліментарного ожиріння шляхом опосередкованого впливу глутамату натрію (мононатрієвої солі глутамінової кислоти) як найближчий аналог відомої експериментальної моделі ожиріння для виявлення морфологічних структурних змін внутрішніх органів та можливості корекції цих змін. Моделювання ожиріння здійснювали шляхом введення глутамату натрію в дозі 0,07 г/кг/добу перорально через піпетку один раз на добу експериментальним тваринам (щурам-самцям і щурам-самицям) репродуктивного віку впродовж 2, 4, 6 та 8 тижнів з вільним доступом до їжі протягом доби. Науковці проводили біохімічні та гістологічні дослідження і визначали зміни біохімічних показників крові та гістологічні зміни низки внутрішніх органів на мікроскопічному й ультраструктурному рівнях. Цей спосіб моделі ожиріння свідчить про переваги перед способом-аналогом: забезпечується вищий рівень методичності та інформативності, з легкістю та достовірністю екстраполюється на людину, оскільки доза глутамату натрію становила добовий рівень вживання його з продуктами харчування. Дослідження науковців за способом-аналогом засвідчили, що проникність глутамату натрію через гематоенцефалічний бар'єр новонароджених щурів є вищим, ніж у репродуктивному віці, що може викликати руйнування вентромедіального й аркуатних ядер гіпоталамуса, тому надалі достовірність змін, викликаних аліментарним ожирінням, та їх корекція можуть бути сумнів-

ними. Автори більш вдосконаленого способу моделі ожиріння вказують на недостатню методичність та інформативність такого способу, що зумовлено парентеральним, зокрема підшкірним, введенням препарату та зростанням смертності щурів. Оцінюючи результати своїх більш вдосконалених досліджень, науковці свідчать про зміни як у гістологічній структурі різних органів, так і в біохімічних показниках крові тварин та вказують на те, що введення глутамату натрію з харчовим раціоном є доцільним для моделювання експериментального аліментарного ожиріння. Таким чином, зважаючи на поширеність використання цієї харчової добавки в харчовій промисловості, отримані науковцями результати досліджень більш удосконаленої моделі аліментарного ожиріння можна екстраполювати на людину, і така модель може бути використана в подальших як експериментальних, так і клінічних дослідженнях [54, 55, 56].

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу даних сучасної наукової літератури можна відмітити, що науковцями розроблена велика кількість різних експериментальних моделей ожиріння, які дозволяють поглиблювати знання патогенезу, клінічного перебігу, ускладнень цього захворювання, патоморфологічних проявів внутрішніх органів при морбідному ожирінні.

2. Наукові дані проаналізованої літератури свідчать про те, що дослідниками були описані найбільш часто використовані моделі ожиріння на тваринах та розроблені рекомендації щодо вибору відповідних моделей тварин, але ні одна модель не відображає повний спектр хвороб та метаболічних порушень, які зустрічаються в людей, і кожна з них має як переваги, так і недоліки.

3. Проведене дослідження наукової літератури, присвячене аналізу різних моделей ожиріння на тваринах, відмічає та підтверджує важливість застосування моделі з використанням глутамату натрію шляхом опосередкованого його впливу для вивчення цієї патології. Цей метод вирізняється своєю простотою у використанні та спроможністю забезпечити високу інформативність експериментів. Така модель стає значущою серед інших часто використовуваних підходів, оскільки вона дозволяє ефективно моделювати ожиріння та аналізувати його розвиток, забезпечуючи цінні дані для подальших наукових досліджень.

Фінансування: підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

Конфлікт інтересів: відсутній конфлікт інтересів.

