

УДК 575.164:577.169:612.392:613.24:616.092.9

doi: 10.17223/19988591/54/5

**Н.В. Трусов¹, С.А. Апрятин², А.Н. Тимонин¹,
В.А. Шипелин^{1,3}, И.В. Гмошинский¹, Д.Б. Никитюк^{1,4}**

¹Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва, Россия

²Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

³Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, г. Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Сравнительная оценка влияния ресвератрола и карнитина на полнотранскриптомный профиль ткани печени мышей с различной предрасположенностью к развитию алиментарного ожирения

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-16-01043
«Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами
при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов».

Проведено полнотранскриптомное профилирование ткани печени линейных и тетрагибридных мышей при потреблении биологически активных веществ ресвератрола и карнитина на фоне высокоуглеводного высокожирового рациона. Составлен список дифференциально экспрессирующихся генов, а также метаболических путей, затронутых при применённых диетических воздействиях. Обнаружены значительные различия в профиле дифференциальной экспрессии у мышей линии DBA/2J и тетрагибридов DBCB. Сделан вывод о необходимости учитывать генотип при доклинических исследованиях биологически активных веществ, применяемых при лечении ожирения и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: транскриптом; экспрессия генов; биологически активные вещества; мыши; ожирение

Сокращения [Abbreviations]: БАД – биологически активная добавка [BAFS - Biologically active food supplement]; БАВ – биологически активное вещество [BAS - Biologically active substance]; L-Кар – L-карнитин [L-Car - l-carnitine]; Рес – ресвератрол [Res - Resveratrol]; DBA/2J – мыши линии DBA/2J [Line of mice DBA/2J]; DBCB – мыши-тетрагибриды [Tetrahybrid mice]; ВУВЖР – высокоуглеводный, высокожировой рацион [HFCD - High-carbohydrate and high-fat diet]; ДЭ – дифференциальная экспрессия [DE - Differential expression].

Для цитирования: Трусов Н.В., Апрятин С.А., Тимонин А.Н., Шипелин В.А., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Сравнительная оценка влияния ресвератрола и карнитина на полнотранскриптомный профиль ткани печени мышей с различной предрасположенностью к развитию алиментарного ожирения // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2021. № 54. С. 83–115. doi: 10.17223/19988591/54/5

Введение

В лечении ожирения и родственных алиментарно-зависимых заболеваний (атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии и др.) наряду с использованием традиционных диет, основанных на редукции общей калорийности, ограничении простых углеводов, животных жиров и холестерина в качестве полезного дополнения рассматриваются специализированные продукты и биологически активные добавки (БАД) к пище, обогащенные минорными биологически активными веществами (БАВ). Имеющаяся у них способность при поступлении в организм в дозах, близких к их содержанию в естественном пищевом рационе, нормализовать нарушенные процессы липидного и углеводно-энергетического обмена, корректировать пищевое поведение, стимулировать физическую активность больных, регулировать состав кишечного микробиоценоза позволяет, по современным данным, значительно повысить эффективность диетотерапии и закрепить ее результаты [1–3]. В качестве основных групп БАВ, потенциальных модуляторов жирового и углеводно-энергетического обмена, рассматриваются полифенольные соединения (флавоноиды, ресвератрол и др.) [4, 5], фитостерины, аминокислоты [6], витаминоподобные вещества (l-карнитин, коэнзим Q10, липоевая кислота и др.) [7–9].

Персонализированное назначение продуктов, обогащенных перечисленными БАВ, требует учета природы и механизмов их воздействия на обменные процессы с учетом генотипа больного, тяжести, стадии патологического процесса. Механистические представления о потенцирующем либо ингибирующем влиянии БАВ на отдельные звенья метаболизма и ферментные системы в настоящее время сменяются концепцией комплексного воздействия на одновременную экспрессию большого числа генов. Понимание этих процессов позволяет не только более адресно назначать диетотерапию больным, но и понимать причины неоднозначности результатов клинического применения ряда БАВ в диетическом и специализированном питании [10, 11], что вызывает сомнения в целесообразности их использования с позиций современной доказательной медицины.

Одним из мощных методов изучения экспрессии генов является полнотранскриптомный анализ на микрочипе, впервые использованный для оценки влияния различных диетических факторов в 2000 г. [12]. Данный подход позволяет, с привлечением методов биоинформатики, не только одновременно получить данные о транскрипционной активности практически полного комплекса генов, представленных в ткани или клетке, но и сделать содержательные выводы об изменениях в метаболических путях, находящихся отражение на фенотипическом уровне.

Целью настоящего исследования явился анализ нутригеномных механизмов воздействия биологически активных веществ – l-карнитина (l-Кар) и ресвератрола (Рес) на организм мышей линии DBA/2J и тетрагибридов DBCB, отличающихся по генотипу и чувствительности к развитию индуци-

рованного рационом ожирения, с использованием метода полнотранскриптомного профилирования ткани печени.

Материалы и методики исследования

Эксперимент проведен на самцах мышей (возрастом 8–10 недель) линии DBA/2J и гибридов 2-го поколения DBCB, полученных посредством скрещивания четырех линий мышей (DBA/2J, BALB/c, CBA/lac и C57Black/6J), поступивших из питомника «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» (Московская обл., Россия). Для получения F1 самки DBA/2J скрещены с самцами BALB/c (1-й гибрид F1), а самки CBA/lac с самцами C57Black/6J (2-й гибрид F1). Для получения тетрагибридов мыши из обоих гибридов первого поколения скрещены между собой. Работа с животными выполнена в соответствии с международными рекомендациями (Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes adopted on September 22, 2010; Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth Edition / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: The National Academies Press. 2011). Дизайн эксперимента одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 4 от 20.04.2017 г.).

Мыши (как линейные, так и тетрагибриды) в эксперименте разделены на 4 группы равной численностью по 8 особей. Средняя масса тела в сформированных группах изначально статистически значимо не различалась у животных каждого генотипа ($p > 0,1$; ANOVA). В течение 65 суток животные 1-х (контрольных) групп получали сбалансированный полусинтетический рацион по AIN93M с некоторыми модификациями [13] и очищенную обратным осмосом питьевую воду, животные 2-х групп – высокоуглеводный, высокожировой рацион с повышенным содержанием жира (30% по массе сухих веществ рациона) и с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы (БУВЖР), животные 3-х групп – такой же рацион с добавлением Рес (DSM, Голландия, торговая марка resVida®, 98% чистоты по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии) в расчётной дозе 25 мг/кг массы тела (м.т.), 4-х групп – такой же рацион с добавлением l-Кар (WIRUD, Германия, 98% чистоты по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии) в расчётной дозе 300 мг/кг массы тела (м.т.). Мышей содержали по 4 особи в клетке при температуре 21 ± 1 °C и режиме освещения 12/12 ч. Количество съеденного корма и выпитой жидкости определяли ежедневно, массу тела – 1 раз в 3 суток с точностью $\pm 0,1$ г путем взвешивания на электронных весах, наблюдали за внешним видом, активностью, состоянием шерстяного покрова, особенностями поведения.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 66-е сутки путем обескровливания из нижней полой вены под эфирной анестезией. Массу органов, брюшинной и бурой подлопаточной жировой ткани определяли на лабораторных весах с точностью $\pm 0,01$ г. Кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом 1,0% раствором гепарина в 0,15 М NaCl (1:10 по объему), плазму отделяли центрифугированием в течение 30 минут при 3 000 об/мин и проводили исследование биохимических показателей (содержание глюкозы, триглицеридов, холестерина и др.) на биохимическом анализаторе Konelab 20i (Thermo Clinical Labsystems Oy, Финляндия) по стандартным методикам. Печень отбирали в асептических условиях стерильными хирургическими инструментами, немедленно охлаждали до 0 °С и делили на две порции. Первый образец фиксировали в 10% нейтральном формалине для морфологического исследования, а второй охлаждали до -80 °С и хранили до проведения полнотранскриптомного анализа. Морфологическое исследование ткани печени проводили с использованием световой микроскопии после окрашивания парафиновых срезов тканей гематоксилин-эозином по ранее описанной методике [14].

Полнотранскриптомный анализ выполнен с помощью набора Gene Expression Hybridization Kit (Agilent Technologies, США). Методика выделения тотальной РНК и полнотранскриптомного профилирования ткани печени детально изложена в работе [15]. В работе использованы микрочипы SurePrint G3 Mouse GE 8x60K Microarray Kit (Agilent Technologies, США, каталожный номер G4852A). На 4 микрочипах 32 независимых образца РНК печени из всех 8 групп мышей (по 4 образца из группы). Сканирование проведено с помощью Sure Scan Microarray Scanner (Agilent Technologies, США).

Дифференциальная экспрессия (ДЭ) генов выражена в виде логарифма по основанию 2 возрастания или убывания флуоресценции ($\log_2 FC$) по сравнению с группами, рассматриваемыми в качестве контроля, по отдельности для мышей DBA/2J и DBCV в следующих сравнениях: 1) между животными, получавшими ВУВЖР, и животными контрольной группы; 2) между мышами, получавшими оба типа добавок (Рес и l-Кар), и мышами, получавшими ВУВЖР. После этого выявленные для всех этих сравнений профили ДЭ сравнены между мышами DBA/2J и DBCV с помощью теоретико-множественного анализа (метод диаграмм Венна).

Данные сканирования чипов и расчета величин ДЭ в виде электронных таблиц экспортированы в среду «R» и проведён биоинформатический анализ с квантильной нормализацией и дальнейшим анализом ДЭ в пакете limma. Для выявления метаболических путей среди представленных в международной базе данных генов, метаболических путей и функций биологических систем Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) (<https://www.genome.jp/kegg/>) и их визуализации применены пакеты AnnotationDbi, org.Rn.db, pathview, gage, gageData. Визуализация результатов на всех этапах с помощью стандартной графики «R» и дополнительные пакеты ggplot2,

ggrepel и gplots. Статистическая значимость изменения экспрессии оценена путём анализа логарифмов интенсивности флуоресценции, нормализованных по внутреннему контролю (Spike-In) с использованием Т-теста с множественной коррекцией Benjamini–Hochberg [16]. Корреляционный анализ ДЭ генов выполнен с использованием z-трансформации Фишера полученных корреляций Пирсона, а также оценки линеаризованности кривой связи между анализируемыми генами при проверке нуль гипотезы $r=0$ для оценки ненулевой корреляции и $r=1$ для оценки хорошо линеаризованной кривой связи при уровне значимости 0,05. Поиск информации о биологических функциях генов осуществлен с использованием ресурса GeneMANIA (<http://genemania.org/>), интегрированного с Национальным центром биотехнологической информации США NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Результаты исследования и обсуждение

Интегральные, биохимические и морфологические показатели животных. Данные об изменениях в интегральных и биохимических показателях мышей под действием потребления ВУВЖР представлены в предыдущей работе [17]: для мышей DBCB, получавших ВУВЖР, характерно появление фенотипических признаков ожирения, проявлявшихся в увеличении запасов абдоминального белого жира, снижении отношения массы подлопаточного бурого жира к массе белого забрюшинного жира. У мышей DBA/2J, по данным изучения интегральных показателей, фенотип ожирения при потреблении ВУВЖР не развился. В отличие от мышей DBA/2J, мыши DBCB характеризовались гипергликемией, повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛПВП, являющегося его основной транспортной формой у грызунов. При морфологическом исследовании печени обнаружено, что у мышей DBA/2J, получавших контрольный рацион, отмечена нормальная структура ткани печени (рис. 1, *a*), а у получавших ВУВЖР отмечалось слабо выраженное диффузное накопление жира в гепатоцитах без изменения общего строения ткани.

Добавки I-Кар и Рес не оказали видимого влияния на распределение жира в печени у этих животных. У мышей DBCB уже при потреблении контрольного рациона отмечалось выраженное накопление жира в клетках (рис. 1, *b*), а при потреблении ВУВЖР наблюдалась жировая дистрофия ткани с образованием большого числа крупных липидных вакуолей (рис. 1, *c*). Этот результат качественно совпал с ранее полученными данными для этих тетрагибридных мышей, получавших высокосахарозный рацион [18]. Добавка I-Кар к ВУВЖР у мышей DBCB способствовала уменьшению размера и числа жировых вакуолей и их концентрированию в периваскулярной области (рис. 1, *d*), а применение добавки Рес сопровождалось их практически полным исчезновением с сохранением диффузного накопления жира в гепатоцитах, сходного с контролем (рис. 1, *e*).

