

УДК 612.111.33:591.11:599.323.45
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12>

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на клетки крови крыс

Бирулина Ю.Г.¹, Иванов В.В.¹, Буйко Е.Е.^{1,2}, Трубачева О.А.^{1,3}, Петрова И.В.¹,
Гречишникова А.Ю.¹, Носарев А.В.¹, Гусакова С.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить воздействие высокожировой и высокоуглеводной диеты на эритроциты и тромбоциты крови крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 23 самцах крыс линии Вистар, которые были разделены на контрольную и опытную группу. Крысы контрольной группы находились на стандартной диете. Крысы опытной группы в течение 12 нед получали высокожировую и высокоуглеводную диету. Животным измеряли массу тела, артериальное давление (АД), выполняли глюкозотолерантный тест, определяли гематологические показатели и параметры липидного обмена. Потенциометрическим методом изучали проводимость K_{Ca} -каналов мембраны эритроцитов, турбидиметрическим – агрегационную способность тромбоцитов.

Результаты. Содержание животных на высокожировой и высокоуглеводной диете приводило к ожирению, повышению АД, гипергликемии, снижению толерантности к глюкозе, дислипидемии с выраженной триглицеридемией. У животных опытной группы происходило увеличение количества лейкоцитов, главным образом, за счет гранулоцитов, повышение числа тромбоцитов и их коллаген-индуцированной агрегации. Количественные показатели клеток красной крови крыс опытной группы не отличались от контрольной группы. В ответ на стимуляцию K_{Ca} -каналов мембраны эритроцитов животных экспериментальной группы с помощью Ca^{2+} -ионофора A23187 или редокс-системы наблюдались разнонаправленные изменения мембранного потенциала.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что высокожировая и высокоуглеводная диета приводит к метаболическим и гемореологическим нарушениям, характерным для метаболического синдрома.

Ключевые слова: высокожировая и высокоуглеводная диета, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, клетки крови, K_{Ca} -каналы, агрегация.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-143.2020.4).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (заключение № 8201 от 27.03.2020).

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, e-mail: birulina20@yandex.ru

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Трубачева О.А., Петрова И.В., Гречишников А.Ю., Носарев А.В., Гусакова С.В. Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на клетки крови крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12>.

Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on blood cells of rats

Birulina J.G.¹, Ivanov V.V.¹, Buyko E.E.^{1,2}, Trubacheva O.A.^{1,3}, Petrova I.V.¹, Grechishnikova A.Yu.¹, Nosarev A.V.¹, Gusakova S.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)

30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences (RAS)

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on erythrocytes and platelets of rats.

Materials and methods. Male Wistar rats ($n = 23$) were used for the study. The rats were divided into a control group and an *experimental* group. The rats from the control group were fed with standard rat chow. The rats from the experimental group had received a high-fat and high-carbohydrate diet for 12 weeks. In the rats, body weight and blood pressure (BP) were measured, an oral glucose tolerance test was carried out, and hematological and lipid metabolism parameters were analyzed. The conductance of erythrocyte K_{Ca} -channels was measured by the potentiometric method, and platelet aggregation was determined by the turbidimetric method.

Results. Feeding the rats with a high-fat, high-carbohydrate diet for 12 weeks resulted in obesity, BP elevation, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, and dyslipidemia with pronounced triglyceridemia. In the experimental group, a rise in the number of leukocytes, mainly due to granulocytes, and an increase in the number of platelets and their collagen-induced aggregation were observed. The red blood cell count in the rats of the experimental group did not significantly differ from that of the control group. In the experimental group, multidirectional changes in the membrane potential were observed in response to the stimulation of the K_{Ca} -channels in the erythrocyte membrane with the Ca^{2+} ionophore A23187 or artificial redox systems.

Conclusion. The obtained data indicate that a high-fat, high-carbohydrate diet leads to metabolic and hemorheological disorders that are typical of metabolic syndrome.

Key words: high-fat, high-carbohydrate diet, metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, blood cells, K_{Ca} -channels, aggregation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Council for Grants of the President of the Russian Federation (MK-143.2020.4).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU (Protocol No. 8201 of 27.03.2020).

