

М. М. Кондро<sup>1</sup>, Б. М. Вервега<sup>1</sup>, Т. В. Берегова<sup>2</sup><sup>1</sup>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО  
<sup>2</sup>ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ  
ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

## ДИСБАЛАНС АДІПОКІНІВ ТА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ЩУРІВ З ДІЄТИНДУКОВАНИМ ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

**Вступ.** Прогресивне збільшення кількості пацієнтів з ожирінням актуалізувало вивчення порушення функції жирової тканини, яку розглядають не лише як пасивний резервуар для зберігання надлишкового енергетичного субстрату, але як метаболічний активний ендокринний орган, що секретує гормони і цитокіни. Цитокіни й адипокіни жирової тканини беруть участь у регуляції багатьох життєво важливих процесів, дисбаланс яких призводить до розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету та серцево-судинної патології.

**Мета дослідження** – визначити секрецію адипокінів у сироватці крові, жировій тканині та профіль сироваткових цитокінів, оцінити цитоморфологічний стан селезінки у щурів за умов дієтиндукованого ожиріння.

**Методи дослідження.** Досліди проведено на білих нелінійних щурах-самцях, напрямок включав дослідження механізмів розвитку стеатогепатозу у тварин, які протягом 16 тижнів перебували на висококалорійній дієті (дієта С 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ), найбільш наближеній до можливого характеру харчування осіб з надмірною масою тіла.

**Результати й обговорення.** У щурів, які впродовж 16 тижнів перебували на висококалорійній дієті з високим вмістом жирів і вуглеводів та зниженим рівнем протеїнів, реєстрували вісцеральне ожиріння без прояву гіперфагії, що супроводжувалось стеатогепатозом. У тварин з дієтиндукованим ожирінням спостерігали зменшення концентрації адипонектину та збільшення вмісту лептину в сироватці крові. Встановлено зростання вмісту лептину в жировій тканині. У щурів, які тривало перебували на висококалорійній дієті, на фоні розвитку вісцерального ожиріння і стеатогепатозу зменшувалися маса селезінки та кількість спленоцитів, що спричиняло дисфункцію імунної системи, одним із проявів якої був дисбаланс вмісту про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові.

**Висновки.** Тривале перебування щурів на висококалорійній дієті зумовлює розвиток вісцерального ожиріння, що характеризується гіпоадипонектинемією ( $p < 0,001$ ) та гіперлептинемією ( $p < 0,01$ ), збільшенням вмісту лептину в жировій тканині ( $p < 0,05$ ). Дисбаланс продукції адипокінів супроводжується зростанням вмісту інтерлейкіну-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), інтерлейкіну-12 р40 ( $p < 0,001$ ), інтерферону- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ) та зменшенням вмісту інтерлейкіну-4 ( $p < 0,05$ ), інтерлейкіну-10 ( $p < 0,05$ ), трансформуючого фактора росту- $\beta$  ( $p < 0,01$ ).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ожиріння; адипонектин; лептин; цитокіни.

ВСТУП. Жирова тканина є джерелом синтезу низки факторів, які проявляють ендокринну, паракринну й аутокринну дію, що дозволяє повною мірою вважати її ще одним ендокринним органом [1]. Адипоцити секретують ряд біологічно активних молекул, відомих як адипокіни, серед яких виділяють гормони, що відіграють важливу роль у регуляції маси тіла: лептин, вісфатин, апелін, резистин, адипонектин [2, 3].

Згідно із сучасними уявленнями, ожиріння розглядають як хронічний запальний процес у жировій тканині. На початковій стадії цього процесу гіпертрофічним адипоцитам та інфільтруючим макрофагам відводять провідну роль, оскільки вони є джерелом секреції первинних

© М. М. Кондро, Б. М. Вервега, Т. В. Берегова, 2024.

цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-1 (IL-1)) та адипокінів (лептину, адипонектину, резистину й ін.) [4], які індукують інсулінорезистентність і посилюють атерогенез.

Одним із перших адипокінів, роль якого досліджено в регуляції енергетичного балансу, є лептин – гормон пептидної природи, продукт гена *ob*, що складається зі 167 амінокислотних залишків з молекулярною масою 16 кДа. Лептин міститься в плазмі у зв'язаному з протеїном-носієм (макроглобуліном  $\alpha 2$ -М) вигляді [5]. Рецептори лептину виявлено в багатьох органах, у тому числі в головному мозку, серці, легенях, нирках, печінці, підшлунковій залозі, тонкій і товстій кишках [6]. Виділяють дві ізоформи рецепторів

лептину: довгий рецептор (Rb), що локалізується у головному мозку, і короткий (Ra) у всіх інших органах. Рецептор Rb локалізується в центрі насичення – вентромедіальному ядрі гіпоталамуса, а також дугоподібному (аркуатному), дорсомедіальному і паравентрикулярному ядрах [6]. Зв'язування лептину з рецептором Rb викликає фосфорилування цитоплазматичної тирозинкінази JAK 2 (Janus kinase), яка, у свою чергу, фосфорилує протеїни-переносники сигналу й активатори транскрипції STAT3 (Signal transducer and activator of transcription) [7]. Лептин інтегрований у систему зворотного зв'язку з гіпоталамічними нейропептидами та є важливим регулятором енергетичного балансу [8].

Перша популяція нейронів аркуатного ядра формує орексигенний сигнал та експресує нейропептид Y (NPY) і агуті-пов'язаний пептид (AgRP). Друга популяція експресує кокаїн-амфетамін-регульований транскрипт (CART) і проопіомеланокортин (POMC), формуючи анорексигенний сигнал. Нейрональні проєкції цих двох популяцій розповсюджуються на інші ядра гіпоталамуса, які залучені в регуляцію харчової поведінки [9]. Гормонально активними є продукти розщеплення POMC специфічними ендопептидазами – меланокортинами, до складу яких входять: меланоцитостимулювальні гормони ( $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH), адренкортикотропний гормон,  $\beta$ - і  $\gamma$ -ліпотропні гормони та  $\beta$ -ендорфін [10].