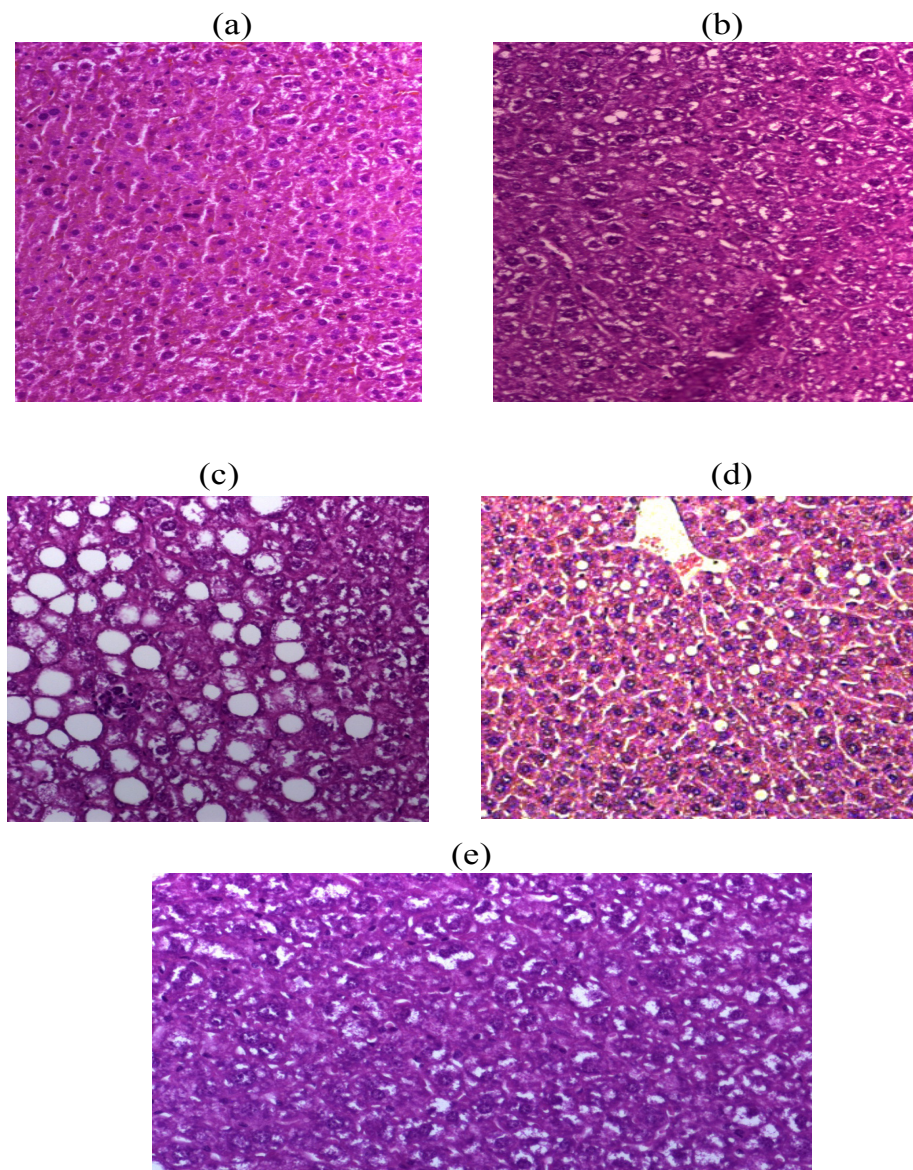


Рис. 1. Светооптические микрофотографии срезов печени мышей. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$: *a* – мыши DBA/2J, контрольная группа; *b* – мыши DBCB, контрольная группа; *c* – мыши DBCB, ВУВЖР; *d* – мыши DBCB, ВУВЖР с добавкой l-Кар; *e* – DBCB, ВУВЖР с добавкой Рес

[Fig. 1. Light-optical micrographs of the sections of the liver of mice. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$ magnification: *a* - DBA/2J mice, control group; *b* - DBCB mice, control group; *c* - DBCB mice, HFCD; *d* - DBCB mice, HFCD with the addition of l-Car; *e* - DBCB mice, HFCD with the addition of Res]

Потребление добавки l-Кар вместе с ВУВЖР привело у мышей DBCB к статистически значимому снижению уровней триглицеридов плазмы крови, снижению активности в плазме аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз без изменения их соотношения. Сходное действие на биохимические показатели у этих животных оказала и добавка Рес. Эффектов обеих добавок к ВУВЖР в отношении биохимических показателей у мышей DBA/2J не выявлено [18].

Полнотранскриптомное исследование генов печени. Представленные на ДНК-микрочипе нуклеотидные последовательности покрывают 39430 генов, в числе которых кодирующие последовательности генов, а также длинные межгенные некодирующие РНК (long intergenic noncoding RNAs, lincRNAs) генома *Mus domesticus* согласно [19]. ДЭ как минимум для одного из межгрупповых сравнений в размере $|\log_2FC| \geq 0,5$ (в сторону как усиления, так и ослабления) и при уровне значимости $p\text{-value} \leq 0,05$ выявлена для 415 транскриптов (1,1% от общего числа представленных на чипе). Из них для 100 генов (0,25%) ДЭ выявлена при двух, для 28 (0,07%) – при трех, для 3 (0,01%) – при 4 межгрупповых сравнениях. С использованием аннотированной международной базы данных GeneMANIA представлены сведения о 311 транскриптах, отождествляемых с белками или РНК с известной функцией.

Перечни кратких международных наименований генов, ответивших на примененные диетические воздействия у мышей двух генотипов, и аннотируемых в используемой базе данных, приведены в табл. 1–3.

Таблица 1 [Table 1]
Список кратких международных обозначений генов¹ с ДЭ в печени в ответ на потребление ВУВЖР (в сравнении с животными контрольной группы)
[List of short international designations of genes with DE in the liver in response to the consumption of HFCD (in comparison with the animals of the control group)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
Положительная ДЭ [Positive DE]	>1,0	<i>Chac1</i>	<i>Vps16, Ifi202b, Vnn1, Pcp41l, Cox6b2, Lgals1</i>	<i>Mt1, Aatk</i>
	0,5–1,0	<i>Fam25c, Pim3, Mvd, Maff, S100a9, Upp2, Mafb, Tef, Hsd17b7, Etfbkm1, Slc5a6, Plekhf1, Ccne1, Cyp2d40, Herpud1, Klhl21, Csrnp1, Golph3l, Klif9, Hist1h2ao, Saa4</i>	<i>Sult2a7, Fam213b, Rs5-8s1, Acnat2, Gypc, Nat8, Gck, Itpa, Sipal12, Gpc1, Samd9l, Haus8, Dop1b, Bmp7, N4bp2, Ifit3, Lrg1, Wnt5b, Slc22a7, Retsat, Acaa1b, Aspa, Qpct, Crot, Tmem98, Smim101l, Paqr7, Rtn4rl1</i>	<i>Msmo1, Raet1e, Nr1d1³, Pparg, Idi1, Mvk</i>

Окончание табл. 1 [Table 1 (end)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
Отрицательная ДЭ [Negative DE]	(-1,0)–(-0,5)	<i>Tubb5, Tmie, Gstm2, Dhx58, Oasl2, Prg4, Irf7, Cyp2c68, Tuba1c, Lrfn3, Sdf2l1, Chka, Dido1, Oasl1f</i>	<i>Gstm4, Ang, Cd52, Gsta2, F2r, Mgat2, Pltp, Neurl2, Apom, Rbm3, Ang3, Acly, Ccl5, Tjfg, Nkd2, Ang4, Jun, G6pdx, Dntt, Sucnr1, Ang2, Cd74, Lrtm1, Klfl10, Cdh1, Psen2, H2-Eb1, Pop4</i>	<i>Slc35g1, Dusp6, Cyp2c70, Isg15³</i>
	<1,0	<i>Celsr1, Igfbp1, Tubb2a, G6pc</i>	<i>Crybb3, As3mt, Cyp2c23, Fabp5, Cib3, Hamp2, Moxd1</i>	<i>Cyp4a3f³, Scd1, Tff3</i>

Примечание. ¹ По данным <https://genemania.org>, представлены только гены с известной функцией; ² распределение по строкам таблицы согласно ДЭ у мышей DBA/2J; ³ противоположный знак ДЭ у линейных мышей и тетрагибрида; ⁴ полужирным шрифтом здесь и в табл. 2, 3 выделены гены со статистически значимой ДЭ, *adj.p-value* < 0,1 согласно [12]. [Note. ¹Only genes with a defined function are presented according to <https://genemania.org>; ²Distribution by rows of the Table according to DE in DBA/2J mice; ³Opposite DE sign in linear mice and the tetrahybrid; ⁴Genes with significant DE are in bold here and in Tables 2 and 3, *adj.p-value* < 0.1 according to [12]].

Таблица 2 [Table 2]

Список кратких международных обозначений генов¹ с ДЭ в печени в ответ на потребление ресвератрола (в сравнении с животными, получавшими ВУВЖР)
[List of short international designations of genes with DE in the liver in response to resveratrol consumption (in comparison with the animals of the HFCD group)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
Положительная ДЭ [Positive DE]	>1,0	<i>G6pc³</i>	<i>Marco, Psen2³, Igfbp1</i>	–
	0,5–1,0	<i>Emppl, Tkfc⁴, Pklr⁴, Ppan, Dido1³, Ddit4, Inhbe, Celsr1³</i>	<i>Cyp2c23³, Nr1d1³, Ddc, Lrtm1³, Dusp23, Dnajb11, Hs3st6, Trib3, Eno3, Cdh1³, Fastk, Cox7a1, Adam11, Abhd14b, Dusp6³, Slc15a4, Ocell1, Cygb, Rnf39, Fgfr11, Brap, Stab2, Col6a1, Sparcl1, Gm13021, Cnp, Fcna, Rbm3³, Slc2a5, Slc5a6, Btd9, Susd4, Ang3³</i>	–
Отрицательная ДЭ [Negative DE]	(-1,0) – (-0,5)	<i>Golt1a, Csrnp1³, Ccl6, Klfl10, Maff³</i>	<i>Bpifc, Tmem33, Glis2, Camk2n1, Hspa5, Hikeshi, Phf11d, Cript, Odcl, Tuba1c, Chchd4, Slc39a4, Smim101l³, Ppp1r3b, Manf, Chordc1, Dcaf12l1, Zfp672, Stip1, Ifi47, Cacybp, Steap4, Sdf2l1, Irgm1, Timd2, Psme3, Them7, Rs5-8s1³, Rdh16f2, Guk1, Klhl25, Hist1h2ab, Zfp133-ps, Samd9f³, Fryl, Rtp4, Gsta4, Ces2b, Hbb-b1, Crof³, Tmem14a, Etfbkmt, Pinx1, Slc1a4, Lgals1³,</i>	<i>Arhgef15, Zbp1</i>

Окончание табл. 2 [Table 2 (end)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
			<i>Isg15³, Tuft1, Scn8a, Mal2, Cys1, Haus8³, Slc10a2, Gm9706, Pnma2, Ly6c1, Gstm2, Hist1h2ba, Gpc1³, Trpm1, Raet1e³, Fam25c, Gck³, Aars2, Hsph1</i>	
	<1,0	<i>Upp2³</i>	<i>Creld2, Acnat2³, Keg1, Hspb1, Hbb-b2, Apcs, Cfhr1, Crym, Ifi202b³</i>	-

Примечание. ¹ См. табл.1; ² см. табл. 1; ³ ответили также на ВУВЖР у мышей данного генотипа; ⁴ ответили также на I-Кар у мышей данного генотипа.

[Note. ¹See Table 1; ²See Table 1; ³Genes which responded also to HFCD in mice of this genotype; ⁴Genes which responded also to I-Car in mice of this genotype].

