

© Коллектив авторов, 2019
УДК 613.25-08:591.111.1-035.82:57.084

Дроздова Г.А.¹, Линецкая О.И.², Нургалева Е.А.², Эткина Э.И.², Аглетдинов Э.Ф.²

Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс препубертатного возраста

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
450008, г. Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3

Цель работы – изучить возможности патогенетической коррекции синбиотиком метаболических нарушений, вызванных чрезмерным потреблением жиров и оценить уровень лептина, грелина и их рецепторов.

Методика. В работе использовалось второе поколение лабораторных крыс линии Вистар препубертатного возраста, находившихся на диете с избыточным содержанием жиров (51% от общего рациона). В возрасте 5 нед. в рацион экспериментальной подгруппы включали синбиотик, по достижению 7-недельного возраста животных выводили из эксперимента декапитацией с последующим забором материала для бактериологических, биохимических и иммуноферментных исследований.

Результаты. Показано, что избыточное потребление жиров способствует росту условно-патогенной микробиоты, снижению содержания лакто- и бифидобактерий в толстом кишечнике и развитию дислипидемии. Наблюдается статистически значимое повышение уровня лептина в сыворотке крови на 49,9%. В жировой ткани отмечено увеличение количества рецепторов к лептину (в два раза) и грелину (на 28,2%). После коррекции синбиотиком положительная динамика отмечалась со стороны микробиоты, липидного профиля, снижался уровень лептина в сыворотке крови и рецепторов к грелину в жировой ткани.

Заключение: синбиотик способствует нормализации микробиоты желудочно-кишечного тракта, липидного профиля и уровня пептидных гормонов, ответственных за чувство голода и насыщения.

Ключевые слова: грелин, лептин, рецептор лептина, рецептор грелина, дислипидемия, микробиота, крысы.

Для цитирования: Дроздова Г.А., Линецкая О.И., Нургалева Е.А., Эткина Э.И., Аглетдинов Э.Ф. Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс препубертатного возраста. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 64-71.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71

Для корреспонденции: Линецкая Ольга Игоревна, e-mail: Olineckaya@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2019

Drozdova G.A.¹, Linetskaya O.I.², Nurgaleeva E.A.², Etkina E.I.², Agletdinov E.F.²

The effect of a synbiotic on blood biochemistry and concentrations of leptin, ghrelin, and their receptors in prepubertal rats consuming a diet containing excessive fat

¹Peoples' Friendship University of Russia,
Miklukho-Maklaya Str. 8, Moscow 117198;

²Bashkir State Medical University,
Lenina Str. 3, Ufa 450008

The aim of the study was to evaluate a possibility of using synbiotics for pathogenetic correction of metabolic disorders induced by excessive consumption of fat and to measure levels of leptin, ghrelin, and their receptors.

Methods. Experiments were conducted on the second generation of prepubertal Wistar rats consuming a diet with excessive fat (51% of diet). A synbiotic was included into the diet of a rat group aged 5 weeks. At age of 7 weeks, animals of the experimental and control groups were decapitated and samples were taken for bacteriological, biochemical, and enzyme immunoassay studies.

Results. Excessive fat consumption resulted in growth of conditionally pathogenic microbiota, decreased levels of lacto- and bifi-

dobacteria in the large intestine and feces, and development of dyslipidemia. Also, serum level of leptin was increased by 49.9%, ghrelin receptor density in adipose tissue was increased by 28.2%, and leptin receptors density in adipose tissue was increased twofold. The synbiotic treatment resulted in beneficial changes of the microbiota and lipid profile; serum level of leptin and ghrelin receptors density in adipose tissue decreased.

Conclusion: The synbiotic drug normalized the gastrointestinal microbiota, lipid profile, and peptide hormones responsible for feelings of hunger and satiety.

Keywords: ghrelin; leptin; leptin receptor; ghrelin receptor; dyslipidemia; microbiota; rats.

For citation: Drozdova G.A., Linetskaya O.I., Nurgaleeva E.A., Etkina E.I., Agletdinov E.F. The effect of a synbiotic on blood biochemistry and concentrations of leptin, ghrelin and their receptors in prepubertal rats consuming a diet containing excessive fat. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 64-71. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.64-71

For correspondence: *Olga I. Linetskaya*, assistant of the department of childhood diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russian Federation, e-mail: olineckaya@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.02.2019

Введение

Известно, что диет-индуцированные нарушения ведут к избыточному росту массы тела, что неблагоприятно влияет на все системы организма, вызывая серьезные расстройства. Следствием последних являются сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь, дислипидемию и атеросклероз, дисфункцию поджелудочной железы и печени, психоэмоциональный и социальный дискомфорт [1]. При этом проблема избыточной массы тела давно вышла за рамки низкой культуры питания и/или несбалансированности рациона, поскольку неуклонно увеличивается количество новорожденных и детей других возрастных групп с достаточно серьезными, требующими эффективных терапевтических решений, метаболическими нарушениями [2-4]. Детское ожирение является важным прогностическим фактором ожирения у взрослых [5].