Лептин не лише є центральним регулятором вмісту жиру в організмі, що функціонує шляхом зменшення кількості спожитої їжі та збільшення витрат енергії, крім цього, він може бути залучений в індукцію резистентності до інсуліну, можливо, через периферичні механізми дії [11]. У літературі передбачається існування комплексу взаємодій між сигнальними шляхами лептину й інсуліну, які можуть призводити до модифікації метаболічних ефектів інсуліну, що здійснюються через субстрати інсулінового рецептора (IRS-1 та IRS-2). Лептин може діяти через деякі компоненти сигнального каскаду інсуліну, типу IRS-1 та IRS-2, PI-3- і MAP-кінази (mitogen-activated protein kinases), та змінювати викликану інсуліном експресію генів *in vitro* й *in vivo* [11].

На сьогодні основним шляхом залучення лептину в патогенез ожиріння, яке не пов'язане з дефектами гена *ob*, вважають розвиток лептинорезистентності – нечутливості до дії лептину, що підтверджується високим рівнем даного гормону в крові хворих з ожирінням та незначним анорексигенним ефектом введення лептину цим пацієнтам [12]. Існує декілька гіпотез щодо причин втрати чутливості до лептину. Відповідно до

однієї з гіпотез, у людей з резистентністю до лептину останній погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що може бути наслідком дисфункції в механізмах зв'язування лептину з відповідними рецепторами на ендотеліоцитах гематоенцефалічного бар'єру та/або транспорту цими клітинами [13]. За іншою гіпотезою, оскільки лептин циркулює у зв'язаному з транспортним протеїном вигляді, зниження чутливості до нього пояснюють змінами рецепторних структур макроглобуліну  $\alpha$ 2-M [14]. Знижена трансдукція сигналу лептину є також потенційною причиною лептинорезистентності. Як і інші рецептори цитокінів, активація рецептора лептину індукує експресію протеїну SOCS-3, який інгібує подальшу трансдукцію сигналу лептину. Надмірна експресія цього протеїну може викликати порушення лептинової сигналізації. Крім того, оскільки лептин активує ряд гіпоталамічних сигнальних каскадів, дисфункція одного з них може призвести до лептинорезистентності [15].

Ще одним важливим адипокіном, який секретують адипоцити у відповідь на стимуляцію інсуліном та який регулює енергетичний гомеостаз, здійснює протизапальний і антиатерогенний ефекти, є адипонектин. Цей адипоцитокін протеїнової природи наявний у клітинах і кровообігу у вигляді димерів, тримерів, гексамерів та повноланцюгових мультимерів (full-length adiponectin multimers, fAd) [11]. Важливу роль у метаболізмі жирової тканини відіграє саме fAd [16]. Олігомери адипонектину діють за допомогою двох підтипів рецепторів (AdipoR1 і AdipoR2), стимуляція яких призводить до зростання вмісту AMP-активованої протеїнкінази (AMP-кінази); вмісту лігандів рецепторів, які активує пероксисомний проліфератор- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ ), та активації сигнального шляху NF- $\kappa$ B [17, 18]. Основними функціями адипонектину в організмі є: збільшення інсулінового сигналу в гепатоцитах і пригнічення надходження вільних жирних кислот у печінку; збільшення поглинання глюкози в печінці й скелетних м'язах та активація окиснення вільних жирних кислот [18]. Також адипонектин інгібує NF- $\kappa$ B-залежну експресію та вивільнення прозапальних цитокінів, у тому числі інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 та TNF- $\alpha$ , вміст яких зростає при ожирінні [17]. Рівень адипонектину при ожирінні знижується на відміну від інших адипокінів, що призводить до надмірного виділення прозапальних цитокінів та прогресування запальної складової ожиріння [19]. Показано, що адипонектин є протективним фактором проти жирової хвороби печінки, а низьку його концентрацію виявлено у пацієнтів із хронічними гепатитами і стеатозом печінки. Відзначено зворотну кількіс-

ну кореляцію між циркулюючим адипонектином і ступенем печінкового стеатозу. Дослідження різних авторів дозволяють зробити висновок, що варіації у поліморфізмі генів адипонектину і мутації в рецепторі AdipoR2 пов'язані зі стеатозом та фіброзом печінки [20, 21].

Жирова тканина також є джерелом синтезу TNF- $\alpha$ . В останні роки в багатьох незалежних дослідженнях чітко встановлено підвищення його рівня при ожирінні й стані інсулінорезистентності. Рівень експресії цього цитокіну характеризується чіткою позитивною кореляцією зі ступенем ожиріння і ступенем гіперінсулінемії, а також негативною кореляцією з активністю ліпопротеїнази у жировій тканині. Вплив TNF- $\alpha$  можуть стимулювати прозапальні цитокіни IL-1 $\beta$  та IL-6 [22]. При ожирінні він відіграє провідну роль у підвищенні експресії інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) і порушенні функції адипоцитів бурого жиру [23]. Механізм впливу TNF- $\alpha$  на інсулінорезистентність полягає в зниженні активності тирозинкінази рецептора інсуліну, посиленні фосфорилування серину в IRS-1, що супроводжується послабленням проведення інсулінового сигналу. Згідно з експериментальними даними, в мишей з аліментарним ожирінням, які не мають функціональних копій гена TNF- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$  -/-*), залишається збереженою висока чутливість до інсуліну на відміну від тварин з *TNF- $\alpha$  +/+* [24]. Ще одним цитокіном, який продукує жирова тканина, є IL-6. Інтерлейкін-6 вважають аутокринним і паракринним регулятором функції адипоцитів, крім цього, він впливає і на інші органи. Як і TNF- $\alpha$ , IL-6 знижує експресію ліпопротеїнової ліпази, що має важливе значення для локальної регуляції надходження вільних жирних кислот у жирову тканину [25].