For citation: Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Trubacheva O.A., Petrova I.V., Grechishnikova A.Yu., Nosarev A.V., Gusakova S.V. Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on blood cells of rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-6-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и представляет собой сочетание мета-

болических, гормональных и гемодинамических нарушений, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Наиболее значимыми факторами развития МС считаются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность [3, 4].

В последние годы значительно увеличилось число лиц с ожирением, что и определило возросшую распространенность МС [5, 6].

В настоящее время документально подтверждено, что при МС развиваются различные патологические процессы со стороны системы крови, занимающие важное место в патогенезе многих осложнений кардиоваскулярных заболеваний [7, 8]. В возникновение последних определен вклад вносят структурно-функциональные нарушения эритроцитов и тромбоцитов. Дезорганизация и модуляция физико-химических свойств эритроцитарной мембраны при метаболических расстройствах ведут к дисрегуляции ее катион-транспортной функции, в которой важная роль принадлежит Ca^{2+} -зависимым калиевым каналам – Gardos-каналам (K_{Ca} -каналам), активность которых обуславливает эритроцитоз красных клеток крови [9], а также их деформируемость [10]. В свою очередь, дислипидемия и системный окислительный стресс при МС [11] вызывают увеличение агрегационной способности тромбоцитов и повышение риска тромбозов [12].

Необходимость выяснения фундаментальных основ гемореологических нарушений и их роли в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии при МС требует наличия адекватной экспериментальной модели МС. Одним из распространенных способов моделирования МС у животных является применение специальной диеты. В этом отношении наиболее эффективной оказалась диета с повышенным содержанием жиров и углеводов, при которой у животных воспроизводятся типичные характеристики МС [13, 14].

В связи с этим целью работы явилось изучение влияния экспериментального МС, индуцированного высокожировой и высокоуглеводной диетой, на эритроциты и тромбоциты крови крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель МС была создана на самцах крыс линии Вистар (23 крысы, средняя масса $226,5 \pm 20,9$ г, возраст 6 нед). Исследования выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Крысы случайным образом были разделены на контрольную и экспериментальную группу (по 11 и 12 животных соответственно). Крысы контрольной группы находились на стандартной диете (корм «Дельта Фидс», Биопро, Россия, общая калорийность 3 000 ккал/кг). Крысы экспериментальной группы в течение 12 нед получали рацион, содержащий стандартный корм (66%) с добавлением животного жира (17%), фрук-

тозы (17%), холестерина (0,25%), с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг).

В начале и в конце исследования у животных измеряли массу тела и артериальное давление (АД) (Систола, Нейроботикс, Россия). На 12-й нед эксперимента проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ) [15], для чего крысам натощак (лишение корма на 12 ч) внутрижелудочно вводили раствор глюкозы в дозе 2 г/кг (D-глюкоза, Sigma-Aldrich, США). В крови, полученной из хвостовой вены крыс, спектрофотометрически определяли концентрацию глюкозы через 0, 15, 30, 60, 90 и 120 мин с помощью ферментативного набора (Chronolab, Испания).

Животных подвергали эвтаназии методом CO_2 -асфиксии через 12 нед после начала эксперимента. Кровь из сердца отбирали в вакуумные пробирки Vacutainer с антикоагулянтами: K_2 ЭДТА (для оценки гематологических и биохимических параметров) или цитрат натрия (для изучения агрегации тромбоцитов). Выделяли печень и висцеральную жировую ткань, взвешивали на аналитических весах и рассчитывали их удельную массу. Гематологические показатели оценивали при помощи автоматического анализатора (BC-2800 Vet, Mindray, Китай). Плазму крови получали путем центрифугирования цельной крови (4 °C, 8 000 g, 6 мин). Показатели липидного спектра в плазме крови животных определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (Architect c4000, Abbot, США).