REFERENCES

1. Lin C, Chang Y, Cheng T, Lo K, Liu S, Yeh TL. The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*. 2020 Oct;21(10):e13049. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13049>
2. Prymachenko VI. Obesity as a topical medical problem of the 21st century: a modern view on the disease of the humanity. *The Medical and Ecological Problems*. 2018;22(Issue 5-6):28-30. doi: <https://doi.org/10.31718/mep.2018.22.5-6.07>
3. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Oct 20];71(17):1857-65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971833496>
4. Chernyshov VA. [Metabolically healthy and unhealthy obesity: contemporary views on the main differences. Review]. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2022 Jun 30;1-2:78-86. Ukrainian. doi: <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-78>
5. Fuller T, Newberry Z, Nasir M, Tondt J. Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [Internet]. 2024 May 7 [cited 2024 Nov 15]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.04.007>
6. Geetha V, Kumar GS. Concentrates from tender coconut water and coconut testa beneficially modulates tissue lipid profiles in high-fat fed rats. *J Food Sci Technol*. 2022 Apr;59(4):1649-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05178-2>
7. Kravchun NO, Mysyura KV. [Overweight and obesity: state of the problem, associated diseases, preventive measures]. *Health of Ukraine* [Internet]. 2016 [cited 2024 Nov 15];4(36). Ukrainian. Available from: <https://health-ua.com/article/26142-nadlishkova-masa-tlata-ozhirnnya-stanproblemi-suputn-zahvoryuvannya-profla>
8. The World Obesity Federation. History [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.worldobesity.org/about/about-us/history>
9. Mazur OY. [Experimental alimentary obesity in mature mat rats using the model of passive tobacco smoking]. *Morphologia*. 2020 Oct 30;14(3):45-51. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.45-51>
10. Shutova NA. [Comparative characteristics of current experimental models of obesity. Mechanisms of the development of pathological processes and diseases and their pharmacological correction]. In: *Proceedings of the II Scientific and Practical Internet Conference with International Participation*; 2019 Nov 21; Kharkiv, Ukraine. 2019. p. 383-4. Ukrainian. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/25244>
11. Khukhlina OS, Mandryk OE, Kotsiubiy-chuk ZYA, Rachynska IV, Molyn LR. [Main clinical and pathogenetic features of the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis, obesity and hypertension]. *Zkem* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 15];(2):21-5. Ukrainian. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13825>
12. Molina-Molina E, Krawczyk M, Stachowska E, Lammert F, Portincasa P. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals: Prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jun [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740119300956>
13. Naumova LV, Naumova UO, Krytskyi TI. [Body mass index as a key factor of life experience and methods of its correction]. *Zkem* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 15];(3):13-8. Ukrainian. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14070>
14. Knyazkova II. [On the issue of obesity in menopause]. *Medicine of Ukraine*. 2021 May 7;3(249):20-5. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.3\(249\).238035](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.3(249).238035)
15. Sayehmiri K, Ahmadi I, Anvari E. Fructose Feeding and Hyperuricemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nutr Res*. 2020 Apr 27;9(2):122-33. doi: <https://doi.org/10.7762/cnr.2020.9.2.122>
16. Mai BH, Yan L-J. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:821-6. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S198968>
17. Klevanova V, Trzhetsynskiy S. [Antidiabetic activity of blood burnet extract in high fructose fed insulin resistant rats]. *Zsmueduua* [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 15]. Ukrainian. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/8893>
18. Zhang X, Zhang Y, Wang J, Wang S, Wang Y, Zhang H. High-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00462-y>
19. Zhao Y, Wang QY, Zeng LT, Wang JJ, Liu Z, Fan GQ, et al. Long-Term High-Fat High-Fructose Diet Induces Type 2 Diabetes in Rats through Oxidative Stress. *Nutrients*. 2022 May 24;14(11):2181. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14112181>
20. Softic S, Gupta MK, Wang GX, Fujisaka S, O'Neill BT, Rao TN, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest*. 2017 Nov 1;127(11):4059-74. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI94585> Erratum in: *J Clin Invest*. 2018 Mar 1;128(3):1199. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI94585>
21. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev*. 2018;39(4):489-517. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00211>