Наведені дані про роль лептину у адипонектину в розвитку ожиріння і супутніх патологій обґрунтовують визначення їх вмісту в сироватці крові та жировій тканині щурів з вісцеральним ожирінням. Що стосується цитокінового профілю у сироватці крові та цитоморфологічного стану селезінки у щурів з дієтіндукованим стеатогепатозом, то такі дані відсутні.

Мета дослідження – визначити секрецію адипокінів у сироватці крові, жировій тканині та профіль сироваткових цитокінів, оцінити цитоморфологічний стан селезінки у щурів за умов дієтіндукованого ожиріння.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проведено на білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віваріях Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Київського національного університету імені Тараса Шевченка з дотриманням

правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і правил, затверджених на Першому національному конгресі з біоетики України (Київ, 2001). Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 22.06.2020 р.) і Навчально-наукового центру “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019) не виявили морально-етичних порушень при виконанні експериментальних досліджень.

Тварини контрольної групи отримували стандартний корм “Purina rodent chow” (жир – 20,6 %, протеїн – 32,4 %, вуглеводи – 47 %) і воду *ad libitum*.

Абдомінальне ожиріння у тварин дослідної групи моделювали, застосовуючи висококалорійну дієту (ВКД) (дієта С 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ (West, 1992)), що складалася зі стандартного корму “Purina rodent chow” (47 %) та солодкого згущеного молока (44 %), рослинної олії (8 %), рослинного крохмалю (1 %) (жир – 29,6 %, протеїн – 14,8 %, вуглеводи – 55,6 %). У щурів дослідної групи щоденно контролювали споживання корму, раз на тиждень їх зважували. У кожної тварини наявність ожиріння визначали за індексом Лі, що є відношенням кореня кубічного з маси тіла (г) до назоанальної довжини щура (см). Щурів, у яких значення індексу Лі було більшим 0,300, класифікували як тварин з ожирінням, а щурів із значенням індексу Лі, близьким або меншим 0,300 відносили до нормальних тварин [26]. Через 16 тижнів тварин евтаназували шляхом цервікальної дислокації, обраховували індекс маси тіла, відпрепаровували та зважували вісцеральну жирову тканину.

Рівні адипонектину і лептину в сироватці крові та лептину у вісцеральній жировій тканині визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів “BioVendor” (Чеська Республіка). Для визначення у сироватці крові щурів рівнів прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-12 p40, інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) і протизапальних інтерлейкінів (IL-4, IL-10 і трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ )) було застосовано метод імуноферментного аналізу (ELISA) і комерційні набори “GE Healthcare: Amersham” (Велика Британія) [27–31].

При дослідженні цитоморфологічного стану селезінки через 10 тижнів перебування на ВКД визначали фізіологічні параметри селезінки тварин, суспензію спленоцитів [32], органний індекс визначали як частку загальної маси тіла щурів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для визначення виду розподілу даних використовували W-критерій Шапіро – Уїлка. Оскільки розподіл даних був нормальним, вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за t-критерієм Стьюдента. При невідповідності вибірки критеріям нормального розподілу достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними показниками при  $p < 0,05$ . Розрахунки та побудову графіків виконували на комп'ютері з використанням прикладних програм: OriginLab Origin® Pro 9.1 та Statsoft Statistica® 10.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Під час споживання їжі за фізіологічних умов жир зберігається в організмі у вигляді нейтральних тригліцеридів. Під час голодування або при надмірному використанні енергії відбуваються процеси їх мобілізації. Адипоцити продукують численні гормони, які залучені в регуляцію цих процесів. Серед них надзвичайно важливими є адипонектин і лептин. Адипоцити відіграють ключову роль у метаболізмі як джерело енергії, тому зобов'язані гостро реагувати на зміни харчових рівнів. Як результат їх тісно регулюють як гормональні (наприклад, інсулін), так і симпатичні (зокрема, адренергічні) стимули [33].

Особливість використаної ВКД – високий вміст як жирів, так і вуглеводів та знижений рівень протеїнів порівняно зі стандартним кормом. Характерною була відсутність гіперфагії: щури споживали корм на рівні контрольних тварин. У щурів розвивалось лише вісцеральне ожиріння.

Через 16 тижнів від початку експерименту маса тіла у щурів контрольної групи збільшилась на 51,3 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з першим днем дослідження. У тварин, які перебували на ВКД, маса тіла за аналогічний період зросла на 57,0 % ( $p < 0,01$ ). Між масою тіла у щурів, які отримували стандартний корм, та масою тіла у тварин, які перебували на ВКД, статистично достовірної

різниці не відзначено. При цьому щури, які перебували на ВКД, росли повільніше. У тварин маса вісцерального жиру в усі терміни спостереження була статистично достовірно більшою порівняно з відповідним контролем. Через 16 тижнів перебування щурів на ВКД вона на 180,0 % ( $p < 0,001$ ) перевищила контроль. Отже, у тварин, які перебували на ВКД, констатували розвиток вісцерального ожиріння. За даними літератури, на тлі ВКД жири депонуються у вісцеральній жировій тканині [34], а маса тіла збільшується незначно [35].