Таблица 3 [Table 3]

Список кратких международных обозначений генов¹ с ДЭ в печени в ответ на потребление L-карнитина (в сравнении с животными, получавшими ВУВЖР)
[List of short international designations of genes with DE in the liver in response to L-carnitine consumption (in comparison with the animals of the HFCD group)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
Положительная ДЭ [Positive DE]	>1,0	—	<i>Tff3³, Pop4³, Crybb3³, Cdh1^{3,5}, Dnajb11⁵, Dnaic1, Krt222,</i>	—
	0,5–1,0	<i>Pomk, Clec4g</i>	<i>Snap23, Cyp2c23^{3,5}, Oprm1, Tacr2, Fgf23, Dclk3, Trib3⁵, Zfp663, Sipal12³, Nab2, Fbxo21, Cib3³, Psen2^{3,5}, Cyp2d37-ps, Cspg5, Vwce, Col6a1⁵, Fgfr11⁵, Tent5c, Gstp3, H2-Q5, Rbp1, Slc17a5, Plekhg6, Slc2a5⁵, Podn, Rasgef1b, Cygb⁵, Zbtb20, Scamp1, F11, Tbc1d2b, Ccne1, Syt1, Isyna1, Spsb4, Igsf8, Sptbn2, Pcp411³, Susd4⁴, Adcy9, Slc5a6⁵, Pura, Sult1c2, Tnxb</i>	<i>Pklr⁴, Hbb-b1⁵, Hbb-bt, Hba-a1, Tkfc⁴</i>
Отрицательная ДЭ [Negative DE]	(–1,0)– (–0,5)	<i>Slc13a3, Prg4³, Mvk³, Luc7l3, Eif3j2</i>	<i>Serpinh1, Ykt6, Tuba1c⁵, Creb5, Hacl1, Dhrr4, Vnn3, Grhpr, Manf⁵, Cdadc1, Suox, Saraf, Ccl6, Hmgn5, Slc10a2⁵, Hikesht⁵, Hspb8, Pdia4, Hspa5⁵, Hist1h2bm, Serpina3h, Suv39h2, Irgm1⁵, Skint7, Serpina3n, Bmp7³, Chordc1⁵, Cops9, Tmie, Sult2a7³, Mms22l, Ifi27, Rtn4, Mx2, Pak4, Ppa1, Atp6v0e2, Lbp, Spc25, Srekl1, Hpgd, Nelfcd, Retsar³, Odc1⁵, Zfp672⁵, Cyp3a16, Fam213b³, Cyp3a11, Hbb-b2⁵, Golt1a, Cacybp⁵, Atxn7, Capza1,</i>	—

Окончание табл. 3 [Table 3 (end)]

Интервал ДЭ [DE interval] (log ₂ FC)		Только у мышей DBA/2J [DBA mice only]	Только у мышей DBCB [DBCB mice only]	У мышей обоих генотипов ² [Both mice genotypes]
			<i>Hemgn, Fitm1, Ung, Mcam, Ephb3, Eya1, Steap4⁵, Zbp1⁵, Hist1h2ba⁵, Guk1⁵, Etfbkmf⁵, Ralgps1, Gsta2³, Mtf2, Ifi202b^{3,5}, Serpinb8, Gck^{3,5}, Ldlrad3, Isg15^{3,5}, Synj2, Sdf2l1⁵, Tmem239, Vnn1³</i>	
	<1,0	<i>Gdf15</i>	<i>Btn1a1, Hspb1⁵, Lgals1^{3,5}, Synpo2l, Hsph1⁵, Bpifc⁵, Ppp1r3b⁵, Serpina3c, Mfsd2a, Cyp4a31³, Zfp791, Psme3⁵, Arhgef15⁵, Fryl, Creld2, Zfp133-ps, Scn8a, Slc1a4, Cox6b2³, Acnat2^{3,5}</i>	—

Примечание. ¹ См. табл. 1; ² см. табл. 1; ³ см. табл. 2; ⁴ ответили также на Рес у DBA/2J; ⁵ ответили также на Рес у DBCB.

[Note. ¹See Table 1; ²See Table 1; ³see Table 2; ⁴Genes which responded also to Res in DBA/2J mice; ⁵Genes which responded also to Res in DBCB mice].

На рис. 2 представлены результаты теоретико-множественного анализа генов, ответивших ДЭ при межгрупповых сравнениях.

Как следует из рис. 2, *a*, потребление ВУВЖР отразилось в ДЭ 62 генов у мышей DBA/2J и 97 – у DBCB, причем 16 генов ответили у мышей как DBA/2J, так и DBCB. Рисунок 2, *b* показывает, что у мышей DBA/2J, получавших ВУВЖР, добавки к рациону Рес и I-Кар вызвали ДЭ 26 генов каждая. При этом в числе генов, ответивших на I-Кар, присутствовали также 2 гена, ответивших и на прием ВУВЖР (*Mvk*, *Prg4*), а среди генов, ответивших на Рес, – 9 таких генов (*Upp2*, *Maff*, *Csrnp1*, *Dido1*, *Celsr1*, *G6pc* и 3 неидентифицированных в базе данных). Одновременно на Рес и I-Кар у мышей этой линии ответили только 2 гена (*Pklr*, *Tkfc*). Как показано на рис. 2, *c*, у мышей тетрагибридов DBCB потребление Рес соответствовало ДЭ 147 генов при сравнении с группой, получавшей ВУВЖР, а потребление I-Кар – 221 гена. Из числа генов, ответивших на Рес, 13 (*Raet1e*, *Rs5-8s1*, *Gpc1*, *Samd9l*, *Haus8*, *Crot*, *Smim10l1*, *Rbm3*, *Ang3*, *Lrtm1*, *Dusp6*, *Nr1d* и 1 неидентифицированный транскрипт) ответили также и на ВУВЖР, а среди генов, ответивших на I-Кар, таковых 16 (*Vnn1*, *Cyp4a31*, *Pcp4l1*, *Cox6b2*, *Sult2a7*, *Fam213b*, *Sipall2*, *Bmp7*, *Retsat*, *Gsta2*, *Pop4*, *Crybb3*, *Cib3*, *Tff3*, *Gm9706* и 1 неидентифицированный транскрипт). 61 ген мышей DBCB ответил на потребление обеих добавок (см. табл. 3 по сноске 5), а число генов, являющихся одновременно мишенями воздействия ВУВЖР, Рес и I-Кар, у мышей тетрагибридов составило 10 (*Ifi202b*, *Lgals1*, *Acnat2*, *Gck*, *Isg15*, *Cdh1*, *Psen2*, *Cyp2c23* и 2 неидентифицированных транскрипта). Таким образом, как следует из полученных данных, ответ генной экспрессии на потребление всех экспериментальных рационов у мышей тетрагибридов DBCB являлся значительно более разнообразным, чем у линейных животных.

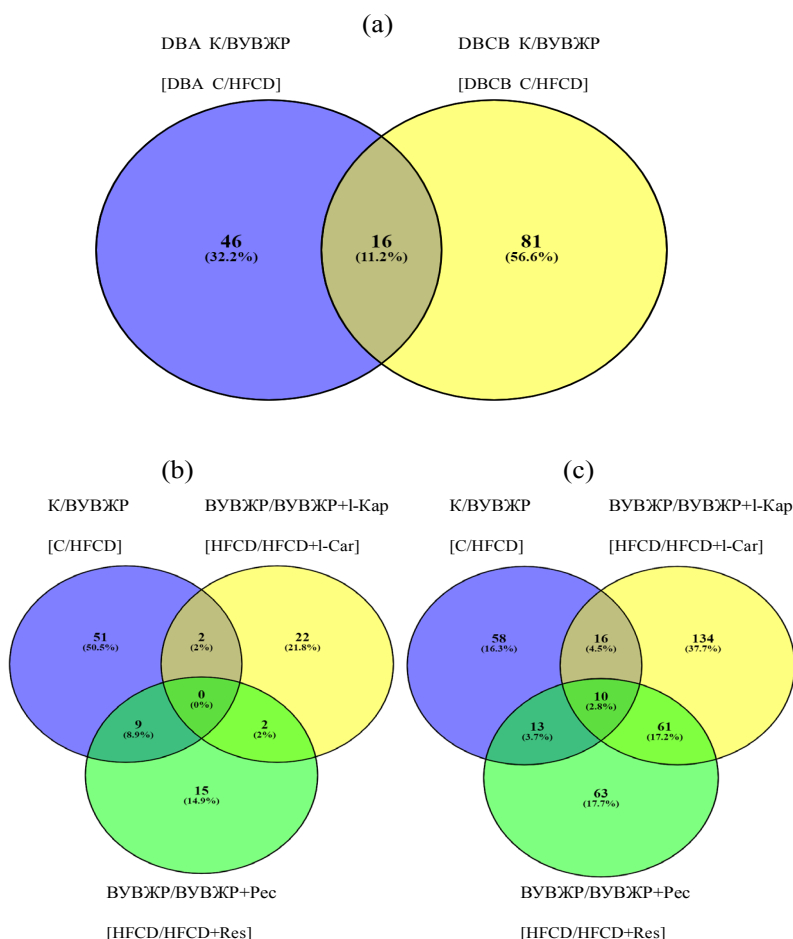


Рис. 2. Диаграммы Венна, демонстрирующие количество уникальных и совпадающих генов с ДЭ по сравниваемым группам животных: *a* – мыши DBA/2J и DBCB, группа ВУВЖР против контроля (К); *b* – мыши DBA/2J, группа ВУВЖР против контроля (К) и группы, получавшие Рес и I-Кар против группы ВУВЖР; *c* – мыши DBCB, группа ВУВЖР против контроля (К) и группы, получавшие Рес и I-Кар, против группы ВУВЖР [Fig. 2. Venn diagrams showing the number of unique and matching genes with DE for the compared groups of animals: *a* - DBA/2J mice and DBCB mice, group HFCD versus control (C); *b* - DBA/2J mice, HFCD group versus control (C) and groups treated with Res and l-Car versus HFCD group; *c* - DBCB mice, HFCD group versus control (C) and groups treated with Res and l-Car versus HFCD group]

На рис. 3 представлена «тепловая» карта, характеризующая транскриптомные профили ткани печени всех опытных групп мышей по отношению к внутренним контролям (Spike-In).

Как видно из рис. 3, профили экспрессии генов у DBA/2J и DBCB мышей составляют два отдельных кластера, различия в пределах которых, определяемые составами экспериментальных рационов, оказываются намного менее существенными, чем межлинейные различия.

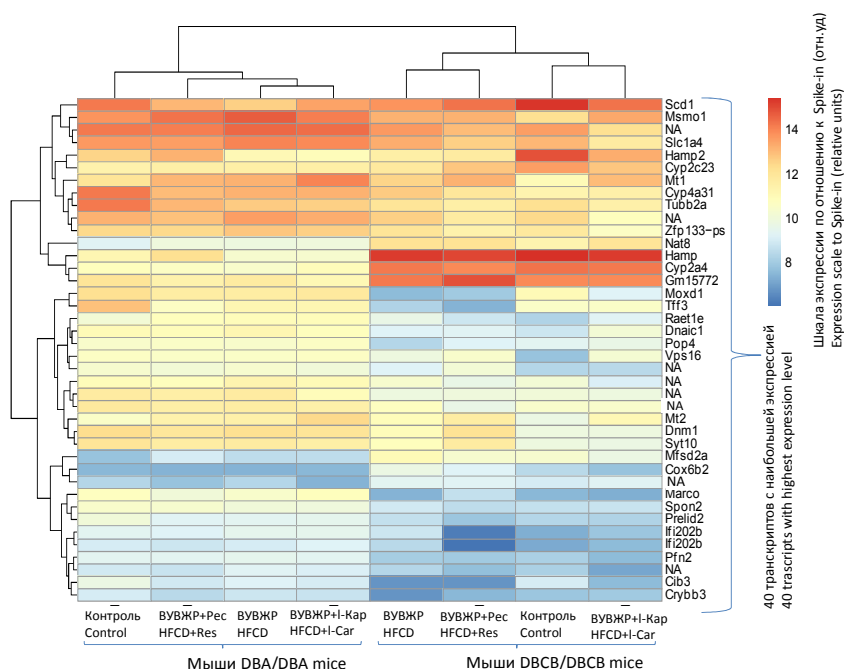


Рис. 3. «Тепловая» карта экспрессии генов в печени мышей по группам по отношению к внутренним контролям Spike-In

[Fig. 3. "Heat" map of gene expression in the liver of mice by groups, in relation to the internal controls Spike-In]

Регрессионные зависимости между ДЭ генов, одновременно ответивших на различные диетические воздействия у линейных мышей и тетрагибридов, представлены на рис. 4.

Величины ДЭ генов, одновременно ответивших на потребление ВУВЖР как у линейных мышей, так и у тетрагибридов (рис. 4, а), статистически значимо положительно коррелировали ($r = 0,645$; $p = 0,007$); регрессия статистически значимо линейаризована ($p = 0,104$). Это означает, что наблюдается определенная согласованность в ответе генов мышей DBA/2J и DBCB на ВУВЖР (за исключением четырех транскриптов, указанных на рис. 4, а стрелками, из которых три идентифицированы как *Cyp4a31*, *Isg15* и *NR1D1*). У мышей DBA/2J наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между ДЭ генов, ответивших одновременно на ВУВЖР и Рес ($r = -0,954$; $p < 0,001$), которая статистически значимо линейаризована ($p = 0,695$) (рис. 4, b). У мышей DBCB величины ДЭ генов, ответивших одновременно на ВУВЖР и l-Кар (рис. 4, c), на ВУВЖР и Рес (рис. 4, d) статистически значимо отрицательно коррелировали ($r = -0,929$; $p < 0,001$ и $r = -0,730$; $p < 0,001$ соответственно), обе эти регрессии статистически значимо линейаризованы ($r = -0,929$; $p = 0,379$, и $r = -0,730$; $p = 0,079$ соответственно).