В последние годы установлена роль гормонов лептина и грелина, а также их рецепторов в механизмах развития ожирения. У людей, страдающих ожирением, уровень циркулирующего лептина выше, что свидетельствует о формировании тканевой резистентности к гормону с ухудшением его физиологических функций и нарушением как липидного, так и углеводного обменов [6]. Однако, на сегодняшний день в научной литературе крайне мало сообщений о функционировании лептина и состоянии его рецепторов в условиях диетических нарушений. Другим гормоном, обеспечивающим накопление жировой ткани в организме, является секретруемый в желудке арексигенный гормон грелин, который активизирует нейропептидные Y-экспрессирующие

нейроны в гипоталамусе, участвующие в контроле потребления пищи и массы тела [7].

К факторам, изменяющим метаболизм и способствующим ожирению, относится состояние микробиоты желудочно-кишечного тракта [7]. Известно влияние микробиоценоза кишечника на выработку лептина, в том числе посредством воздействия на сигнальные молекулы – глюкагоноподобный пептид (GLP-1), нейротрофический фактор мозга (Bdnf) и связанный с лептином цитокиновый сигнальный супрессор 3 (Socs3) [8]. Имеются данные о том, что рост *Bifidobacterium spp.* сопровождается увеличением секреции GLP-1 и пептидного гормона PYY в кишечнике, которые снижают резистентность к инсулину и увеличивают функциональную активность β-клеток поджелудочной железы [9]. Показано, что микробиота кишечника способна контролировать чувствительность к лептину у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [10].

Однако, несмотря на очевидную терапевтическую перспективность данного направления исследований, механизмы реализации благоприятного влияния модуляции микробиоты на метаболизм хозяина при диет-ассоциированных заболеваниях изучены недостаточно и сведения носят противоречивый характер. С одной стороны в ряде исследований на фоне диеты с высоким содержанием жира было установлено, что прием препарата пробиотического назначения способствовал снижению массы тела, улучшению гомеостаза глюкозы, инсулина и снижению стеатоза печени, в соответствии с другими подобного рода исследовани-

ями это связано с применением пробиотических штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [11, 12].

Предполагается, что на фоне приема *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei* снижается активность перекисного окисления липидов и улучшается работа желудочно-кишечного тракта у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, однако без сопутствующего снижения уровня глюкозы в сыворотке крови [13].

С другой стороны высказано предположение, что *Bifidobacterium adolescentis* улучшает чувствительность к инсулину [14] путем увеличения продукции глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) [15].

Цель исследования – изучение возможности патогенетической коррекции синбиотиком метаболических нарушений, вызванных чрезмерным потреблением жиров.

Методика

Исследования проводились в соответствии с требованиями правил проведения работ с экспериментальными животными, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Работа одобрена этическим комитетом РУДН. Эксперимент выполнен на 2 поколениях животных: на половозрелых крысах Wistar ($n=44$) обоих полов, массой 250–300 г и их потомстве массой 45–58 г от рождения и до 7-недельного возраста. Для создания экспериментальной модели диеты с «семейным типом» жирового питания в питание самок добавляли свиное сало с таким расчетом, чтобы содержание жиров составляло 51% от общего рациона [16]. После появления потомства грудное вскармливание крысят продолжалось 14–16 сут молоком самок, находящихся на жировом типе питания. После отселения крысят от матери на фоне данного рациона были сформированы 2 подгруппы. В последующие 3 нед, до достижения 5-недельного возраста, крысята находились на жировой диете. Одна подгруппа дополнительно получала препарат синбиотического направления – «Нормобакт» (Россия, «Акрихин») в течение 2 нед. В состав препарата входили штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium BB-12Y* в соотношении 1:1 и пребиотик фруктоолигосахариды. Контрольная группа лабораторных крыс того же возрастного сегмента находилась на сбалансированном типе питания [17]. Каждая подгруппа состояла из 10 крыс.

В возрасте 7 нед (пубертат) животных декапитировали под эфирным наркозом с последующим забором крови, жировой ткани и ткани головного мозга.