Через 16 тижнів перебування щурів на ВКД концентрація адипонектину в сироватці крові знизилась на 49,0 % ( $p < 0,001$ ), а вміст лептину в жировій тканині та концентрація лептину в сироватці крові зросли, відповідно, на 32,5 % ( $p < 0,05$ ) і 72,9 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Одержані результати узгоджуються з даними літератури, за якими у щурів з ожирінням, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, концентрація лептину в сироватці крові суттєво зростала [36, 37]. Вважаємо, що це зумовлено не складом корму, а його калорійністю.

Загальноприйнято, що лептин перш за все впливає на нейрони медіобазальної частини гіпоталамуса і регулює споживання їжі [38]. Так, відомо, що в людей з надлишковою масою тіла рівень лептину в крові підвищений і при збільшенні маси тіла на 10 % зростає в 1,5 раза. Після потрапляння у кров він перетинає гематоенцефалічний бар'єр з участю активних транспортних систем, де стимулює специфічний сигнальний каскад. Результатом даного каскаду є пригнічення орексигенного нейропептиду NPY, збагаченого меланіном гормону, орексину та активація проопіомеланокортину, кокаїнового, амфітамінозв'язувального транскрипту (CART) мРНК. Унаслідок цього проопіомеланокортин і його посттрансляційний продукт –  $\alpha$ -меланотропін стимулюють рецептори меланокортину (MC3R, MC4R), пригнічуючи апетит. У результаті ушкодження дугоподібного ядра руйнується каскад дії лептину, погіршується регулювання апетиту, що викликає ненажерливість.

Таблиця 1 – Рівень адипоцитокінів у сироватці крові та жировій тканині щурів через 16 тижнів перебування на висококалорійній дієті ( $M \pm SD$ ,  $n=10$ )

Показник	Контрольна група щурів, які отримували стандартний корм	Група щурів із стеатогепатозом, який викликала висококалорійна дієта
Концентрація адипонектину в сироватці крові, мкг/мл	7,28±2,27	3,71±0,98***
Вміст лептину в жировій тканині, нг/г тканини	23,01±3,31	30,48±6,82*
Концентрація лептину в сироватці крові, нг/мл	3,21±1,70	5,55±0,90**

Примітка. Тут і в таблиці 2: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

Дослідження імунологічних функцій, проведені на дієтіндукованих експериментальних моделях, дозволили виявити зміни в Т-клітинно-імунітеті (табл. 2).

У щурів через 18 тижнів перебування на ВКД вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові збільшився: IL-1 $\beta$  – на 51,1 % (p<0,01), IL-12 p40 – на 59,5 % (p<0,001), IFN- $\gamma$  – на 40,0 % (p<0,05). Це зростання супроводжувалося статистично достовірним зниженням концентрації протизапальних цитокінів у сироватці крові тварин через 18 тижнів перебування на ВКД. Вміст IL-4 зменшився на 30,4 % (p<0,05), IL-10 – на 21,9 % (p<0,05), а TGF- $\beta$  – на 52,6 % (p<0,01). Ці дані вказують на розвиток активної фази запалення та відсутність сигналу термінації цього процесу в піддослідних тварин, що може підтверджувати залучення запального процесу в розвиток системних патологій на фоні ожиріння. Порушення енергетичного метаболізму призводить до пригнічення імунологічних функцій, що може проявлятися цитокіновою дисрегуляцією, зміною функціонування клітинної ланки імунної системи з активацією гуморального компонента, при цьому виникає гіперглобулінемія, що спостерігають у клінічних дослідженнях за розвитку діабету 2 типу та ожиріння [39–41]. Доведено, що хронічне запалення, викликане ожирінням, спричиняє надекспресію фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-18 та інших прозапальних цитокінів, які є відомими інгібіторами адипонектину [42].

З літератури відомо, що високий рівень прозапальних цитокінів може бути чинником апоптозу  $\beta$ -клітин. Високий вміст IL-12 p40, експресію якого активує IFN- $\gamma$ , призводить до інфільтрації

підшлункової залози CD8<sup>+</sup> лімфоцитами і розвитку гострого панкреатиту, що викликає ушкодження та дисфункцію цього органа [43]. Інтерлейкін-1 $\beta$ , зв'язуючись із відповідним рецептором на поверхні цих клітин, здатний активувати NF- $\kappa$ B-опосередковані механізми апоптозу, що спричиняє фрагментацію ДНК і втрату їх функціональної активності [44]. Він також може бути фактором розвитку резистентності до інсуліну периферичних тканин. Показано, що IL-1 $\beta$  активує І $\kappa$ B- $\beta$  кіназу, яка, у свою чергу, здатна фосфорилувати по залишку серину субстрат інсулінового рецептора-1, зменшуючи тим самим передачу інсулінового сигналу в клітини [45]. Інтерлейкін-1 $\beta$  здатний посилювати резистентність до дії інсуліну опосередковано через активацію цим цитокіном печінкового ліпогенезу і збільшення вмісту тригліцеридів та вільних жирних кислот в адипоцитах [46].

Наступну серію досліджень було присвячено вивченню цитоморфологічного стану селезінки через 10 тижнів перебування на ВКД (табл. 3). За результатами нашого дослідження, у щурів через 10 тижнів перебування на ВКД маса селезінки зменшилась на 11,3 % (p<0,05), абсолютна кількість спленоцитів – на 26,7 % (p<0,05) порівняно з інтактними тваринами контрольної групи аналогічного віку (див. табл. 3). Органний індекс селезінки у щурів, які перебували на ВКД, залишався в межах контрольних величин.

Одержані результати свідчать про те, що вигодовування (10 тижнів) щурам кормів із високим вмістом жирів і вуглеводів призводить до зменшення маси селезінки та кількості спленоцитів, що може спричинити дисфункцію імунної системи.