Для исследования активности K_{Ca} -каналов осадок эритроцитов, полученный после центрифугирования, суспендировали в среде инкубации, содержащей 150 mM NaCl, 10 mM глюкозы, 1 mM KCl, 1 mM MgCl_2 . Определяли амплитуду гиперполяризационного ответа (ГО) красных клеток в ответ на добавление 0,5 мкМ Ca^{2+} -ионофора A23187 или системы аскорбат (10 mM) – феназинметосульфат (ФМС, 0,1 mM). Агрегационную способность тромбоцитов крыс исследовали на лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия) турбидиметрическим методом. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали коллаген (2 мкг/мл). Определяли степень и скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов.

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 23. Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), не подчиняющиеся – медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Анализ различий между выборками выполняли при помощи t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна – Уитни, ста-

тистически значимым считали результат при $p < 0,05$. Взаимосвязь между признаками оценивали при помощи коэффициента парной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Потребление высокожирового и высокоуглеводного рациона в течение 12 нед вызывало повышение АД, увеличение удельной массы жировой ткани и печени исследуемых животных (табл. 1). Показано, что у крыс экспериментальной группы в 2,5 раза увеличилась удельная масса абдоминального жира, включающего мезентериальную, эпидидимальную и забрюшинную жировую клетчатку.

Крысы опытной группы демонстрировали увеличение содержания триацилглицеридов (ТАГ) плазмы крови в 2,5 раза по сравнению с контрольной. Уровень общего холестерина (ХС) в крови животных на фоне диеты с высоким содержанием жиров и углеводов повышался в 1,5 раза. Подобное увеличение уровня общего ХС обусловлено, в большей мере, повышением содержания ХС в атерогенных липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП), при этом уровень ХС в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛПВП) не изменялся. Обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией ТАГ и увеличением удельной массы жировой ткани ($r = 0,689$, $p = 0,001$), массы печени ($r = 0,434$, $p = 0,03$), также содержанием общего ХС и удельной массой печени ($r = 0,418$, $p = 0,04$). Также у животных, содержащихся на специализированной диете, отмечался повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак (см. табл. 1). Установлена положительная корреляция между концентрацией глюкозы в крови и удельной массой жировой ткани ($r = 0,823$, $p = 0,001$).

Таблица 1

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на физиологические и биохимические параметры крыс, $M \pm SD$		
Показатель	Группа	
	Контроль, $n = 11$	Метаболический синдром, $n = 12$
Масса тела, г	$376,6 \pm 28,9$	$388,2 \pm 30,7$ ($p = 0,241$)
САД, мм рт. ст.	$123,2 \pm 8,8$	$139,2 \pm 9,1$ ($p = 0,01$)
ДАД, мм рт. ст.	$86,5 \pm 9,3$	$101,4 \pm 12,2$ ($p = 0,028$)
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,0 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,5$ ($p = 0,001$)
Общий ХС, ммоль/л	$1,7 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$ ($p = 0,009$)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$ ($p = 0,09$)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$0,7 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$ ($p = 0,03$)
ТАГ, ммоль/л	$0,9 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,8$ ($p = 0,001$)
Удельная масса жировой ткани, г	$1,1 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$ ($p = 0,001$)
Удельная масса печени, г	$3,2 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$ ($p = 0,001$)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем.

В результате проведения ГТТ установлено, что через 30 мин после глюкозной нагрузки у крыс экспериментальной группы уровень глюкозы в крови превышал аналогичный показатель в контрольной группе на 23,3% ($p = 0,005$). Через 60 и 120 мин – на 30,9% ($p = 0,001$) и 28,6% ($p = 0,003$) соответственно (рис. 1, а). Площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (AUC_{0-120}) в экспериментальной группе животных составила $818,2 \pm 61,4$ ммоль/л \times 120 мин, что превосходило значение в контрольной группе ($622,1 \pm 36,8$ ммоль/л \times 120 мин, $p = 0,001$), (рис. 1, б).