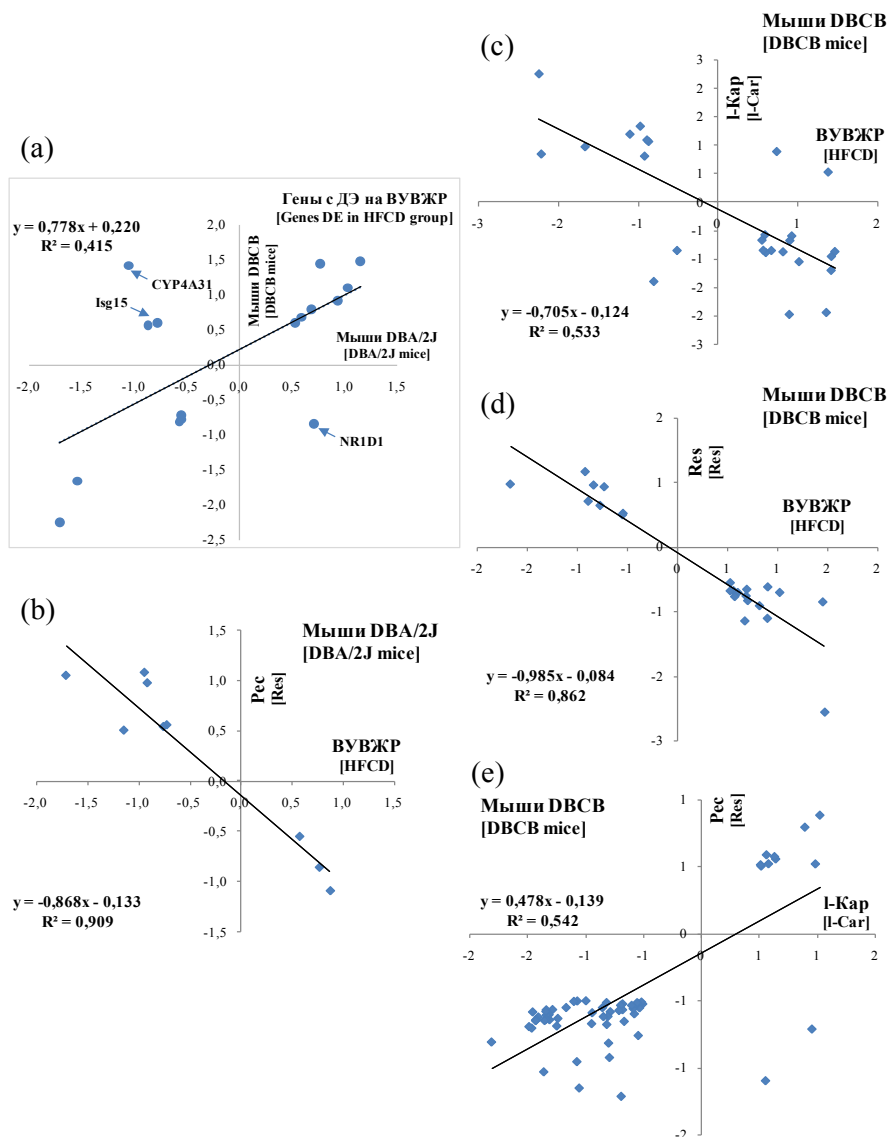


Рис. 4. Регрессии величин ДЭ генов: *a* – гены с ДЭ на ВУВЖР у мышей DBA/2J (ось абсцисс) и DBCB (ось ординат); *b* – гены мышей DBA/2J с ДЭ на ВУВЖР (ось абсцисс) и Рес (ось ординат); *c* – гены мышей DBCB с ДЭ на ВУВЖР (ось абсцисс) и I-Кар (ось ординат); *d* – гены мышей DBCB с ДЭ на ВУВЖР (ось абсцисс) и Рес (ось ординат); *e* – гены мышей DBCB с ДЭ на I-Кар (ось абсцисс) и Рес (ось ординат) [Fig. 4. Regressions of DE values of genes: *a* - genes with DE on HFCD in DBA/2J (X-axis) and DBCB (Y-axis) mice; *b* - genes of DBA/2J mice with DE on HFCD (X-axis) and Res (Y-axis); *c* - genes of DBCB mice with DE on HFCD (X-axis) and I-Car (Y-axis); *d* - genes of DBCB mice with DE on HFCD (X-axis) and Res (Y-axis); *e* - genes of DBCB mice with DE on I-Car (X-axis) and Res (Y-axis)]

Во всех указанных случаях данные регрессионного анализа указывают на наличие линейной функциональной связи между коррелирующими генами. У мышей DBA/2J анализ связи между ответом ДЭ генов на ВУВЖР и l-Кар, Рес и l-Кар не проведен из-за недостаточного числа совместно ответивших генов (см. табл. 3). Корреляция между ДЭ генов, ответивших одновременно на Рес и l-Кар у мышей DBCB (рис. 4, e), статистически значимо положительная ($r = 0,737$; $p < 0,001$), однако регрессия статистически значимо не линеаризована ($p = 0,004$). Это означает, что у мышей тетрагибридов имеет место определенный параллелизм в действии l-Кар и Рес на транскриптом печени, однако связь между совместно экспрессируемыми генами является нелинейной, что может указывать на разные механизмы такого воздействия. Примечательно, что направленность изменений, вызываемых в транскриптом потреблением ВУВЖР (по сравнению с контролем), с одной стороны, и обеих добавок (по сравнению с группой ВУВЖР) – с другой, у мышей тетрагибридов оказывается выражено противоположной. Это указывает на способность как Рес, так и l-Кар возвращать к норме изменения в транскриптом, вызываемые потреблением ВУВЖР, хотя механизмы такого воздействия у обеих добавок и у линейных животных и тетрагибридов, по-видимому, не совпадают.

Результаты биоинформатического анализа транскриптома печени. В табл. 4 представлены результаты биоинформатической оценки влияния применяемых диетических воздействий на метаболические пути (KEGGs) у мышей.

Таблица 4 [Table 4]

**Перечень метаболических путей (KEGGs), статистически
значимо ответивших ($p < 0,05$) у линейных мышей
и тетрагибридов на применяемые диетические воздействия
[List of metabolic pathways (KEGGs) that significantly responded ($p < 0.05$)
in the mice of pure line and the tetrahybrid in response to the diets used]**

Действующие факторы [Factors]	KEGGs ³	p-value	
		У мышей DBA/2J [DBA/2J mice]	У мышей DBCB [DBCB mice]
ВУВЖР ¹ [HFCD]	mmu00830 Retinol metabolism	0,025	0,005
	mmu03320 PPAR signaling pathway	0,030	0,011
	mmu00982 Drug metabolism - cytochrome P450	0,043	0,023
	mmu00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	0,049	0,027
	mmu00071 Fatty acid metabolism	–	0,013
	mmu04612 Antigen processing and presentation	–	0,021
	mmu00590 Arachidonic acid metabolism	–	0,029
	mmu00250 Alanine, aspartate and glutamate metabolism	–	0,034
	mmu00280 Valine, leucine and isoleucine degradation	–	0,039
Рес ² [Res]	mmu04512 ECM-receptor interaction	–	0,030
l-Кар ² [l-Car]	mmu00830 Retinol metabolism	–	0,049

Примечание. ¹ По сравнению с контрольной группой; ² на фоне потребления ВУВЖР.

[Note. ¹Compared to the control group; ²Against the background of HFCD consumption].

Видно, что потребление ВУВЖР мышами DBA/2J привело к статистически значимым изменениям в 4 метаболических путях, а мышами DBCB, помимо этого, ещё в 5 метаболических путях. Потребление Рес не вызвало статистически значимых изменений KEGGS у мышей DBA/2J, а у мышей тетрагибридов повлияло на mmu04512 ECM-receptor interaction. Добавка l-Кар вызвала статистически значимые изменения в mmu00830 Retinol metabolism только у мышей DBCB.

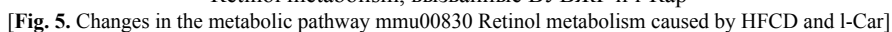
На рис. 5 сопоставлены изменения, вызванные в mmu00830 Retinol metabolism действием ВУВЖР и влиянием l-Кар.

Видно, что потребление ВУВЖР вызывает сходные изменения в рассматриваемом метаболическом пути у линейных мышей и тетрагибридов, за исключением противоположной направленности в ДЭ *Cyp4a11* (эпоксигеназы жирных кислот), подавляемой у DBA/2J и активируемой у DBCB. Статистически значимого ответа данного метаболического пути на потребление Рес у животных обоих генотипов и на l-Кар у DBA/2J не выявлено. У мышей тетрагибридов DBCB в результате добавления l-Кар к ВУВЖР наблюдается перемена знака ДЭ гена фермента КФ (код фермента) 1.3.99.23 (метаболический блок образования all-trans-13,14-dihydroretinol), гена фермента КФ 1.2.1.36 (ретиальдегидрогеназа), *Cyp4a11*, а также положительная ДЭ *Ugt2b7* (УДФ-глюкуронозилтрансфераза). Следствием наблюдаемых изменений является, по-видимому, подавление под действием l-Кар образования в печени all-trans-retinoate (ретиноевой кислоты) и ускорение её глюкуроноирования, что может привести к снижению концентрации этого метаболита в печени.

Другой мишенью воздействия ВУВЖР является метаболический путь mmu03320 PPAR signaling pathway (рис. 6).

В этом метаболическом пути у мышей DBA/2J и DBCB отмечается положительная ДЭ гена *PPAR* и отрицательная – *Scd1*. При этом только мышам DBCB в данном метаболическом пути свойственны активация экспрессии гена *RXR* и подавление *FABP*, а направленность в изменении *Cyp4a1* у линейных мышей и тетрагибридов является противоположной. Изменения в метаболическом пути mmu00590 Arachidonic acid metabolism, характеризующиеся появлением дисбаланса в экспрессии изоформ цитохрома P450 *Cyp4a* и *Cyp2*, отвечающих за синтез различных гидроксид- и эпоксипроизводных арахидоновой кислоты, характерны только для мышей DBCB (рис. 7).

Отмечено также влияние ВУВЖР на метаболические пути *Cyp450*-зависимых путей метаболизма ксенобиотиков и лекарственных препаратов, а у мышей DBCB также и обмена ряда аминокислот, включая аланин, аспарат, глутамат и аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин и валин). Статистически значимого влияния как Рес, так и l-Кар на эти метаболические пути не выявлено. В метаболическом пути mmu04512 ECM-receptor interaction у мышей DBCB, получавших добавку Рес к ВУВЖР, отмечалось усиление взаимодействия (на уровне мРНК) коллагена межклеточного матрикса с мембранными рецепторными белками α - и β -интегринами.



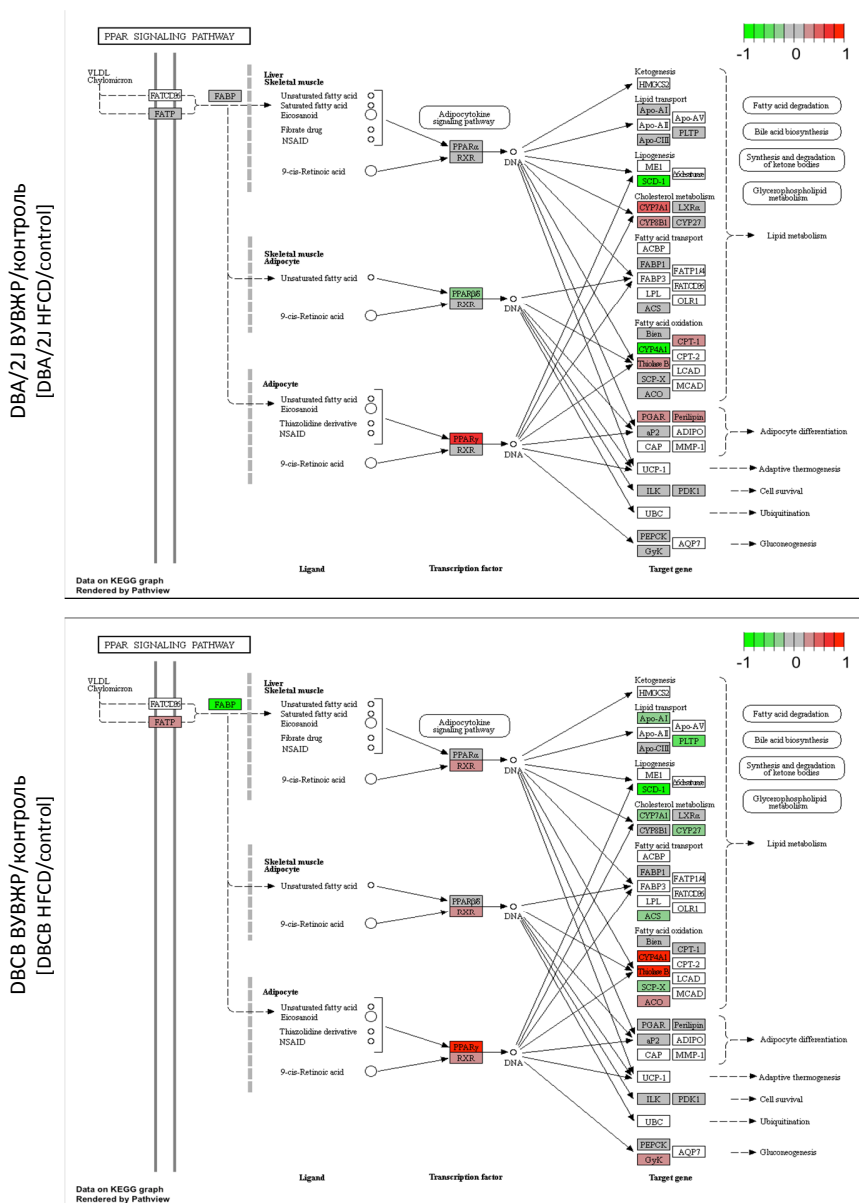


Рис. 6. Изменения в метаболическом пути mmu03320 PPAR signaling pathway при потреблении ВУВЖР у мышей DBA/2J и DBCB [Fig. 6. Changes in the metabolic pathway mmu03320 PPAR signaling pathway in the condition of HFCD consumption in DBA/2J and DBCB mice]