Таблиця 2 – Вміст цитокінів у сироватці крові щурів через 16 тижнів перебування на висококалорійній дієті (M $\pm$ SD, n=10)

Цитокіни, ум. од.	Контрольна група щурів, які отримували стандартний корм	Група щурів із стеатогепатозом, який викликала висококалорійна дієта
Інтерлейкін-1 $\beta$	0,45 $\pm$ 0,04	0,68 $\pm$ 0,05**
Інтерлейкін-4	0,46 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02*
Інтерлейкін-10	0,32 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,03*
Інтерлейкін-12 p40	0,79 $\pm$ 0,06	1,26 $\pm$ 0,08***
Інтерферон- $\gamma$	0,30 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,03*
Трансформуючий фактор росту- $\beta$	0,38 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02*

Таблиця 3 – Цитоморфологічний стан селезінки щурів через 10 тижнів перебування на висококалорійній дієті (M $\pm$ SD n=10)

Показник	Маса щурів, г	Абсолютна маса селезінки, г	Органний індекс
Контрольна група щурів, які отримували стандартний корм	287,0 $\pm$ 10,9	1,278 $\pm$ 0,023	4,45 $\pm$ 0,03
Група щурів із стеатогепатозом, який викликала висококалорійна дієта	253,4 $\pm$ 15,6*	1,134 $\pm$ 0,015*	4,48 $\pm$ 0,04

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з контрольною групою.

ВИСНОВКИ. 1. Перебування щурів на висококалорійній дієті протягом 16 тижнів призводить до диспропорційного накопичення жиру з розвитком вісцерального ожиріння без проявів гіперфагії, яке супроводжується стеатогепатозом.

2. У тварин, які тривало перебувають на висококалорійній дієті, на фоні розвитку вісцерального ожиріння і стеатогепатозу зменшується концентрація адипонектину в сироватці крові

й збільшуються вміст лептину в жировій тканині та його концентрація у сироватці крові.

3. У щурів, які тривало перебувають на висококалорійній дієті, на фоні розвитку вісцерального ожиріння і стеатогепатозу зменшуються маса селезінки та кількість спленоцитів, що спричиняє дисфункцію імунної системи, одним із проявів якої є дисбаланс у вмісті про- і проти-запальних цитокінів у сироватці крові тварин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Harmon D. B. Adipose tissue-derived free fatty acids initiate myeloid cell accumulation in mouse liver in states of lipid oversupply / D. B. Harmon, C. Wu, N. Dedousis, I. J. Sipula, M. Stefanovic-Racic, G. Schoiswohl, C. P. O'Donnell, L. C. Alonso, E. E. Kershaw // *Am. Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – **315**. – P. E758–E770. DOI: 10.1152/ajpendo.00172.2018.

2. Castela I. Intermittent energy restriction ameliorates adipose tissue-associated inflammation in adults with obesity: A randomised controlled trial / I. Castela, C. Rodrigues, S. Ismael, I. Barreiros-Mota, J. Morais, J. R. Araújo, C. Marques // *Clin. Nutr.* – 2022. – **41**, No. 8. – P. 1660–1666.

3. Gabriel F. C. The association of short-chain fatty acids and leptin metabolism: a systematic review / F. C. Gabriel, G. Fantuzzi // *Nutr. Res.* – 2019. – **72**. – P. 18–35. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.006.

4. Tanaka M. Molecular mechanism of obesity-induced “metabolic” tissue remodeling / M. Tanaka, M. Itoh, Y. Ogawa, T. Suganami // *J. Diabetes Investig.* – 2018. – **9**, No. 2. – P. 256–261. DOI: 10.1111/jdi.12769.

5. Zhang F. Leptin: structure, function and biology / F. Zhang, Y. Chen, M. Heiman // *Vitamins & Hormones*. – 2005. – **71**. – P. 345–372.

6. Cottrell E. Leptin receptors. / E. Cottrell, J. Mercer // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2012. – **209**. – P. 3–21.

7. Yang R. Leptin Signaling and Obesity / R. Yang, L. Barouch // *Circulation Research*. – 2007. – **101**. – P. 545–559.

8. Hukshorn C. Leptin and energy expenditure / C. Hukshorn, W. Saris // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2004. – **7**, No. 6. – P. 629–633.

9. Schneeberger M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance / M. Schneeberger, R. Gomis, M. Claret. // *Journal of Endocrinology*. – 2014. – **220**. – P. 25–46.

10. Cone R. Studies on the Physiological Functions of the Melanocortin System / Roger Cone. // *Endocrine Reviews*. – 2006. – **27**, No. 7. – P. 736–749.

11. Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance / A. Yadav, M. Kataria, V. Saini // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – **417**. – P. 80–84.

12. Ahima R. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss / Rexford S Ahima. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – **118**, No. 7. – P. 2380–2383.

13. Banks W. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier / W. Banks, A. Coon, S. Robinson // *Diabetes*. – 2004. – **53**, No. 5. – P. 1253–1260.

14. Kurz S. The anti-tumorigenic activity of A2M-A lesson from the naked mole-rat / S. Kurz, R. Thieme, R. Amberg, M. Groth, H-G. Jahnke, P. Pieroh, L-C. Horn, G. Birkenmeier // *PLoS One*. – 2017. – **12**, No. 12. – P. e0189514. DOI: 10.1371/journal.pone.0189514.

15. Lubis A. The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity / A. Lubis, S. Soegondo, F. Widia // *Acta medica Indonesiana*. – 2008. – **40**, No. 2. – P. 89–95.