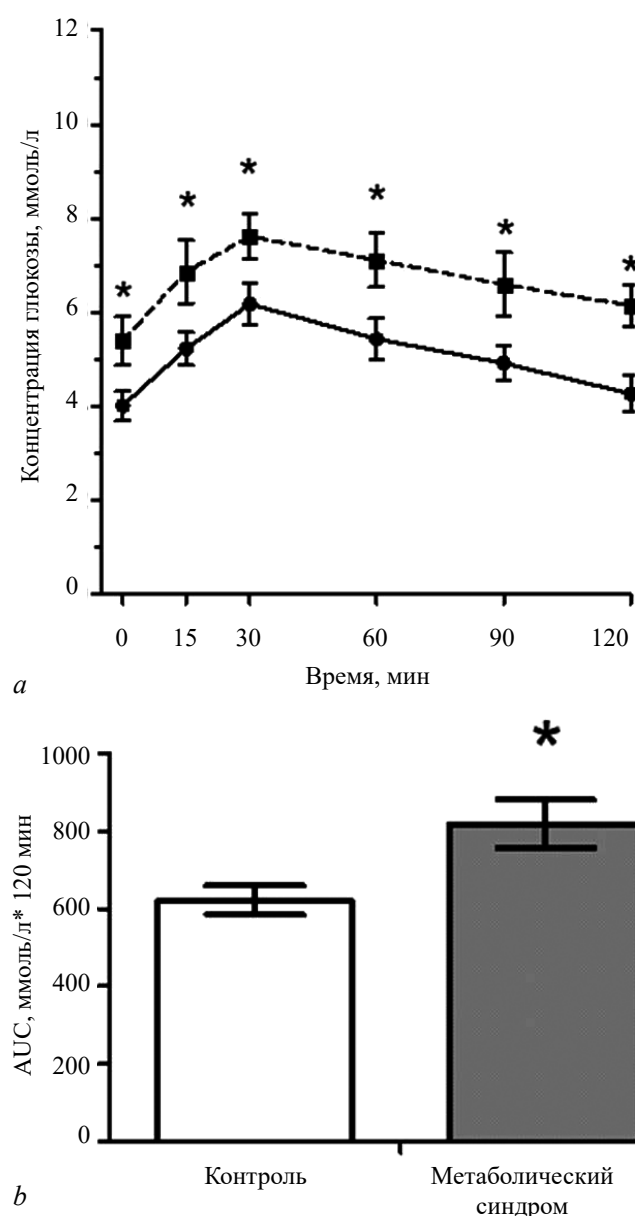


Рис. 1. Изменение концентрации глюкозы в крови крыс (а) и площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (б) в глюкозотолерантном тесте: сплошная линия – контрольная группа, пунктирная – экспериментальная группа.

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Результаты оценки гематологических показателей свидетельствуют о том, что у животных, получавших высокожировую и высокоуглеводную диету, происходило увеличение количества клеток белой крови в 1,5 раза, преимущественно за счет гранулоцитов, по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Установлена прямая взаимосвязь между содержанием лейкоцитов ($r = 0,589$, $p = 0,015$) и удельной массой висцерального жира исследуемых крыс. Статистически значимых изменений параметров клеток красной крови у животных экспериментальной группы не обнаружено. Однако у последних содержание тромбоцитов в крови в 1,4 раза превышало аналогичный показатель крыс, находившихся на стандартной диете (см. табл. 2).

У крыс, получавших высокожировой и высокоуглеводной рацион, амплитуда гиперполяризационного ответа (ГО) эритроцитов, стимулированного Ca^{2+} -ионофором А23187, снижалась по сравнению с данными животных контрольной группы (табл. 3). Напротив, амплитуда ГО, полученного при добавлении к суспензии эритроцитов искусственной элек-

тронно-донорной системы аскорбат-ФМС, напротив, повышалась у крыс экспериментальной группы. У животных опытной группы отмечалось увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном (см. табл. 3).