Проведенные исследования показали наличие как сходных черт, так и различий в реакции транскриптома печени на потребление ВУВЖР и добавки к нему БАВ Рес и l-Кар у линейных мышей DBA/2J и отличающихся

ния ионов тяжелых металлов и антиоксидантной активностью рассматривается как фактор, препятствующий развитию ожирения и жирового гепатоза [21]. Эффект компенсаторного повышения экспрессии *Mt1* известен из данных клинических наблюдений [22]. В числе других согласованно отвечающих генов у линейных мышей и тетрагибридов находится *Aatkl* (Apoptosis-associated tyrosine kinase 1), маркирующий усиление процессов апоптоза в ткани [23], а также гены, участвующие в процессах липогенеза – *Msmo1* (Methylsterol Monooxygenase 1) [24], *Scd1* (stearoyl-CoA desaturase) [25] и *Pparg* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) [26].

Несмотря на наличие в целом положительной корреляции между величинами ДЭ у тетрагибридов DBCB и линейных мышей DBA/2J, четыре гена ответили на потребление экспериментального рациона у них по-разному. В их числе *Nr1d1* (известный также как Rev-erba) является ключевым регулятором циркадного ритма и обладает плеiotропной функцией в метаболизме липидов. По данным [27], сниженная экспрессия этого гена (что специфически наблюдалось у DBCB) связана у мышей с развитием метаболического синдрома, повышенного отложения жира и атрофии скелетных мышц. Продукт гена *Isg15* представляет собой убиквитин-подобный белок, индуцируемый интерфероном- γ , для которого характерна повышенная экспрессия в печени при воспалении, обусловленном различными вирусными и паразитарными инфекциями [28]. Положительная ДЭ этого гена у DBCB-мышей, по-видимому, маркирует у них процесс воспаления, связанного с избыточным отложением жира в ткани печени. *Cyp4a31* кодирует одну из изоформ фермента семейства цитохрома P450 4a, являющегося по своей функции эпоксигеназой полиненасыщенных жирных кислот [29]. Избыточная экспрессия этого белка у DBCB может приводить к гиперпродукции окси- и эпоксипроизводных арахидоновой кислоты, обладающих провоспалительным действием.

Уникальна для мышей DBCB с фенотипом ожирения при потреблении ВУВЖР ДЭ целого ряда функционально-значимых генов. В их числе статистически значимой ($p\text{-value} < 0,01$; $\text{adj.}p\text{-value} < 0,1$) положительной ДЭ характеризовались *Sult2a7* (сульфотрансфераза), ген фермента 2-й стадии системы детоксикации ксенобиотиков [30]; липогенные гены: *Wnt5b* (стимулятор адипогенеза, ко-активатор PPAR γ) [31], *Acaa1b* (ацетил-КоА ацилтрансфераза), ключевой фермент β -окисления жирных кислот, контролируемый PPAR α [32]. Отрицательная ДЭ выявлена для *Mgat2* (monoacylglycerol acyltransferase-2), отвечающего за синтез диглициридов и связанного с избыточным накоплением жира и инсулиновой резистентностью [33]; *G6pdx* (Glucose-6-phosphate dehydrogenase) – лимитирующий фермент пентозофосфатного пути, играющий важную роль в регуляции окислительно-восстановительного равновесия в клетке [34]; *Sucnr1* (рецептор 1 сукцината), отвечающий за формирование противовоспалительного фенотипа печеночных макрофагов [35]; *Cdh1* и *Psen2* (значение которых будет рассмотрено ниже);

As3mt (Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase), участвующая в детоксикации и выведении соединений мышьяка [36]; *Cyp2c23* (эпоксигеназа арахидоновой кислоты) [37]; *Fabp5* – ген эктопически экспрессированного транспортера жирных кислот клеток эпидермиса, облегчающего перенос жирных кислот в клетку и участвующего в развитии стеатоза, окислительного стресса и воспаления [38].

У мышей DBA/2J, не развивших видимых признаков ожирения при потреблении ВУВЖР, наблюдался другой профиль ДЭ генов, участвующих в процессах углеводно-энергетического обмена, липогенеза и воспаления. А именно, у животных этой линии показана положительная ДЭ на уровне тенденции ($p\text{-value} < 0,01$; $\text{adj.}p\text{-value} > 0,1$) гена *Maff* (кофактор Nrf2-опосредуемой активации антиоксидант-чувствительных элементов генома) [39], *S100a9*, известного также как *MRP14* – миелоид-родственный белок, играющий роль в реакциях врожденного иммунитета [40], и *Klf9* – фактора дифференцировки адипоцитов, регулируемого PPAR γ [41].

Отрицательная ДЭ отмечена для гена *Prg4* (протеогликан 4), возможно, отвечающего за накопление избытка жира, дислипидемию и инсулиновую резистентность [42], *Didol* (транскрипционный фактор, участвующий в процессах апоптоза) и *Igfbp1* (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1), участвует в развитии гипергликемии на высокоуглеводных рационах и является биомаркером метаболического синдрома [43]. Следует отметить, что в нашем предыдущем исследовании [44] *Igfbp1* ответил противоположной по направленности ДЭ в ответ на потребление флавоноида кверцетина у генетически тучных мышей db/db и мышей линии C57Bl/6J, получавших ВУВЖР.

Переходя к обсуждению эффектов влияния Рес и I-Кар на полнотранскриптомный профиль ткани печени, следует в первую очередь остановиться на генах, ответивших противоположной по знаку статистически значимой ДЭ на ВУВЖР, с одной стороны, и на оба типа добавок – с другой. У мышей тетрагбридов DBCB показана ДЭ для генов *Psen2*, *Lgals1* и *Cdh1*.

Для *Psen2* (presenilin 2), подавляемого на ВУВЖР и активируемого при потреблении обеих добавок, показано наличие выраженного противовоспалительного действия [45]. Данный белок представляет собой одну из субъединиц мембранной связанной протеазы (γ -секретаза), отвечающей за элиминацию дефектных клеточных белков. В ЦНС он, по-видимому, играет важную роль в защите от развития болезни Альцгеймера; значение его экспрессии в периферических органах, включая печень, мало изучено.

Такой же направленностью ДЭ характеризовался *Cdh1*. Он кодирует cadherin-1, известный также как LCAM, принадлежащий к семейству кальций-зависимых трансмембранных белков клеточной адгезии, играющих важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, эпителиально-мезенхимальных взаимодействиях, сосудистом росте и препятствующий процессам опухолеобразования [46]. Нарушенная под действием ВУВЖР экспрессия

этого функционально значимого белка у мышей DBCB восстанавливается под действием обоих изученных биологически активных веществ.

В противоположность двум предыдущим генам *Lgals* (синоним Galectin-1) характеризовался положительной ДЭ на ВУВЖР, обрабатываемой под действием l-Кар и Рес. Это лектиноподобный белок, иммунорегулятор и маркер клеточной дифференцировки, функционально связанный с клеточными маркерами CD2, CD3e, CD4 и CD7 [47]. Снижение экспрессии этого гена под действием Рес и l-Кар может способствовать профилактике воспаления и фиброза в печени [48].

У мышей DBA/2J потребление Рес привело к обращению направленно-сти ДЭ гена *G6pc* (глюкозо-6-фосфатаза), отвечающей за выведение свободной глюкозы из клетки [49] и ряда других генов с известной функцией (см. табл. 2), однако данные эффекты проявлялись только на уровне тенденции ($p\text{-value} < 0,05$; $\text{adj.}p\text{-value} > 0,1$). l-Кар обладал у мышей этой линии способностью возвращать к контрольному уровню положительную на ВУВЖР ДЭ экспрессию *Mvk* (mevalonate kinase), гена фермента, участвующего в биосинтезе холестерина, но данный эффект статистически не значим.

Как известно, изменения в уровнях метаболитов ретинола, при посредстве RXR-рецепторов, действующих в ансамбле с PPAR γ , играют важную роль в регуляции процессов липидного обмена [50]. В этой связи большой интерес представляют изменения, наблюдаемые в метаболическом пути mmu00830 Retinol metabolism у линейных мышей и тетрагибридов, и способность l-Кар обращать часть наблюдаемых при этом эффектов у мышей DBCB, что фенотипически согласуется с его гипополипидемическим действием у мышей-тетрагибридов. В наших предыдущих исследованиях выявлены дифференцированные эффекты влияния на этот метаболический путь кверцетина у наследственно тучных мышей db/db и мышей C57Bl/6J, получавших высокожировую рацион [44], и у тучных крыс линии Zucker ZF [51]. Эти данные, возможно, указывают на универсальную роль метаболизма ретиноидов как эффекторного звена различных диетических воздействий. В частности, это, по-видимому, относится и к гипополипидемическому действию l-Кар, не сводящемуся к простому механистическому объяснению его роли как «сжигателя жира».

Изменения в метаболическом пути mmu00590 Arachidonic acid metabolism, выявленные у мышей-тетрагибридов DBCB, включают нарушение баланса выработки эйкозаноидов, что вносит важный вклад в развитие хронического системного воспаления при ожирении, диабете 2-го типа, гипертензии, коронарной болезни сердца, аутоиммунных и других алиментарно-зависимых заболеваниях [52]. В этой связи характерно отсутствие влияния ВУВЖР на этот метаболический путь у мышей DBA/2J, резистентных к развитию индуцированного рационом ожирения.

Таким образом, результаты проведенных полнотранскриптомных исследований указывают на значительные различия в профиле ДЭ генов в пече-

ни в ответ на применяемые диетические воздействия (потребление ВУВЖР, l-Кар и Рес в составе ВУВЖР) у мышей линии DBA/2J и тетрагибридов DBCB, различающихся по своей склонности к развитию фенотипа индуцированного рационом ожирения. В основе выявленных изменений, как можно предположить, более высокое аллельное разнообразие генов у тетрагибридных мышей DBCB по сравнению с линейными животными, что нашло отражение у первых в гораздо более широком спектре эффектов ДЭ в ответ на потребление как ВУВЖР, так и обоих биологически активных веществ.

Заключение

Результаты настоящей работы показывают, что полнотранскриптомный анализ позволяет получить ценную дополнительную информацию для оценки диетических влияний на доклинических *in vivo* моделях, воспроизводящих различную генетически детерминированную восприимчивость организма к развитию алиментарного ожирения. В качестве таких моделей в нашем исследовании использованы линейные мыши DBA/2J и мыши-тетрагибриды DBCB. При этом ключевые механизмы изменений, вызываемых в транскриптоме животных и сопряженных с изменениями в фенотипе, состоят, по-видимому, во вмешательстве изученных диетических факторов в ключевые метаболические пути, такие как PPAR-сигнальный путь, обмен ретиноидов и эйкозаноидов, причем направленность этих изменений в значительной мере зависит от исходного генотипа животного. Полученные данные могут иметь значение для доклинической проверки и последующих клинических испытаний различных БАВ, предлагаемых для диетотерапии вышеуказанных заболеваний, с учетом индивидуальных генетических особенностей больных, что часто бывает необходимо в клинической практике.