16. Goldstein B. Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function / B. Goldstein, R. Scalia // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – **89**, No. 6. – P. 2563–2568.

17. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Reviews*. – 2005. – **26**, No. 3. – P. 439–451.

18. Yoon M. Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMP-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  / M. Yoon, G. Lee, J. Chung. // *Diabetes*. – 2006. – **55**, No. 9. – P. 2562–2570.

19. Litvinova L. Role of adiponectin and pro-inflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome / L. Litvinova, D. Atochin, M. Vasilenko. // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2014. – **6**. – P. 137–146.

20. Breitfeld J. Genetics of adiponectin / J. Breitfeld, M. Stumvoll, P. Kovacs. // *Biochimie*. – 2012. – **94**. – P. 2157–2163.

21. Tokushige K. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease / K. Tokushige, E. Hashimoto, H. Noto, S. Yatsui, M. Tani, N. Torii, K. Shiratori. // *J. Gastroenterol.* – 2009. – **44**. – P. 976–982. DOI: 10.1007/s00535-009-0085-z.

22. Rotter V. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and

Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects / V. Rotter, I. Nagev, U. Smith // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – **278**. – P. 45777–45784.

23. Swiatkowska M. Induction of PAI-1 expression by tumor necrosis factor alpha in endothelial cells is mediated by its responsive element located in the 4G/5G site / M. Swiatkowska, J. Szemraj, C. Cierniewski // *FEBS Journal*. – 2005. – **272**, No. 22. – P. 5821–5831.

24. Nieto-Vazquez I. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, D. K. Krämer, R. Vila-Bedmar, L. Garcia-Guerra, M. Lorenzo // *The Journal of Metabolic Diseases*. – 2008. – **114**, No. 3. – P. 183–194. DOI: 10.1080/13813450802181047.

25. Radvanyi A. Interleukin-6: An Under-Appreciated Inducer of Thermogenic Adipocyte Differentiation / A. Radvanyi, T. Röszer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – **25**, No. 5. – P. 2810. DOI: 10.3390/ijms25052810.

26. Bernardis L. L. Correlation between “Li index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions / L. L. Bernardis, B. D. Paterson // *J. Endocrinol.* – 1968. – **40**. – P. 527–528.

27. Amersham Interleukin-1 $\beta$  [(r)IL-1 $\beta$ ], Rat Biotrak ELISA System // Product booklet. – 2009. – GE Healthcare. – RPN2743 – 28 p.

28. Amersham Interferon Gamma [(r)IFN $\gamma$ ], Rat Biotrak ELISA System // Product booklet. – 2009. – GE Healthcare. – RPN2741 – 28 p.

29. Amersham Interleukin-12 [(r)IL-12], Rat Biotrak ELISA System // Product booklet. – 2009. – GE Healthcare. – RPN2744 – 28 p.

30. Amersham Interleukin-10 [(r)IL-10], Rat Biotrak ELISA System // Product booklet. – 2009. – GE Healthcare. – RPN2746 – 28 p.

31. Amersham Interleukin-4 [(r)IL-4], Rat Biotrak ELISA System // Product booklet. – 2009. – GE Healthcare. – RPN2747 – 28 p.

32. Boyum A. Separation of lymphocytes, lymphocyte subgroups and monocytes: a review / A. Boyum // *Lymphology*. – 1977. – **10**. – P. 71–76.

33. Sethi J. K. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation / J. K. Sethi, A. J. Vidal-Puig // *Journal of Lipid Research*. – 2007. – **48**, No. 6. – P. 1253–1262.

34. Kondro M. Serum Serotonin And Other Biochemical Parameters In Conditions Of High Calorie Diet In Rats / M. Kondro, N. Kobylak, T. Falalyeyeva, O. Virchenko, V. Konopelyuk, T. Halenova, O. Savchuk // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – **6**, No. 1. – P. 127–135.

35. Kakimoto P. A. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance / P. A. Kakimoto, A. J. Kowaltowski // *Redox Biology*. – 2016. – **8**. – P. 216–225.

36. Park H.-J. Anti-obesity Effects of Ginsenosides in High-Fat Diet-Fed Rats / H.-J. Park, J. H. Kim, I. Shim // *Chinese Journal of Integrative Medicine*. – 2019. – **25**, No. 2. – P. 895–901.

37. Park S. Effects of Cabbage-Apple Juice Fermented by *Lactobacillus plantarum* EM on Lipid Profile Improvement and Obesity Amelioration in Rats / S. Park, H. K. Son, H. C. Chang, J. J. Lee // *Nutrients*. – 2020. – **12**, No. 4. – P. E1135. DOI: 10.3390/nu12041135.

38. Kwon O. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons / O. Kwon, K. W. Kim, M. S. Kim // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. – **73**, No. 7. – P. 1457–77. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1.

39. Procaccini C. Leptin signaling: A key pathway in immune responses / C. Procaccini, E. V. Lourenco, G. Matarese, A. La Cava // *Curr. Signal Transduct. Ther.* – 2009. – **4**, No. 1. – P. 22–30. DOI: 10.2174/157436209787048711.

40. Procaccini C. Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system / C. Procaccini, C. La Rocca, F. Carbone, V. De Rosa, M. Galgani, G. Matarese // *Dev. Comp. Immunol.* – 2017. – **66**. – P. 120–129. DOI: 10.1016/j.dci.2016.06.006.

41. Del Campo J. A. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies / J. A. Del Campo, P. Gallego, L. Grande // *World J. Hepatol.* – 2018. – **10**, No. 1. – P. 1–7. DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1.

42. Parida S. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease / S. Parida, S. Siddharth, D. Sharma // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – **20**, No. 10. – P. 2519. DOI: 10.3390/jms20102519.