Таблица 2

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на гематологические показатели, $M \pm SD$		
Показатель	Группа	
	Контроль, $n = 11$	Метаболический синдром, $n = 12$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$14,1 \pm 3,0$	$20,7 \pm 5,5$ ($p = 0,022$)
Лимфоциты, %	$69,7 \pm 6,4$	$63,4 \pm 8,9$ ($p = 0,048$)
Моноциты, %	$3,7 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,7$ ($p = 0,078$)
Гранулоциты, %	$26,6 \pm 5,8$	$35,9 \pm 7,6$ ($p = 0,001$)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$9,4 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,8$ ($p = 0,28$)
Гемоглобин, г/л	$208 \pm 10,9$	$198 \pm 11,5$ ($p = 0,088$)
Гематокрит, %	$47,1 \pm 2,4$	$45,6 \pm 6,8$ ($p = 0,072$)
Средний объем эритроцита, фл	$50,3 \pm 1,8$	$49,3 \pm 1,1$ ($p = 0,118$)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$1010,8 \pm 70,5$	$1450,5 \pm 84,6$ ($p = 0,02$)

Таблица 3

Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на гиперполяризационный ответ эритроцитов и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов крыс, $Me (Q_1; Q_3)$				
Группа	A23187-индуцированный ГО, мВ	Редокс-индуцированный ГО, мВ	Степень агрегации, отн. ед.	Скорость агрегации, отн. ед./мин
Контроль, $n = 11$	$-38,4 (-40,2; -35,3)$	$-40,2 (-45,6; -35,5)$	$1,6 (1,4; 1,8)$	$1,9 (1,7; 2,6)$
Метаболический синдром, $n = 12$	$-30,1 (-34,6; -27,6)$ $p = 0,022$	$-49,1 (-51,3; -44,3)$ $p = 0,015$	$2,9 (2,4; 4,2)$ $p = 0,008$	$(2,7; 5,2)$ $p = 0,011$

ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования механизмов развития и прогрессирования метаболических и гемореологических нарушений при МС используют экспериментальные модели на животных [16–18]. Они направлены на воспроизведение характерных признаков МС, таких как избыточный вес, ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия [1, 3]. Одним из возможных способов индукции МС у животных является применение высокожировой и высокоуглеводной диеты.

В нашем исследовании установлено, что кормление крыс в течение 12 нед рационом, содержащим животный жир, фруктозу с добавлением холестерина, приводило к ожирению, повышению АД, гипергликемии, снижению толерантности к глюкозе, дислипидемии с выраженной триглицеридемией. В то же время наличие прямой корреляционной зависимости

между значительным увеличением удельной массы печени, общего ХС и ТАГ может свидетельствовать о возникновении метаболических нарушений и в печени экспериментальных животных. Полученные результаты согласуются с литературными данными по диет-индуцированным моделям МС [14, 18] и свидетельствуют о том, что выбранная диета эффективно воспроизводит клинические признаки МС.

Экспериментальные и клинические исследования, выполненные в последние годы, позволяют утверждать, что патогенетические механизмы МС неразрывно связаны с функционированием системы крови. Так, было показано, что при МС наблюдается повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов, изменение количества клеток красной [7, 17] и белой крови [19], увеличение содержания и функциональной активности тромбоцитов [20]. В данной работе продемонстрировано, что у животных экспериментальной группы увеличено количество лейкоцитов, главным образом, за счет гранулоцитов. Также установлена

корреляция между содержанием клеток белой крови и удельной массой висцерального жира. Известно, что ожирение, как один из важных компонентов МС, сопровождается хроническим воспалительным процессом, протекающим в жировой ткани, при котором происходит ее инфильтрация лейкоцитами и выработка провоспалительных цитокинов [15, 19].

Содержание животных на высокожировой и высокоуглеводной диете приводило к увеличению содержания в крови тромбоцитов и усилению их коллаген-индуцированной агрегации. Согласно существующим данным, повышение чувствительности тромбоцитов к коллагену у экспериментальных крыс может быть вызвано увеличением гликопротеина VI (GPVI) на поверхности клеток [20, 21], а также изменением соотношения липидов мембран тромбоцитов вследствие дислипидемии [12]. Это неизбежно сопровождается активацией фосфолипаз C и A₂, протеинкиназы C с последующим фосфорилированием белков сократительной системы тромбоцитов. Показано, что протромботические состояния, связанные с метаболическими нарушениями, увеличивают свертываемость крови, снижают фибринолиз, эндотелиальную тромборезистентность и вызывают гиперактивность тромбоцитов [22].