Литература

1. Тутельян В.А., Киселёва Т.Л., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Киселёва М.А., Саркисян В.А. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // Вопросы питания. 2016. Т. 84, № 4. С. 46–60.
2. Тутельян В.А., Кочеткова А.А., Саркисян В.А. Специализированные пищевые продукты в современной парадигме алиментарной коррекции нарушений метаболизма // FOODLIFE 2018. Генетические ресурсы растений и здоровое питание: потенциал зерновых культур : материалы конференции. 2018. С. 22.
3. Bojanowska E., Ciosek J. Can we selectively reduce appetite for energy-dense foods? An overview of pharmacological strategies for modification of food preference behavior // Current Neuropharmacology. 2016. Vol. 14, № 22. PP. 118–142. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151109103147>
4. Rauf A., Imran M., Suleria H.A.R., Ahmad B., Peters D.G., Mubarak M.S. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol // Food and Function. 2017. Vol. 8, № 12. PP. 4284–4305. <https://doi.org/10.1039/c7fo01300k>

5. Repossi G., Das U., Eynard A.R. Molecular basis of the beneficial actions of resveratrol // Archives of Medical Research. 2020. Vol. 51, № 2. PP. 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.01.010>
6. Alam Md.A., Kauter K., Withers K., Sernia C., Brown L. Chronic l-arginine treatment improves metabolic, cardiovascular and liver complications in diet-induced obesity in rats // Food and Function. 2013. Vol. 4, № 1. PP. 83–91. <https://doi.org/10.1039/c2fo30096f>
7. Раджабкადиев Р.М., Коростелева М.М., Евстратова В.С., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А. L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике // Вопросы питания. 2015. Т. 84, № 3. С. 4–12.
8. Brass E.P. Carnitine and sports medicine: use or abuse? // Annals of the New York Academy of Sciences. 2004. Vol. 1033, № 1. PP. 67–78. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.006>
9. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 1. С. 22–29.
10. Christenson J., Whitby S.J., Mellor D., Thomas J., McKune A., Roach P.D., Naumovski N. The effects of resveratrol supplementation in overweight and obese humans: a systematic review of randomized trials // Metabolic syndrome and related disorders. 2016. Vol. 14, № 7. PP. 323–33. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0035>
11. Pooyandjoo M., Nouhi M., Shab-Bidar S., Djafarian K., Olyaeemanesh A. The effect of L-carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Obesity Reviews. 2016. Vol. 17, № 10. PP. 970–976. <https://doi.org/10.1111/obr.12436>
12. Nadler S.T., Stoehr J.P., Schueler K.L., Tanimoto G., Yandell B.S., Attie A.D. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000. Vol. 97, № 21. PP. 11371–11376. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11371>
13. Apryatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V., Soto J.S., Fesenko Z.S., Gainetdinov R.R., Gmoshinski I.V. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats // Physiological Reports. 2019. Vol. 7, № 4. e13987. <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
14. Apryatin S.A., Trusov N.V., Gorbachev A.Yu., Naumov V.A., Balakina A.S., Mzhel'skaya K.V., Gmoshinski I.V. Comparative whole transcriptome profiling of liver tissue from Wistar rats fed with diets containing different amounts of fat, fructose, and cholesterol // Biochemistry (Moscow). 2019. Vol. 84. PP. 1093–1106. <https://doi.org/10.1134/S0006297919090128>
15. Apryatin S.A., Trusov N.V., Gorbachev A.J., Naumov V.A., Mzhel'skaya K.V., Balakina A.S., Gmoshinski I.V. Full transcriptome profiling of the liver of fat-, fructose and cholesterol-fed C57Black/6J Mice // Russian Journal of Genetics. 2019. Vol. 55, № 4. PP. 399–410. <https://doi.org/10.1134/S1022795419040021>
16. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological). 1995. Vol. 57, № 1. PP. 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
17. Трусов Н.В., Мжельская К.В., Шипелин В.А., Шумакова А.А., Тимонин А.Н., Ригер Н.А., Апрытин С.А., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Влияние L-карнитина на иммунологические, интегральные и биохимические показатели мышечной массы, получающих рацион с избытком жира и фруктозы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105, № 5. С. 619–633. <https://doi.org/10.1134/S0869813919050121>
18. Апрытин С.А., Мжельская К.В., Трусов Н.В., Балакина А.С., Сото Х.С., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Биохимические и

- морфологические показатели инбредных/аутбредных линий и тетрагибрида DBCB мышей в высокосахарозной *in vivo* модели метаболического синдрома // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166, № 7. С. 107–113.
19. Информация фирмы Agilent. URL: https://www.agilent.com/en/product/gene-expression-microarray-platform/gene-expression-exon-microarrays/model-organism-microarrays/sureprint-g3-mouse-gene-expression-microarrays-228472#zoomELIBRARY_669002, (дата обращения: 05.09.2020).
20. Gao M., Ma Y., Liu D. High-fat diet-induced adiposity, adipose inflammation, hepatic steatosis and hyperinsulinemia in outbred CD-1 mice // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, № 3. e0119784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119784>
21. Sato M., Kawakami T., Kondoh M., Takiguchi M., Kadota Y., Himeno S., Suzuki S. Development of high-fat-diet-induced obesity in female metallothionein-null mice // FASEB Journal. 2010. Vol. 24, № 7. PP. 2375–2384. <https://doi.org/10.1096/fj.09-145466>
22. Dos Santos Rocha P.B., de Castro Amorim A., de Sousa A.F., do Monte S.J., da Mata Sousa L.C., do Nascimento Nogueira N., Neto J.M., do Nascimento Marreiro D. Expression of the zinc transporters genes and metallothionein in obese women // Biological Trace Element Research. 2011. Vol. 143, № 2. PP. 603–611. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8887-7>
23. Ma S., Rubin B.P. Apoptosis-associated tyrosine kinase 1 inhibits growth and migration and promotes apoptosis in melanoma // Laboratory Investigation. 2014. Vol. 94, № 4. PP. 430–438. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.13>
24. Xin Y., Li C., Guo Y., Xiao R., Zhang H., Zhou G. RNA-Seq analysis reveals a negative role of MSMO1 with a synergized NSDHL expression during adipogenesis of 3T3-L1 // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2019. Vol. 83, № 4. PP. 641–652. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1559719>
25. Burhans M.S., Flowers M.T., Harrington K.R., Bond L.M., Guo C.A., Anderson R.M., Ntambi J.M. Hepatic oleate regulates adipose tissue lipogenesis and fatty acid oxidation // Journal of Lipid Research. 2015. Vol. 56, № 2. PP. 304–318. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054429>
26. Hall J.M., Powell H.R., Rajic L., Korach K.S. The role of dietary phytoestrogens and the nuclear receptor PPAR γ in adipogenesis: an in vitro study // Environmental Health Perspectives. 2019. Vol. 127, № 3. e37007. <https://doi.org/10.1289/EHP3444>
27. Welch R.D., Billon C., Kameric A., Burris T.P., Flaveny C.A. Rev-erb α heterozygosity produces a dose-dependent phenotypic advantage in mice // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 5. e0227720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227720>
28. Napolitano A., van der Veen A.G., Bunyan M., Borg A., Frith D., Howell S., Kjaer S., Beling A., Snijders A.P., Knobeloch K.P., Frickel E.M. Cysteine-reactive free ISG15 generates IL-1 β -producing CD8 α + dendritic cells at the site of infection // Journal of Immunology. 2018. Vol. 201, № 2. PP. 604–614. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701322>
29. Xu Y., Knipp G.T., Cook T.J. Expression of CYP4A isoforms in developing rat placental tissue and rat trophoblastic cell models // Placenta. 2005. Vol. 26, № 2–3. PP. 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.05.006>
30. Kocarek T.A., Duanmu Z., Fang H.L., Runge-Morris M. Age- and sex-dependent expression of multiple murine hepatic hydroxysteroid sulfotransferase (SULT2A) genes // Biochemical Pharmacology. 2008. Vol. 76, № 8. PP. 1036–1046. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.032>
31. van Tienen F.H.J., Laeremans H., van der Kallen C.J.H., Smeets H.J.M. Wnt5b stimulates adipogenesis by activating PPAR γ , and inhibiting the beta-catenin dependent Wnt signaling pathway together with Wnt5a // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2009. Vol. 387, № 1. PP. 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.07.004>

32. Fidaleo M., Arnauld S., Clémencet M.C., Chevillard G., Royer M.C., De Bruycker M., Wanders R.J.A., Athias A., Gresti J., Clouet P., Degrace P., Kersten S., Espeel M., Latruffe N., Nicolas-Francès V., Mandard S. A role for the peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase B enzyme in the control of PPAR α -mediated upregulation of SREBP-2 target genes in the liver // *Biochimie*. 2011. Vol. 93, № 5. PP. 876–891. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.02.001>
33. Tsuchida T., Fukuda S., Aoyama H., Taniuchi N., Ishihara T., Ohashi N., Sato H., Wakimoto K., Shiotani M., Oku A. MGAT2 deficiency ameliorates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting intestinal fat absorption in mice // *Lipids in Health and Disease*. 2012. Vol. 11. e75. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-75>
34. Ham M., Sik S.C., Shin K.C., Choi G., Kim J.W., Noh J.R., Kim Y.H., Ryu J.W., Yoon K.H., Lee C.H., Kim J.B. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency improves insulin resistance with reduced adipose tissue inflammation in obesity // *Diabetes*. 2016. Vol. 65, № 9. PP. 2624–2638. <https://doi.org/10.2337/db16-0060>
35. Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., Hernández-Alvarez M.I., Ejarque M., Núñez-Roa C., Horrillo D., Maymó-Masip E., Rodríguez M.M., Fradera R., de la Rosa J.V., Jorba R., Megia A., Zorzano A., Medina-Gómez G., Serena C., Castrillo A., Vendrell J., Fernández-Veledo S. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity // *Nature Immunology*. 2019. Vol. 20, № 5. PP. 581–592. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0372-7>
36. Hughes M.F., Edwards B.C., Herbin-Davis K.M., Saunders J., Styblo M., Thomas D.J. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase genotype affects steady-state distribution and clearance of arsenic in arsenate-treated mice // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2010. Vol. 249, № 3. PP. 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.09.017>
37. Imaoka S., Wedlund P.J., Ogawa H., Kimura S., Gonzalez F.J., Kim H.Y. Identification of CYP2C23 expressed in rat kidney as an arachidonic acid epoxygenase // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993. Vol. 267, № 2. PP. 1012–1016.
38. Peng Y., Rideout D., Rakita S., Lee J., Murr M. Diet-induced obesity associated with steatosis, oxidative stress, and inflammation in liver // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012. Vol. 8, № 1. PP. 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.019>
39. Katsuoka F., Motohashi H., Ishii T., Aburatani H., Engel J.D., Masayuki Y. Genetic evidence that small maf proteins are essential for the activation of antioxidant response element-dependent genes // *Molecular and Cellular Biology*. 2005. Vol. 25, № 18. PP. 8044–8051. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.18.8044-8051.2005>
40. Xia C., Razavi M., Rao X., Braunstein Z., Mao H., Toomey A.C., Wang Y., Simon D.I., Zhao S., Rajagopalan S., Zhong J. MRP14 enhances the ability of macrophage to recruit T cells and promotes obesity-induced insulin resistance // *International Journal of Obesity*. 2019. Vol. 43, № 12. PP. 2434–2447. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0366-4>
41. Pei H., Yao Y., Yang Y., Liao K., Wu J.R. Krüppel-like factor KLF9 regulates PPAR γ transactivation at the middle stage of adipogenesis // *Cell Death and Differentiation*. 2011. Vol. 18, № 2. PP. 315–327. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.100>
42. Nahon J.E., Hoekstra M., van Harmelen V., Rensen P.C.N., van Dijk W.K., Kooijman S., Van Eck M. Proteoglycan 4 deficiency protects against glucose intolerance and fatty liver disease in diet-induced obese mice // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. 2019. Vol. 1865, № 2. PP. 494–501. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.009>
43. Degenhardt T., Matilainen M., Herzig K.H., Dunlop T.W., Carlberg C. The insulin-like growth factor-binding protein 1 gene is a primary target of peroxisome proliferator-activated receptors // *The Journal of Biological Chemistry*. 2006. Vol. 281, № 51. PP. 39607–39619. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605623200>
44. Трусов Н.В., Апрятин С.А., Шипелин В.А., Гмошинский И.В. Полнотранскриптомный анализ генов печени мышей в сравнительном исследовании эффективности