43. Sennello J. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice / J. Sennello, R. Fayad, M. Pini // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – No. 105. – P. 8085–8090.

44. Maedler K. Glucose-induced  $\beta$  cell production of IL-1 $\beta$  contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets / K. Maedler // *J. Clin. Invest.* – 2002. – **110**. – P. 851–860.

45. Hirosumi J. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang // *Nature*. – 2002. – **420**, No. 6913. – P. 333–336.

46. Negrin K. IL-1 Signaling in Obesity-Induced Hepatic Lipogenesis and Steatosis / K. Negrin, R. Flach, M. DiStefano // *PLoS One*. – 2014. – **9**. – P. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0107265.

## REFERENCES

1. Harmon, D.B., Wu, C., Dedousis, N., Sipula, I.J., Stefanovic-Racic, M., Schoiswohl, G., O'Donnell, C.P., Alonso, L.C., Kershaw, E.E., Kelley, E.E., O'Doherty, R.M. (2018). Adipose tissue-derived free fatty acids initiate myeloid cell accumulation in mouse liver in states of lipid oversupply. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 315, E758–E770. DOI: 10.1152/ajpendo.00172.2018

2. Castela, I., Rodrigues, C., Ismael, S., Barreiros-Mota, I., Morais, J., Araújo, J.R., Marques, C. (2022). Intermittent energy restriction ameliorates adipose tissue-associated inflammation in adults with obesity: A randomised controlled trial. *Clin. Nutr.*, 41(8), 1660-1666.

3. Gabriel, F.C., Fantuzzi, G. (2019). The association of short-chain fatty acids and leptin metabolism: a sys-

- tematic review. *Nutr. Research*, 72, 18-35. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.006.
4. Tanaka, M., Itoh, M., Ogawa, Y., Suganami, T. (2018). Molecular mechanism of obesity-induced “metabolic” tissue remodeling. *J. Diabetes Investig.*, 9(2), 256-261. DOI: 10.1111/jdi.12769.
  5. Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamins & Hormones*. 71, 345-372.
  6. Cottrell, E., Mercer, J. (2012). Leptin receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 3-21.
  7. Yang, R., Barouch, L. (2007). Leptin Signaling and Obesity. *Circulation Research*, 101, 545-559.
  8. Hukshorn, C., Saris, W. (2004). Leptin and energy expenditure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 7(6), 629-633.
  9. Schneeberger, M., Gomis, R., Claret, M. (2014). Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *Journal of Endocrinology*, 220, 25-46.
  10. Cone, R. (2006). Studies on the Physiological Functions of the Melanocortin System. *Endocrine Reviews*, 27(7), 736-749.
  11. Yadav, A., Kataria, M., Saini, V. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta*, 417, 80-84.
  12. Ahima, R.S. (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *Journal of Clinical Investigation*, 118(7), 2380-2383.
  13. Banks, W., Coon, A., Robinson, S. (2004). Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*, 53(5), 1253-1260.
  14. Kurz, S., Thieme, R., Amberg, R., Groth, M., Jahnke, H-G., Pieroh, P., Horn, L-C., Birkenmeier, G. (2017). The anti-tumorigenic activity of A2M-A lesson from the naked mole-rat. *PLoS One*, 12(12), e0189514. DOI: 101371/journal.pone.0189514.
  15. Lubis, A., Soegondo, S., Widia, F. (2008) The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. *Acta medica Indonesiana*, 40(2), 89-95.
  16. Goldstein, B., Scalia, R. (2004). Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2563–2568.
  17. Kadowaki, T., Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439-451.
  18. Yoon, M., Lee, G., Chung, J. (2006). Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMP-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ . *Diabetes*, 55(9), 2562-2570.
  19. Litvinova, L., Atochin, D., Vasilenko, M. (2014). Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6, 137-146.
  20. Breitfeld, J., Stumvoll, M., Kovacs, P. (2012). Genetics of adiponectin. *Biochimie*, 94, 2157-2163.
  21. Tokushige, K., Hashimoto, E., Noto, H., Yatsuji, S., Taniai, M., Torii, N., Shiratori, K. (2009). Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol*, 44, 976-982. DOI: 10.1007/s00535-009-0085-z.
  22. Rotter, V., Nagaev, I., Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 45777-45784.
  23. Swiatkowska, M., Szemraj, J., Cierniewski, C. (2005). Induction of PAI-1 expression by tumor necrosis factor alpha in endothelial cells is mediated by its responsive element located in the 4G/5G site. *FEBS Journal*, 272(22), 5821–5831.
  24. Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, D.K., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L., Lorenzo, M. (2008). Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *The Journal of Metabolic Diseases*, 114(3), 183–194. DOI: 10.1080/13813450802181047
  25. Radvanyi, A., Röszer, T. (2024). Interleukin-6: An Under-Appreciated Inducer of Thermogenic Adipocyte Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(5), 2810 DOI: 10.3390/ijms25052810
  26. Bernardis, L.L., Patterson, B.D. (1968) Correlation between “Li index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J. Endocrinol.*, 40, 527-528.
  27. Amersham Interleukin-1 $\beta$  [(r)IL-1 $\beta$ ]. (2009). Rat Biotrak ELISA System. Product booklet. GE Healthcare. RPN2743, 28.
  28. Amersham Interferon Gamma [(r)IFN $\gamma$ ]. (2009). Rat Biotrak ELISA System. Product booklet. GE Healthcare. RPN2741, 28.
  29. Amersham Interleukin-12 [(r)IL-12]. (2009). Rat Biotrak ELISA System. Product booklet. GE Healthcare. RPN2744, 28.
  30. Amersham Interleukin-10 [(r)IL-10]. (2009). Rat Biotrak ELISA System. Product booklet. GE Healthcare. RPN2746, 28.
  31. Amersham Interleukin-4 [(r)IL-4]. (2009). Rat Biotrak ELISA System. Product booklet. GE Healthcare. RPN2747, 28.
  32. Boyum, A. (1977). Separation of lymphocytes, lymphocyte subgroups and monocytes: a review. *Lymphology*, 10, 71-76.
  33. Sethi, J.K., Vidal-Puig, A.J. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research*, 48(6), 1253-1262.
  34. Kondro, M., Kobylak, N., Falalyeyeva, T., Virchenko, O., Konopelyuk, V., Halenova, T., Savchuk, O. (2015). Serum Serotonin And Other Biochemical Parameters In Conditions Of High Calorie Diet In Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(1), 127–135
  35. Kakimoto, P.A., Kowaltowski, A.J. (2016). Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance. *Redox Biology*, 8, 216-225.
  36. Park, H-J., Kim, J.H., Shim, I. (2019). Anti-obesity Effects of Ginsenosides in High-Fat Diet-Fed Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 25(2), 895-901.
  37. Park, S., Son, H.K., Chang, H.C., Lee, J.J. (2020). Effects of Cabbage-Apple Juice Fermented by Lactobacillus plantarum EM on Lipid Profile Improvement and Obesity Amelioration in Rats. *Nutrients*, 12(4), pii: E1135. DOI: 10.3390/nu12041135.
  38. Kwon, O., Kim, K.W., Kim, M.S. (2016). Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol*