Количественные показатели клеток красной крови животных экспериментальной группы не отличались от контрольных. Однако в ответ на стимуляцию K_{Ca}-каналов мембраны эритроцитов с помощью Ca²⁺-ионофора A23187 или искусственной электронно-донорной системы аскорбат-ФМС наблюдались разнонаправленные изменения амплитуды ГО. Обнаруженный эффект можно объяснить увеличенным содержанием ионов кальция в эритроцитах крыс с МС [9]. Так, одинаковая добавка Ca²⁺ к суспензии нормальных эритроцитов и с повышенным содержанием ионов кальция вызовет снижение амплитуды ГО во втором случае. Отмеченное изменение амплитуды ГО, вызванного кальциевым ионофором и системой аскорбат-ФМС, может быть обусловлено разными механизмами открывания K_{Ca}-каналов [23].

В свою очередь, увеличение амплитуды аскорбат-ФМС-индуцированного ГО мембраны эритроцитов, наблюдаемое у животных экспериментальной группы, свидетельствует о повышенной проводимости K_{Ca}-каналов эритроцитарной мембраны. В то же время существенное влияние на активность Gardos-каналов оказывает структурная перестройка липидного состава мембраны, обусловленная повышенным включением холестерина и экстернализацией фосфатидилсерина, что приводит к увеличению микровязкости липидного бислоя [10] и снижению деформируемости клеток в сосудистом русле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе установлено, что предложенная высокожировая и высокоуглеводная диета эффективно воспроизводит типичные признаки МС. Анализ гематологических показателей выявил существенные изменения со стороны клеток белой крови и тромбоцитов у животных с МС. Мембрана эритроцитов крыс, находившихся на специальной диете, характеризовалась повышенной проницаемостью для ионов калия, а тромбоциты – высокой чувствительностью к коллагену. Полученные результаты имеют ценность с позиции изучения причин развития и прогрессирования ассоциированных с МС сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.* 2009; 24 (5): 560–577. DOI: 10.1177/0884533609342436.
2. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20 (2): 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
3. Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T., Citil C., Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition.* 2014; 30 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.013.
4. Catoi A.F., Parvu A.E., Andreicut A.D., Mironiuc A., Craciun A., Catoi C., Pop I.D. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients.* 2018; 10 (9): 1199. DOI: 10.3390/nu10091199.
5. Chen Y.Y., Fang W.H., Wang C.C., Kao T.W., Chang Y.W., Yang H.F., Wu C.J., Sun Y.S., Chen W.L. Association of percentage body fat and metabolic health in offspring of patients with cardiovascular diseases. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 13831. DOI: 10.1038/s41598-018-32230-7.
6. Lee M.K., Han K., Kim M.K., Koh E.S., Kim E.S., Nam G.E., Kwon H.S. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2313. DOI: 10.1038/s41598-020-59203-z.
7. Zeng N.F., Mancuso J.E., Zivkovic A.M., Smilowitz J.T., Ristenpart W.D. Red blood cells from individuals with abdominal obesity or metabolic abnormalities exhibit less deformability upon entering a constriction. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156070. DOI: 10.1371/journal.pone.0156070.
8. Li P.F., Chen J.S., Chang J.B., Chang H.W., Wu C.Z., Chuang T.J., Huang C.L., Pei D., Hsieh C.H., Chen Y.L. Association of complete blood cell counts with metabolic syndrome in an elderly population. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 10. DOI: 10.1186/s12877-016-0182-9.
9. Lang F., Lang E., Föller M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus. Med. Hemother.* 2012; 39 (5): 308–314. DOI: 10.1159/000342534.
10. Gyawali P., Richards R.S., Uba Nwose E. Erythrocyte morphology in metabolic syndrome. *Expert. Rev. Hematol.* 2012; 5 (5): 523–531. DOI: 10.1586/ehm.12.47.

11. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 16 (1): 378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378.
12. Zavalishina S.Yu., Kutafina N.V., Vatikov Yu.A., Makurina O.N., Kulikov E.V., Rystsova E.O., Gurina R.R., Sotnikova E.D. Platelet-activity dependence on the age of rats with experimental dyslipidemia. *Biol. Med. (Aligarh)*. 2016; 8: 326. DOI: 10.4172/0974-8369.1000326.
13. Dupas J., Feray A., Goanvec C., Guernec A., Samson N., Bougaran P., Guerrero F., Mansourati J. Metabolic syndrome and hypertension resulting from fructose enriched diet in Wistar rats. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 2494067. DOI: 10.1155/2017/2494067.
14. Kwitek A.E. Rat models of metabolic syndrome. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2018: 269–285. DOI: 10.1007/978-1-4939-9581-3_13.
15. Francisqueti F.V., Nascimento A.F., Minatel I.O., Dias M.C., Luvizotto R., Berchieri-Ronchi C., Ferreira A., Correa C.R. Metabolic syndrome and inflammation in adipose tissue occur at different times in animals submitted to a high-sugar/fat diet. *J. Nutr. Sci.* 2017; 6: e41. DOI: 10.1017/jns.2017.42.
16. Suman R.K., Mohanty I.R., Borde M.K., Maheshwari U., Deshmukh Y.A. Development of an experimental model of diabetes co-existing with metabolic syndrome in rats. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2016; 2016: 9463476. DOI: 10.1155/2016/9463476.
17. Monteomo G.F., Kamagate A., Yapo A.P. Effects of metabolic syndrome on blood cells in Wistar rats. *J. Diabetes Metab. Disord. Control.* 2018; 5 (6): 222–225. DOI: 10.15406/jdm-dc.2018.05.00170.
18. Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestana D., Faria A., Calhau C. High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague Dawley rat. *Adipocyte*. 2015; 5 (1): 11–21. DOI: 10.1080/21623945.2015.1061723.
19. Sait S., Alqassas M., Othman S., Shihon S.B., Alqalayta L., Alqusair S., Qari M. Obesity correlates with neutrophilia. *Hematol. Transfus. Int. J.* 2016; 3 (2): 159–162. DOI: 10.15406/htij.2016.03.00062.
20. Barrachina M.N., Moran L.A., Izquierdo I., Casanueva F.F., Pardo M., Garcia A. Analysis of platelets from a diet-induced obesity rat model: elucidating platelet dysfunction in obesity. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 13104. DOI: 10.1038/s41598-020-70162-3.
21. Barrachina M.N., Sueiro A.M., Izquierdo I., Hermida-Nogueira L., Guitian E., Casanueva F.F., Farndale R.W., Moroi M., Jung S.M., Pardo M., Garcia A. GPVI surface expression and signalling pathway activation are increased in platelets from obese patients: elucidating potential anti-atherothrombotic targets in obesity. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 62–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.023.
22. Ishida K., Taguchi K., Matsumoto T., Kobayashi T., Activated platelets from diabetic rats cause endothelial dysfunction by decreasing akt/endothelial NO synthase signaling pathway. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102310. DOI: 10.1371/journal.pone.0102310.
23. Birulina Y.G., Petrova I.V., Rozenbaum Y.A., Shefer E.A., Smaglyi L.V., Nosarev A.V., Gusakova S.V. H₂S-Mediated changes in erythrocyte volume: role of gardos channels, Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransport and anion exchanger. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 167 (4): 508–511. DOI: 10.1007/s10517-019-04561-6.

Вклад авторов

Бирулина Ю.Г., Иванов В.В. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Петрова И.В., Гречишникова А.Ю. – анализ и интерпретация данных. Носарев А.В., Гусакова С.В. – обоснование рукописи, утверждение рукописи для публикации. Буйко В.В., Трубачева О.А. – выполнение экспериментальной части исследования.

Сведения об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1237-9786.

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9348-4945.

Буйко Евгений Евгеньевич, лаборант, Центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ; аспирант, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6714-1938.

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра физической культуры и здоровья, СибГМУ; науч. сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1253-3352.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9034-4226.

Гречишникова Александра Юрьевна, ассистент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9891-2910.

Носарев Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0119-9707.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5047-8668.

(✉) **Бирулина Юлия Георгиевна**, e-mail: birulina20@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.11.2020

Подписана в печать 28.12.2020