22. Mamikutty N, Thent Z, Sapri S, Sahrudin N, et al. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/263897>
23. Preguiça I, Alves A, Nunes S, Fernandes R, Gomes P, Viana SD, et al. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders: A guide to a translational perspective. *Obes Rev*. 2020;21(12):e13081. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13081>
24. Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8364-78. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8364>
25. Prymachenko VI. [Obesity as a topical medical problem of the 21st century: a modern view on the disease of humanity]. *The Medical and Ecological Problems*. 2018;22(5-6):25-7. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31718/mep.2018.22.5-6.06>
26. García-Jaramillo M, Spooner MH, Löhr CV, Wong CP, Zhang W, Jump DB. Lipidomic and transcriptomic analysis of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in female *Ldlr*^{-/-} mice. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0214387. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214387>
27. Konopelnyuk VV, Pribytko IY, Tsyryuk OI, et al. [Pathophysiology characteristics of the experimental model of obesity in female rats induced neonatal administration of monosodium glutamate]. *ScienceRise: Biological Science*. 2016 Nov 18;0(3(3)):14-8. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2016.83570>
28. Mazur OY. [Experimental alimentary obesity in mature mat rats using the model of passive tobacco smoking]. *Morphologia*. 2020 Oct 30;14(3):45-51. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.45-51>
29. Lalanza JF, Caimari A, del Bas JM, Torregrosa D, Cigarroa I, Pallás M, et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*. 2014;9(1):e85049. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>
30. Reboucas EC, Leal S, Sa SI. Regulation of NPY and α -MSH expression by estradiol in the arcuate nucleus of Wistar female rats: a stereological study. *UNIPRO*. 2016;38:740-7. doi: <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1203124>
31. Markhon NO, Mamchur VY, Zhilyuk VI, et al. [Comparative analysis of experimental approaches in reproduction of metabolic syndrome]. *Herald of Problems of Biology and Medicine*. 2015;1(117):156-62. Ukrainian.
32. Alkhouri N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(9):879-87. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1657826>
33. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>
34. Zhong F, Zhou X, Xu J, Gao L. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestion*. 2020;101(5):522-35. doi: <https://doi.org/10.1159/000501851>
35. Matias AM, Estevam WM, Coelho PM, Haese D, Kobi JBBS, Lima-Leopoldo AP, et al. Differential effects of high sugar, high lard or a combination of both on nutritional, hormonal and cardiovascular metabolic profiles of rodents. *Nutrients*. 2018 Aug 11;10(8):1071. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10081071>
36. Matias AM, Coelho PM, Marques VB, dos Santos L, de Assis ALEM, Nogueira BV, et al. Hypercaloric diet models do not develop heart failure, but the excess sucrose promotes contractility dysfunction. *PLoS One*. 2020 Feb 7;15(2):e0228860. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228860>
37. Nakamura K, Miyoshi M, Ogawa H. High-Fat, High-Sucrose Diet Leads to Obesity, Liver Steatosis, and Hyperglycemia in Mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):8764. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87645-6>
38. Farrell G, Schattenberg JM, Leclercq I, Yeh MM, Goldin R, Teoh N, et al. Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis: toward optimization of their relevance to human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019 May 1;69(5):2241-57. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30333>
39. Cheng HS, Ton SH, Phang SCW, Tan JBL, Abdul Kadir K. Increased susceptibility of post-weaning rats on high-fat diet to metabolic syndrome. *J Adv Res*. 2017 Nov;8(6):743-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.10.002>
40. Eng JM, Estall JL. Diet-induced models of non-alcoholic fatty liver disease: food for thought on sugar, fat, and cholesterol. *Cells*. 2021;10(7):1805. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10071805>
41. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, et al. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Scientific Reports*. 2019;9(1):20026. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56538-0>
42. Kopchak NG, Pokotylo OS, Kukhtin MD, Koval MI. [The influence of iodine on the parameters of the blood lipid profile of rats of different ages with experimental obesity]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017;19(4):123-8. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i4.8437>
43. Aydos L, Aparecida do Amaral L, Serafim de Souza R, Jacobowski AC, Freitas dos Santos E, Rodrigues Macedo ML. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet in C57bl/6 Models. *Nutrients*. 2019;11(12):3067. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11123067>
44. Smith J, Brown R, Johnson L. Progesterone-induced obesity in female mice: a model for studying metabolic dysregulation. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):1123-32. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0581-z>
45. Daniels SJ, Leeming DJ, Detlefsen S, Bruun MF, Hjuler ST, Henriksen K, et al. Addition of trans fat and alcohol has divergent effects on atherogenic diet-induced liver injury in rodent models of steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318(3):G410-G418. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2019>