*Life Sci.*, 73(7), 1457-77. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1.

39. Procaccini, C., Lourenco, E.V., Matarese, G., La Cava, A. (2009). Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 4(1), 22-30. DOI: 10.2174/157436209787048711.

40. Procaccini, C., La Rocca, C., Carbone, F., De Rosa, V., Galgani, M., Matarese, G. (2017). Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Dev Comp Immunol.* 66, 120-129. DOI: 10.1016/j.dci.2016.06.006.

41. Del Campo, J.A., Gallego, P., Grande, L. (2018). Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. *World J. Hepatol.*, 10(1), 1-7. DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1.

42. Parida, S., Siddharth, S., Sharma, D. (2019). Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in

health and disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(10), 2519. DOI: 10.3390/jms20102519.

43. Sennello, J., Fayad, R., Pini, M. (2008). Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 8085-8090.

44. Maedler, K. (2002). Glucose-induced  $\beta$  cell production of IL-1 $\beta$  contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J.Clin.Invest.*, 110, 851-860.

45. Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913), 333-336.

46. Negrin, K., Flach, R., DiStefano, M. (2014). IL-1 Signaling in Obesity-Induced Hepatic Lipogenesis and Steatosis. *PLoS One*, 9, 1 DOI: 10.1371/journal.pone.0107265.

Отримано 17.07.2024

Адреса для листування: М. М. Кондро, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: marianakondro@gmail.com.

M. M. Kondro<sup>1</sup>, B. M. Verveha<sup>1</sup>, T. V. Beregova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

<sup>2</sup>EDUCATIONAL AND SCIENTIFIC CENTRE "INSTITUTE OF BIOLOGY AND MEDICINE" AT TARAS SHEVCHENKO NATIONAL UNIVERSITY OF KYIV

## IMBALANCE OF ADIPOCYTOKINE LEVELS AND INDICATORS OF CELLULAR IMMUNITY IN RATS WITH DIET-INDUCED VISCERAL OBESITY

### Summary

**Introduction.** The progressive increase in the number of obese patients has actualized the study of adipose tissue dysfunction, which is considered not only as a passive reservoir for storing excess energy substrate, but as a metabolically active endocrine organ that secretes hormones and cytokines. Cytokines and adipokines of adipose tissue are involved in the regulation of many vital processes, the imbalance of which leads to the development of insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular pathology.

**The aim of the study** – to determine the secretion of adipokines in blood serum, adipose tissue and the profile of serum cytokines, to evaluate the cytomorphological state of the spleen in rats under conditions of diet-induced obesity.

**Research Methods.** The experiments were carried out on white non-linear male rats, the direction included the study of the mechanisms of development of steatohepatosis in rats for 16 weeks, which were on a high-calorie diet (diet C 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ), which is the closest to the possible nature of the diet of overweight individuals.

**Results and Discussion.** It was established that visceral obesity without hyperphagia accompanied by steatohepatosis was registered in rats that were on a high-calorie diet with a high content of fats, carbohydrates and reduced protein for 16 weeks. In rats with diet-induced obesity, a decrease in the concentration of adiponectin and an increase in the content of leptin in blood serum were found. An increase in the content of leptin in adipose tissue was established. In rats that were on a high-calorie diet for a long time against the background of the development of visceral obesity and steatohepatosis, the mass of the spleen and the number of splenocytes decreased, which caused dysfunction of the immune system, one of the manifestations of which was an imbalance in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum.

**Conclusions.** Long-term exposure of rats to a high-calorie diet leads to the development of visceral obesity, characterized by hypo adiponectinemia ( $p < 0.001$ ) and hyperleptinemia ( $p < 0.01$ ), increased leptin content in adipose tissue ( $p < 0.05$ ). An imbalance in the production of adipokines is accompanied by an increase in the content of IL-1 $\beta$  ( $p < 0.01$ ), IL-12 p40 ( $p < 0.001$ ), INF- $\gamma$  ( $p < 0.05$ ) and a decrease in the content of IL-4 ( $p < 0.05$ ), IL-10 ( $p < 0.05$ ), TGF ( $p < 0.01$ ).

KEY WORDS: obesity; adiponectin; leptin; cytokines.