Биохимические исследования плазмы крови проводились на автоматическом биохимическом анализаторе CA-400 (производство FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием жидких стабильных диагностических наборов (DiaSys Diagnostic Systems GMBH, Германия). Уровень лептина и грелина в сыворотке крови определяли сэндвич-методом и методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit для крыс в соответствии с протоколом фирмы производителя «Cloud-Clone Corp.» (КНР).

Для определения уровня рецепторов к грелину и лептину в тканях головного мозга и жировой ткани применялись наборы «SEA083Ra для определения лептинового рецептора (LEPR)» и «SEC516Ra» для определения рецептора стимулятора секреции гормона роста (GHSR)» для крыс («Cloud-Clone Corp.», КНР). Перед проведением иммуноферментного анализа ткани гомогенизировали, обрабатывали ультразвуком Bioruptor UCD-200 (Diagenode, США), центрифугировали при 10 000 г и температуре 5 °С. Для постановки иммуноферментного анализа осуществлялась фотометрическая детекция на восьмиканальном микропланшетном ридере (Tecan infinite f50, Австрия).

Количественный и качественный состав пристеночного микробиоценоза толстого кишечника крыс определяли по методике Кафарской Л.И. и Коршунова В.М. [18] с использованием специальных питательных сред (бульон для бифидобактерий, бульон MRS для лактобактерий, хромогенный агар для грибов *Candida*, агар для клостридий, желточно-солевой агар для стафилококка).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали медиану (Me), межквартильные интервалы [25%, 75%]. Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали, используя U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ по Пирсону. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменения липидного состава сыворотки крови представлены в табл. 1. При высоком содержании жира в рационе крыс выявлены существенные изменения в виде превышения уровня холестерина и триглицеридов в сравнении с контролем на 37,1% ($p \leq 0,001$) и 12% ($p \leq 0,001$) соответственно, снижения липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 12,9% ($p \leq 0,01$) (табл. 1).

Уровень аполипопротеина А1 (Апо-А1), белка, входящего в состав липопротеидов высокой плотности снижался на треть 33,4%, ($p \leq 0,05$), что указывает на увеличение риска атеросклеротических изменений. Уровень аполипопротеина В-1 (Апо-В1) статистически значимо не изменялся. В результате несбалансированного питания значения липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) превышали показатели контроля на 10,5% ($p \leq 0,001$).

После применения синбиотика уровень Апо-А1 повышался на 66,6% ($p \leq 0,05$), уровень общего холестерина не изменялся, показатели Апо-В1, ХС ЛПНП и триглицеридов ($p \leq 0,001$) достигали значений контрольной группы, отмечалась тенденция к росту содержания ХС ЛПВП.

Бактериологическое исследование микробиоты толстого кишечника показало, что в группе крыс подросткового возраста с избыточным потреблением жиров отмечался активный рост *Staphylococcus spp.* и грибов рода *Candida spp.* (рис. 1), содержание *Bifidobacterium spp.* снижалось в 2 раза ($p = 0,0342$) и *Lactobacillus spp.* в 10,3 раза ($p = 0,0140$) в сравнении с группой контроля.

После коррекции синбиотиком условно-патогенная микробиота (*Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, грибы рода *Candida spp.*) не выявлялась, содержание *Bifidobacterium spp.* повысилось в 3 раза ($p = 0,0211$). Наиболее существенно возросло содержание *Lactobacillus spp.* – их численность увеличилась в 300

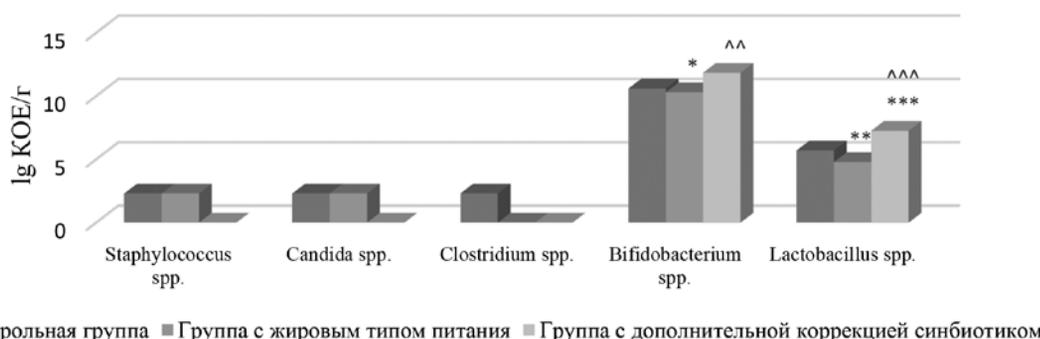


Рис. 1. Состояние микробиоценоза толстого кишечника крыс подросткового возраста при жировом типе питания и дополнительной коррекцией синбиотиком.