46. Aleksandrov AV. [Biochemical and immunological parameters of rats under experimental model of progesterone-induced obesity. Qualifying scientific work on the rights of manuscripts]. 2019. 24 p. Ukrainian.
47. Carreres L, Jilková ZM, Vial G, Marche PN, De-caens T, Lerat H. Modeling diet-induced NAFLD and NASH in rats: A comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(4):378.
doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040378>
48. Maslova GS, Skrypnyk RI, Shcherbak OV, Skrypnyk IM. [Model diet-induced steatohepatitis in rats: morphological and pathogenetic features]. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2020;2:11-7. Ukrainian.
doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>
49. Fukuda A, Sasao M, Asakawa E, Narita S, Hisano, Suruga K, et al. Dietary fat, cholesterol, and cholic acid affect the histopathologic severity of nonalcoholic steatohepatitis in Sprague-Dawley rats. *Pathol Res Pract*. 2019;215(11):152599.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152599>
50. Vatachuk MV, Demyanchuk OI, Bailyak MM. [Effects of alpha-ketoglutarate on glucose tolerance and visceral fat accumulation in mice fed a high-calorie cafeteria diet]. In: *Basics Med Sci Endocrinol. Materials of the scientific and practical conference*; 2021 Nov 18-19; Ivano-Frankivsk. Ivano-Frankivsk: IFNMU; 2021. p. 57-60. Ukrainian.
51. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity: A link between MAFLD and NASH with cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 27;22(21):11629.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222111629>
52. de Castro JM, de Freitas JS, Stein DJ, de Macedo IC, Caumo W, Torres ILS. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) promotes state-dependent effects on neuroinflammatory and behavioral parameters in rats chronically exposed to stress and a hyper-palatable diet. *Neurochemical Research*. 2023;48(10):3042-54.
doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03965-1>
53. Su Y, Wang T, Wu N, Li D, Fan X, Xu Z, et al. Alpha-ketoglutarate extends *Drosophila* lifespan by inhibiting mTOR and activating AMPK. *Aging*. 2019 Jun 26;11(12):4183-97.
doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102045>
54. Pivtorak VI, Sydorenko BV, Monastyrskyi VM, Pivtorak KV, Bulko MP. [Efficacy of an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease based on a high-fat diet with cholesterol]. *Svit Medytsyny ta Biologii*. 2022;2(80):222-6. Ukrainian.
doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-2-80-222-226>
55. Tavakoli R, Maleki MH, Vakili O, Taghizadeh M, Zal F, Shafiee SM. Bilirubin, once a toxin but now an antioxidant alleviating non-alcoholic fatty liver disease in an autophagy-dependent manner in high-fat diet-induced rats: a molecular and histopathological analysis. *Res Pharm Sci*. 2024 Jul;19(4):475-88.
doi: https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_53_24
56. Mateshuk-Vatseba LR, Garapko TV, Kyryk HA, Blyshchak NB, Prymachenko VI, Pidvalna UE, et al., inventors. [The method of modeling experimental alimentary obesity through the mediated effect of monosodium glutamate]. Patent of Ukraine for utility model u202002310. 2020 Sept 04. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2024;
затверджена до публікації 14.04.2025