- кверцетина на двух моделях ожирения // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66, № 5. С. 31–47. <https://doi.org/10.14341/probl12561>
45. Jiang X., Zhang D., Shi J., Chen Y., Zhang P., Mei B. Increased inflammatory response both in brain and in periphery in presenilin 1 and presenilin 2 conditional double knock-out mice // Journal of Alzheimers Disease. 2009. Vol. 18, № 3. PP. 515–523. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1164>
46. Schneider M.R., Kolligs F.T. E-cadherin's role in development, tissue homeostasis and disease: insights from mouse models: tissue-specific inactivation of the adhesion protein E-cadherin in mice reveals its functions in health and disease // Bioessays. 2015. Vol. 37, № 3. PP. 294–304. <https://doi.org/10.1002/bies.201400141>
47. Potikha T., Ella E., Cerliani J.P., Mizrahi L., Pappo O., Rabinovich G.A., Galun E., Goldenberg D.S. Galectin-1 is essential for efficient liver regeneration following hepatectomy // Oncotarget. 2016. Vol. 7, № 22. PP. 31738–31754. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9194>
48. Jiang Z.J., Shen Q.H., Chen H.Y., Yang Z., Shuai M.Q., Zheng S.S. Galectin-1 gene silencing inhibits the activation and proliferation but induces the apoptosis of hepatic stellate cells from mice with liver fibrosis // International Journal of Molecular Medicine. 2019. Vol. 43, № 1. PP. 103–116. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3950>
49. Kim G.Y., Lee Y.M., Cho J.H., Pan C.J., Jun H.S., Springer D.A., Mansfield B.C., Chou J.Y. Mice expressing reduced levels of hepatic glucose-6-phosphatase- α activity do not develop age-related insulin resistance or obesity // Human Molecular Genetocs. 2015. Vol. 24, № 18. PP. 5115–5125. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv230>
50. Plutzky J., Kelly D.P. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance // Circulation Research. 2011. Vol. 108, № 8. PP. 1002–1016. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226860>
51. Трусов Н.В., Апрытин С.А., Горбачев А.Ю., Наумов В.А., Мжельская К.В., Гмошинский И.В. Влияние гиперкалорийного рациона и кверцетина на полнотранскриптомный профиль ткани печени крыс линии Zucker-LEPR^{fa} // Проблемы эндокринологии. 2018. Т. 64, № 6. С. 371–382. <https://doi.org/10.14341/probl9936>
52. Das U.N. Bioactive lipids in age-related disorders. In: Guest P. (eds) Reviews on new drug targets in age-related disorders // Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1260. Springer, Cham. 2020. PP. 33–83. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42667-5_3

*Поступила в редакцию 29.03.2021 г.; повторно 25.05.2021 г.;
принята 27.05.2021 г.; опубликована 29.06.2021 г.*

Авторский коллектив:

Трусов Никита Вячеславович, н.с. лаборатории энзимологии питания, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

E-mail: nikkitosu@yandex.ru

Апрытин Сергей Алексеевич, канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга Физиологического отдела им И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>

E-mail: apryatin@mail.ru

Тимонин Андрей Николаевич, канд. биол. наук, м.н.с. лаборатории иммунологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6087-6918>

E-mail: andrey8407@mail.ru

Шипелин Владимир Александрович, канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

Гмошинский Иван Всеволодович, д-р биол. наук, в.н.с. лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

E-mail: gmosh@ion.ru

Никитюк Дмитрий Борисович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

E-mail: nikitjuk@ion.ru

For citation: Trusov NV, Apryatin SA, Timonin AN, Shipelin VA, Gmoshinski IV, Nikityuk DB. Comparative evaluation of the effect of resveratrol and carnitine on the full transcriptomic profile of liver tissue in mice with different sensitivity to the development of alimentary obesity. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2021;54:83-115. doi: 10.17223/19988591/54/5 In Russian, English Summary

**Nikita V. Trusov¹, Sergey A. Apryatin², Andrej N. Timonin¹,
Vladimir A. Shipelin^{1,3}, Ivan V. Gmoshinski¹, Dmitriy B. Nikityuk^{1,4}**

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

³ Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Comparative evaluation of the effect of resveratrol and carnitine on the full transcriptomic profile of liver tissue in mice with different sensitivity to the development of alimentary obesity

Specialized food products and biologically active food supplements enriched with minor biologically active substances are considered as a useful supplement in the treatment of obesity and other nutrition-dependent diseases. Biologically active substances of food can have a complex effect on the expression of a large number of genes, which can affect the results of a therapy. The aim of the study was to analyze the nutrigenomic mechanisms of the effect of biologically active substances - l-carnitine and resveratrol on the expression of liver genes of DBA/2J mice and DBCB tetrahybrid, differing in genotype and sensitivity to the development of diet-induced obesity, using the method of full transcriptomic profiling of liver tissue.

We carried out the experiment on male DBA/2J mice and the hybrid of the 2nd generation DBCB, obtained by crossing 4 lines of mice (DBA/2J, BALB/c, CBA/lac and C57Black/6J). Mice for the experiment were obtained from Stolbovaya nursery, Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency (Moscow region, Russia). We worked with animals in accordance with international recommendations (Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes adopted on September 22, 2010; Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth Edition / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the National Academies. Washington: The National Academies Press. 2011). The mice were divided into four groups with an equal number of 8 individuals. During 65 days, animals of the 1st (control) groups received a balanced semi-synthetic diet and purified drinking water, the 2nd groups received a high-

carbohydrate and high-fat diet with a high fat content (30% by of dry matter of the diet) and replacing drinking water by 20% fructose solution, 3rd groups - high-carbohydrate and high-fat diet with the addition of resveratrol at a dose of 25 mg/kg body weight, 4th groups - high-carbohydrate and high-fat diet with the addition of l-carnitine at a dose of 300 mg/kg body weight. Full transcriptome analysis was performed using the Gene Expression Hybridization Kit (Agilent Technologies, USA) on SurePrint G3 Mouse GE 8×60K Microarray Kit microarrays. Differential gene expression was expressed as base 2 logarithm of increasing or decreasing fluorescence ($\log_2FC$) compared to control groups, separately for DBA/2J and DBCB mice. Chip scan data and calculation of differential expression values were exported to the “R” IDE and bioinformatics analysis was performed with quantile normalization and further analysis in the limma package. The packages AnnotationDbi, org.Rn.db, pathview, gage, gageData were used to identify metabolic pathways among the genes, metabolic pathways and functions of biological systems presented in the international database Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes and to visualize them. To visualize the results at all stages, the standard “R” graphics and additional packages ggplot2, ggrepel, and gplots were used. Liver morphology was studied by light microscopy after staining with hematoxyline-eosine (See Fig. 1).

We revealed differential expression for at least one of the intergroup comparisons in the amount of $|\log_2FC| \geq 0.5$ (towards both enhancement and attenuation) and at a $p\text{-value} \leq 0.05$ for 415 transcripts, of which 311 were identified with proteins or RNA with a known function (See Tables 1-3). Consumption of a high-carbohydrate and high-fat diet was reflected in differential expression of 62 genes in DBA/2J mice and 97 in DBCB mice. In DBA/2J mice fed on a high-carbohydrate and high-fat diet, supplementation with resveratrol and l-carnitine caused a differential expression of 26 genes each. At the same time, only 2 genes (*Pklr*; *Tkfc*) responded to resveratrol and l-carnitine in mice of this strain. In DBCB tetrahybrid mice, resveratrol consumption corresponded to differential expression of 147 genes, and l-carnitine consumption corresponded to 221 genes. 61 genes from DBCB mice responded to both supplements, and the number of genes simultaneously targeted by high-carbohydrate and high-fat diets, resveratrol and l-carnitine was 10 (See Fig. 2). The gene expression profiles in DBA/2J and DBCB mice formed two separate clusters, the differences within which, determined by the composition of the diets, were less significant than the interstrain differences (See Fig. 3). Differential expression values in DBCB and DBA mice responding to HFCD and both supplements correlated negatively (See Fig. 4). The consumption of a high-carbohydrate and high-fat diet in DBA/2J mice resulted in significant changes in 4 metabolic pathways, and in DBCB mice, in addition, in 5 more metabolic pathways. Resveratrol consumption did not cause significant changes in DBA/2J mice, and in tetrahybrid mice it affected mmu04512 ECM-receptor interaction. L-carnitine supplementation caused significant changes in mmu00830 Retinol metabolism only in DBCB mice (See Table 4). Consumption of a high-carbohydrate and high-fat diet produced similar changes in the mmu00830 Retinol metabolism pathway in both mice (See Fig. 5). In metabolic pathway mmu03320 PPAR signaling pathway DBA/2J and DBCB mice showed positive differential expression of the *PPAR γ* gene and negative *Scd1*. At the same time, only DBCB mice in this metabolic pathway are characterized by activation of the *RXR* gene expression and suppression of *FABP*, and the direction in changing *Cyp4a1* in both mice is opposite (See Fig. 6). Changes in the metabolic pathway mmu00590 Arachidonic acid metabolism characterized by the imbalance in the expression of Cyp4a and Cyp2 isoforms, which are responsible for the synthesis of various hydroxy and epoxy derivatives of arachidonic acid, is characteristic only of DBCB mice (See Fig. 7). Thus, the experiments performed revealed both a certain similarity and differences in the response of the transcriptome of DBA/2J and

DBCB mice to the consumption of a high-carbohydrate and high-fat diet, resveratrol and L-carnitine. The mechanisms that determine the direction of changes induced in the transcriptome of mice (and in coupled phenotypic changes) are, apparently, in the intervention of the studied dietary factors in key metabolic pathways, such as the PPAR signaling pathway, the metabolism of retinoids and eicosanoids. The data obtained indicate the importance of an adequate choice of a *in vivo* model of obesity and metabolic syndrome in preclinical studies of biologically active substances, in diet therapy and the enrichment of specialized food products with them.

The paper contains 7 Figures, 4 Tables and 52 References.

Key words: transcriptome; gene expression; biologically active substances; mice; obesity.

Funding: This research was funded by the Russian Science Foundation (Grant No. 17-16-01043 “Search for effector units of metabolism regulated by alimentary factors in obesity for the development of innovative specialized food”).

The Authors declare no conflict of interest.

References

1. Tutelyan VA, Kiseleva TL, Kochetkova AA, Smirnova EA, Kiseleva MA, Sarkisyan VA. Promising source of micronutrients for specialized foods with modified carbohydrate profile: traditional medicine experience. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2016;84(4):46-60. In Russian
2. Tutelyan VA, Kochetkova AA, Sarkisyan VA. Foods for special dietary uses in the modern paradigm of the alimentary correction of the metabolome disorders. In: *FOODLIFE 2018. Plant genetic resources and healthy nutrition: the potential of grain crops. Conference Proceedings* (Saint Petersburg, Russia, 18-20 April, 2018). Loskutov IG and Krasil'nikov VN, editors. Saint Petersburg: Topprint Publ.; 2018. pp. 22. In Russian
3. Bojanowska E, Ciosek J. Can we selectively reduce appetite for energy-dense foods? An overview of pharmacological strategies for modification of food preference behavior. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(22):118-142. doi: [10.2174/1570159x14666151109103147](https://doi.org/10.2174/1570159x14666151109103147)
4. Rauf A, Imran M, Suleria HAR, Ahmad B, Peters DG, Mubarak MS. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food Funct*. 2017;8(12):4284-4305. doi: [10.1039/c7fo01300k](https://doi.org/10.1039/c7fo01300k)
5. Repossi G, Das U, Eynard AR. Molecular basis of the beneficial actions of resveratrol. *Archives of Medical Research*. 2020;51(2):105-114. doi: [10.1016/j.arcmed.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.01.010)
6. Alam MdA, Kauter K, Withers K, Sernia C, Brown L. Chronic L-arginine treatment improves metabolic, cardiovascular and liver complications in diet-induced obesity in rats. *Food Funct*. 2013;4(1):83-91. doi: [10.1039/c2fo30096f](https://doi.org/10.1039/c2fo30096f)
7. Radzhabkadiyev RM, Korosteleva MM, Evstratova VS, Nikityuk DB, Khanferyan RA. L-carnitine: properties and perspectives for use in sports practice. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2015;84(3):4-12. In Russian
8. Brass EP. Carnitine and sports medicine: use or abuse? *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033(1):67-78. doi: [10.1196/annals.1320.006](https://doi.org/10.1196/annals.1320.006)
9. Povarova OV, Gorodetskaya EA, Kalenikova EI, Medvedev OS. Metabolic markers and oxidative stress in children's obesity pathogenesis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):22-29. doi: [10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-22-29) In Russian
10. Christenson J, Whitby SJ, Mellor D, Thomas J, McKune A, Roach PD, Naumovski N. The effects of resveratrol supplementation in overweight and obese humans: a systematic review of randomized trials. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(7):323-333. doi: [10.1089/met.2016.0035](https://doi.org/10.1089/met.2016.0035)

11. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. The effect of L-carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016;17(10):970-976. doi: [10.1111/obr.12436](https://doi.org/10.1111/obr.12436)
12. Nadler ST, Stoeckl JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(21):11371-11376. doi: [10.1073/pnas.97.21.11371](https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11371)
13. Apryatin SA, Shipelin VA, Trusov NV, Mzhelskaya KV, Evstratova VS, Kirbaeva NV, Soto JS, Fesenko ZS, Gainetdinov RR, Gmshinski IV. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep*. 2019;7(4):e13987. doi: [10.14814/phy2.13987](https://doi.org/10.14814/phy2.13987)
14. Apryatin SA, Trusov NV, Gorbachev AY, Naumov VA, Balakina AS, Mzhel'skaya KV, Gmshinski IV. Comparative whole transcriptome profiling of liver tissue from Wistar rats fed with diets containing different amounts of fat, fructose, and cholesterol. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84:1093-1106. doi: [10.1134/S0006297919090128](https://doi.org/10.1134/S0006297919090128)
15. Apryatin SA, Trusov NV, Gorbachev AJ, Naumov VA, Mzhel'skaya KV, Balakina AS, Gmshinski IV. Full transcriptome profiling of the liver of fat-, fructose and cholesterol-fed C57Black/6J Mice. *Russian J Genetics*. 2019;55(4):399-410. doi: [10.1134/S1022795419040021](https://doi.org/10.1134/S1022795419040021)
16. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B*. 1995;57:289-300. doi: [10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x](https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x)
17. Trusov NV, Mzhelskaya KV, Shipelin VA, Shumakova AA, Timonin AN, Riger NA, Apryatin SA, Gmshinski IV, Nikityuk DB. The Influence of L-Carnitine on the Immunological, Integral and Biochemical Parameters of Mice Receiving a Diet With Excess of Fat and Fructose. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(5):619-633. doi: [10.1134/S0869813919050121](https://doi.org/10.1134/S0869813919050121) In Russian, English Summary
18. Apryatin SA, Mzhel'skaya KV, Trusov NV, Balakina AS, Soto KhS, Beketova NA, Kosheleva OV, Gmshinskiy IV, Nikityuk DB. Biochemical and morphological parameters of inbred/outbred lines and DBCB tetrahybrid mouse in high-sugar *In Vivo* model of metabolic syndrome]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;166(7):107-113. doi: [10.1007/s10517-018-4296-2](https://doi.org/10.1007/s10517-018-4296-2)
19. *Informatsiya firmy Agilent* [Information from Agilent supplier]. Available at: https://www.agilent.com/en/product/gene-expression-microarray-platform/gene-expression-exon-microarrays/model-organism-microarrays/sureprint-g3-mouse-gene-expression-microarrays-228472#zoomELIBRARY_669002 (accessed: 05.09.2020).
20. Gao M, Ma Y, Liu D. High-fat diet-induced adiposity, adipose inflammation, hepatic steatosis and hyperinsulinemia in outbred CD-1 mice. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119784. doi: [10.1371/journal.pone.0119784](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119784)
21. Sato M, Kawakami T, Kondoh M, Takiguchi M, Kadota Y, Himeno S, Suzuki S. Development of high-fat-diet-induced obesity in female metallothionein-null mice. *FASEB J*. 2010;24(7):2375-2384. doi: [10.1096/fj.09-145466](https://doi.org/10.1096/fj.09-145466)
22. Dos Santos Rocha PB, de Castro Amorim A, de Sousa AF, do Monte SJ, da Mata Sousa LC, do Nascimento Nogueira N, Neto JM, do Nascimento Marreiro D. Expression of the zinc transporters genes and metallothionein in obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):603-611. doi: [10.1007/s12011-010-8887-7](https://doi.org/10.1007/s12011-010-8887-7)
23. Ma S, Rubin BP. Apoptosis-associated tyrosine kinase 1 inhibits growth and migration and promotes apoptosis in melanoma. *Lab Invest*. 2014;94(4):430-438. doi: [10.1038/labinvest.2014.13](https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.13)
24. Xin Y, Li C, Guo Y, Xiao R, Zhang H, Zhou G. RNA-Seq analysis reveals a negative role of MSMO1 with a synergized NSDHL expression during adipogenesis of 3T3-L1. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019;83(4):641-652. doi: [10.1080/09168451.2018.1559719](https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1559719)

25. Burhans MS, Flowers MT, Harrington KR, Bond LM, Guo CA, Anderson RM, Ntambi JM. Hepatic oleate regulates adipose tissue lipogenesis and fatty acid oxidation. *J Lipid Res.* 2015;56(2):304-318. doi: [10.1194/jlr.M054429](https://doi.org/10.1194/jlr.M054429)
26. Hall JM, Powell HR, Rajic L, Korach KS. The role of dietary phytoestrogens and the nuclear receptor PPAR γ in adipogenesis: an in vitro study. *Environ Health Perspect.* 2019;127(3):37007. doi: [10.1289/EHP3444](https://doi.org/10.1289/EHP3444)
27. Welch RD, Billon C, Kameric A, Burris TP, Flaveny CA. Rev-erba heterozygosity produces a dose-dependent phenotypic advantage in mice. *PLoS One.* 2020;15(5):e0227720. doi: [10.1371/journal.pone.0227720](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227720)
28. Napolitano A, van der Veen AG, Bunyan M, Borg A, Frith D, Howell S, Kjaer S, Beling A, Snijders AP, Knobloch KP, Frickel EM. Cysteine-reactive free ISG15 generates IL-1 β -producing CD8 α + dendritic cells at the site of infection. *J Immunol.* 2018;201(2):604-614. doi: [10.4049/jimmunol.1701322](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701322)
29. Xu Y, Knipp GT, Cook TJ. Expression of CYP4A isoforms in developing rat placental tissue and rat trophoblastic cell models. *Placenta.* 2005;26(2-3):218-225. doi: [10.1016/j.placenta.2004.05.006](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.05.006)
30. Kocarek TA, Duanmu Z, Fang HL, Runge-Morris M. Age- and sex-dependent expression of multiple murine hepatic hydroxysteroid sulfotransferase (SULT2A) genes. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(8):1036-1046. doi: [10.1016/j.bcp.2008.07.032](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.032)
31. van Tienen FHJ, Laeremans H, van der Kallen CJH, Smeets HJM. Wnt5b stimulates adipogenesis by activating PPAR γ , and inhibiting the beta-catenin dependent Wnt signaling pathway together with Wnt5a. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;387(1):207-211. doi: [10.1016/j.bbrc.2009.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.07.004)
32. Fidaleo M, Arnault S, Clémencet MC, Chevillard G, Royer MC, De Bruycker M, Wanders RJA, Athias A, Gresti J, Clouet P, Degrace P, Kersten S, Espeel M, Latruffe N, Nicolas-Francès V, Mandard S. A role for the peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase B enzyme in the control of PPAR α -mediated upregulation of SREBP-2 target genes in the liver. *Biochimie.* 2011;93(5):876-891. doi: [10.1016/j.biochi.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.02.001)
33. Tsuchida T, Fukuda S, Aoyama H, Taniuchi N, Ishihara T, Ohashi N, Sato H, Wakimoto K, Shiotani M, Oku A. MGAT2 deficiency ameliorates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting intestinal fat absorption in mice. *Lipids Health Dis.* 2012;11:75. doi: [10.1186/1476-511X-11-75](https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-75)
34. Ham M, Sik SC, Shin KC, Choi G, Kim JW, Noh JR, Kim YH, Ryu JW, Yoon KH, Lee CH, Kim JB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency improves insulin resistance with reduced adipose tissue inflammation in obesity. *Diabetes.* 2016;65(9):2624-2638. doi: [10.2337/db16-0060](https://doi.org/10.2337/db16-0060)
35. Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Calvo E, Hernández-Alvarez MI, Ejarque M, Núñez-Roa C, Horrillo D, Maymó-Masip E, Rodríguez MM, Fradera R, de la Rosa JV, Jorba R, Megia A, Zorzano A, Medina-Gómez G, Serena C, Castrillo A, Vendrell J, Fernández-Veledo S. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol.* 2019;20(5):581-592. doi: [10.1038/s41590-019-0372-7](https://doi.org/10.1038/s41590-019-0372-7)
36. Hughes MF, Edwards BC, Herbin-Davis KM, Saunders J, Styblo M, Thomas DJ. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase genotype affects steady-state distribution and clearance of arsenic in arsenate-treated mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;249(3):217-223. doi: [10.1016/j.taap.2010.09.017](https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.09.017)
37. Imaoka S, Wedlund PJ, Ogawa H, Kimura S, Gonzalez FJ, Kim HY. Identification of CYP2C23 expressed in rat kidney as an arachidonic acid epoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(2):1012-1016.
38. Peng Y, Rideout D, Rakita S, Lee J, Murr M. Diet-induced obesity associated with steatosis, oxidative stress, and inflammation in liver. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):73-81. doi: [10.1016/j.soard.2011.07.019](https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.019)

39. Katsuoka F, Motohashi H, Ishii T, Aburatani H, Engel JD, Masayuki Y. Genetic evidence that small maf proteins are essential for the activation of antioxidant response element-dependent genes. *Mol Cell Biol.* 2005;25(18):8044-8051. doi: [10.1128/MCB.25.18.8044-8051.2005](#)
40. Xia Chang, Razavi M, Rao X, Braunstein Z, Mao H, Toomey AC, Wang Y, Simon DI, Zhao S, Rajagopalan S, Zhong J. MRP14 enhances the ability of macrophage to recruit T cells and promotes obesity-induced insulin resistance. *Int J Obes(Lond).* 2019;43(12):2434-2447. doi: [10.1038/s41366-019-0366-4](#)
41. Pei H, Yao Y, Yang Y, Liao K, Wu JR. Krüppel-like factor KLF9 regulates PPAR γ transactivation at the middle stage of adipogenesis. *Cell Death Differ.* 2011;18(2):315-327. doi: [10.1038/cdd.2010.100](#)
42. Nahon JE, Hoekstra M, van Harmelen V, Rensen PCN, van Dijk WK, Kooijman S, Van Eck M. Proteoglycan 4 deficiency protects against glucose intolerance and fatty liver disease in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(2):494-501. doi: [10.1016/j.bbadis.2018.11.009](#)
43. Degenhardt T, Matilainen M, Herzig KH, Dunlop TW, Carlberg C. The insulin-like growth factor-binding protein 1 gene is a primary target of peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem.* 2006;281(51):39607-39619. doi: [10.1074/jbc.M605623200](#)
44. Trusov NV, Apryatin SA, Shipelin VA, Gmoshinskiy IV. Full transcriptome analysis of gene expression in liver of mice in a comparative study of quercetin efficiency on two obesity models. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(5):31-47. doi: [10.14341/probl12561](#) In Russian
45. Jiang X, Zhang D, Shi J, Chen Y, Zhang P, Mei B. Increased inflammatory response both in brain and in periphery in presenilin 1 and presenilin 2 conditional double knock-out mice. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(3):515-523. doi: [10.3233/JAD-2009-1164](#)
46. Schneider MR, Kolligs FT. E-cadherin's role in development, tissue homeostasis and disease: insights from mouse models: tissue-specific inactivation of the adhesion protein E-cadherin in mice reveals its functions in health and disease. *Bioessays.* 2015;37(3):294-304. doi: [10.1002/bies.201400141](#)
47. Potikha T, Ella E, Cerliani JP, Mizrahi L, Pappo O, Rabinovich GA, Galun E, Goldenberg DS. Galectin-1 is essential for efficient liver regeneration following hepatectomy. *Oncotarget.* 2016;7(22):31738-31754. doi: [10.18632/oncotarget.9194](#)
48. Jiang ZJ, Shen QH, Chen HY, Yang Z, Shuai MQ, Zheng SS. Galectin-1 gene silencing inhibits the activation and proliferation but induces the apoptosis of hepatic stellate cells from mice with liver fibrosis. *Int J Mol Med.* 2019;43(1):103-116. doi: [10.3892/ijmm.2018.3950](#)
49. Kim GY, Lee YM, Cho JH, Pan CJ, Jun HS, Springer DA, Mansfield BC, Chou JY. Mice expressing reduced levels of hepatic glucose-6-phosphatase- α activity do not develop age-related insulin resistance or obesity. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5115-5125. doi: [10.1093/hmg/ddv230](#)
50. Plutzky J, Kelly DP. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. *Circ Res.* 2011;108(8):1002-1016. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.110.226860](#)
51. Trusov NV, Apryatin SA, Gorbachev AY, Naumov VA, Mzhel'skaya KV, Gmoshinskiy IV. The effect of hypercaloric diet and Quercetin on the full-transcriptome liver tissue profile of Zucker-LEPR^{fa} rats. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(6):371-382. doi: [10.14341/probl9936](#) In Russian, English Summary
52. Das UN. Bioactive lipids in age-related disorders. In: *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Guest P, editor. Cham: Springer; 2020. Vol. 1260. 340 p. doi: [10.1007/978-3-030-42667-5_3](#)

Received 29 March 2021; Revised 25 May 2021;

Accepted 27 May 2021; Published 29 June 2021.

Author info:

Trusov Nikita V, Researcher, Laboratory of Enzymology of Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

E-mail: nikkitosu@yandex.ru

Apryatin Sergey A, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurobiology of Integrative Brain Functions, Physiological Department, Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov Str., St. Petersburg 197376, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>

E-mail: apryatin@mail.ru

Timonin Andrej N, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6087-6918>

E-mail: andrey8407@mail.ru

Shipelin Vladimir A, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nutritional Toxicology and Assessment of Safety of Nanotechnology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

Gmoshinski Ivan V, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Nutritional Toxicology and Assessment of Safety of Nanotechnology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

E-mail: gmosh@ion.ru

Nikityuk Dmitriy B, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

E-mail: nikitjuk@ion.ru