* статистическая значимость различий по показателям, в сравнении с группой контроля (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$); ^ статистическая значимость различий в группах «жиры», «коррекция синбиотиком» (^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$; ^^ ^ $p \leq 0,001$)

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс с жировым типом питания и последующей коррекцией синбиотиком, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	Группа с жировым типом питания	Группа дополнительно получавшая синбиотик	p^1	p^2	p^3
Холестерин, ммоль/л	1,75 [1,60-2,10]	2,40 [2,30-2,50]	2,39 [2,30-2,50]	0,0002	0,8798	0,0002
Триглицериды, ммоль/л	0,96 [0,92-0,97]	1,17 [1,05-1,25]	1,02 [1,00-1,10]	0,0001	0,0450	0,0001
Апо-А1-протеин	0,04 [0,04-0,05]	0,03 [0,01-0,03]	0,05 [0,04-0,05]	0,0376	0,0211	0,6231
Апо-В1-протеин	0,02 [0,02-0,02]	0,02 [0,01-0,03]	0,02 [0,01-0,02]	0,6501	0,9097	0,7054
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01 [1,01-1,04]	0,88 [0,76-0,93]	0,97 [0,82 – 0,99]	0,0001	0,0451	0,0002
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,66 [0,66-0,67]	0,73 [0,69-0,98]	0,65 [0,60-0,67]	0,0004	0,0013	0,7054

Примечание. * p^1 – статистическая значимость различий в группах контроль – жиры; ** p^2 – статистическая значимость различий по показателям в группах жиры – коррекция синбиотиком; *** p^3 – статистическая значимость различий по показателям в группах контроль – коррекция синбиотиком.

раз ($p = 0,0001$) в сравнении с группой потребления жиров без коррекции.

К механизмам, посредством которых осуществляется влияние микробиоты на метаболические процессы в организме, относится изменение уровня гормонов, регулирующих аппетит — грелина и лептина. Проведенное исследование показало, что уровень лептина в сыворотке крови крыс с повышенным потреблением жиров статистически значимо превышал показатели контрольной группы на 49,9% ($p = 0,0003$) (рис. 2, А).

В результате использования коррекционной методики уровень лептина снижался на 13,4% ($p = 0,0342$), хотя значения оставались выше показателей группы контроля. Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную корреляцию содержания лептина и уровня общего холестерина ($r = 0,6794$, $p = 0,031$), триглицеридов ($r = 0,77664$, $p = 0,010$) и глюкозы ($r = 0,8103$, $p = 0,004$). Отрицательная корреляция прослеживалась в отношении значений лептина и ХС ЛПВП ($r = - 0,7461$, $p = 0,013$). По-

лученные результаты указывают на участия лептина в патогенезе дислипидемии.

Изучение содержания рецепторов к лептину в жировой ткани на фоне высокожирового питания выявило статистически значимое двукратное их повышение в сравнении с контролем ($p = 0,0014$) (рис. 3, А). Коррекция синбиотиком не привела к статистически значимым изменениям уровня рецепторов, содержание которых по-прежнему оставалось высоким. Исследование плотности рецепторов к лептину в тканях головного мозга не выявило количественных различий, как при диетических нарушениях, так и на фоне проводимой коррекции (рис. 3, Б).

Корреляционный анализ содержания рецепторов к лептину в жировой ткани и уровня *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* толстого кишечника показал положительную корреляционную зависимость ($r = 0,7404$, $p = 0,014$; и $r = 0,8611$, $p = 0,001$ соответственно). В тканях головного мозга выявлена отрицательная корреляция содержания рецепторов к лептину в головном

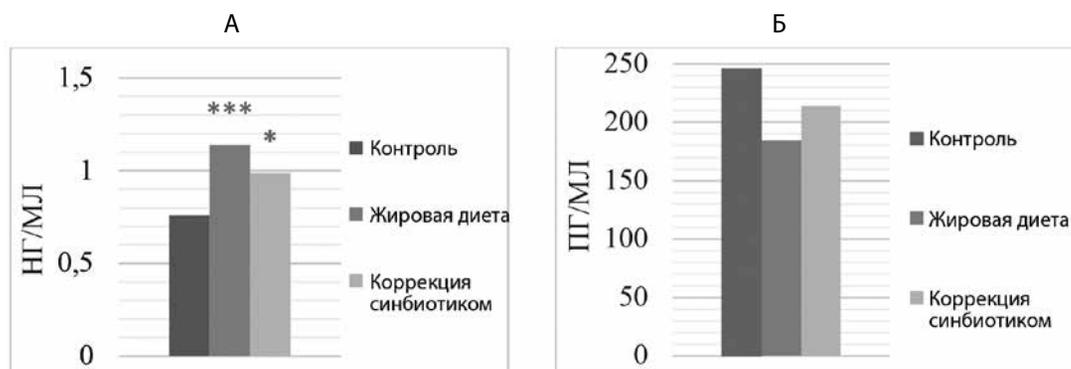


Рис. 2. Динамика показателей уровня лептина (нг/мл) (А) и грелина (пг/мл) (Б) в сыворотке крови при жировом типе питания. * статистическая значимость различий по показателям, в сравнении с группой контроля (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$); ^ статистическая значимость различий между группами «жиры» и «коррекция синбиотиком» (^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$; ^^ ^ $p \leq 0,001$).



Рис. 3. Уровень рецепторов к лептину в жировой ткани (нг/мл) (А) и тканях головного мозга (Б). * статистическая значимость различий между показателями в сравнении с группой контроля (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$); ^ статистическая значимость различий между группами «жиры» и «коррекция синбиотиком» (^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$; ^^ ^ $p \leq 0,001$).

мозге по отношению к уровню *Lactobacillus spp.* ($r = -0,6569$, $p = 0,039$) и положительная к *Bifidobacterium spp.* ($r = 0,9244$, $p = 0,000$).

На фоне высокожировой диеты показатели грелина в сыворотке крови крысят, напротив, имели тенденцию к снижению на 24,8% в сравнении с контрольной группой (рис. 2, Б). При добавлении синбиотика отмечалась тенденция к повышению уровня грелина на 15,8% относительно группы с преимущественным потреблением жиров без коррекции.

Корреляционный анализ содержания грелина и параметров липидного спектра крови выявил отрицательную корреляцию уровня глюкозы ($r = -0,8716$, $p = 0,001$) и триглицеридов ($r = -0,8053$, $p = 0,005$), положительная корреляция была установлена с ХС ЛПВП ($r = 0,8644$, $p = 0,001$). Между уровнями гормонов лептина и грелина и показателями содержания микробиоты желудочно-кишечного тракта значимых корреляционных взаимосвязей установлено не было.

Определение уровня рецепторов к грелину в жировой ткани показало, что на фоне высокожировой диеты отмечалось повышение плотности рецепторов на 28,2%, в сравнении с контролем (рис. 4, А). Прием синбиотика приводил к снижению содержания рецепторов к грелину на 14,3% ($p = 0,0101$) в сравнении с контрольной группой и снижению на 33,1% ($p = 0,0155$) относительно группы животных без коррекции.

В тканях головного мозга статистически значимых изменений в уровне рецепторов к грелину отмечено не было как при избыточном потреблении жиров, так и после применения коррекционной терапии (рис. 4, Б). В то же время корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию между содержанием рецепторов к грелину в головном мозге и уровнем *Lactobacillus spp.* толстого кишечника ($r = -0,6893$, $p = 0,027$).

Таким образом, при решении вопроса о роли диетических нарушений в изменении количественных характеристик содержания гормонов лептина и грелина было установлено статистически значимое повышение уровня лептина и тенденция к снижению уровня грелина. Наиболее выраженные изменения в содержании рецепторов гормонов были выявлены на периферии — в жировой ткани, что свидетельствует о важности периферических механизмов в реализации эффектов гормонов. Центральные рецепторные структуры мозга статистически значимо не менялись как на фоне высокожировой диеты, так и при коррекции синбиотиком.

В проведенном исследовании положительная динамика в отношении состава микробиоты кишечника сопровождалась улучшением показателей липидного профиля, уровня гормонов и их рецепторов, что согласуется с данными других авторов [19, 20].

Одним из возможных звеньев патогенетического воздействия микробиоты на показатели липидного обмена являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые являются конечным продуктом бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов. Они влияют на энергетический обмен и метаболизм в целом посредством энтеро-эндокринной клеточной передачи сигналов [21]. Основными рецепторами для КЦЖК являются рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR2, FFAR3), экспрессирующиеся в слизистой толстого кишечника, что в дальнейшем приводит к повышению продукции GLP-1, а также пептида YY(PYY) в L-клетках подвздошной и толстой кишок [22]. Исследования, проведенные Н. Lin и соавт., показали, что при введении мышам КЦЖК меняется синтез кишечных гормонов через FFAR2 и FFAR3 рецепторы, что способствует защите организма от индуцированного диет-

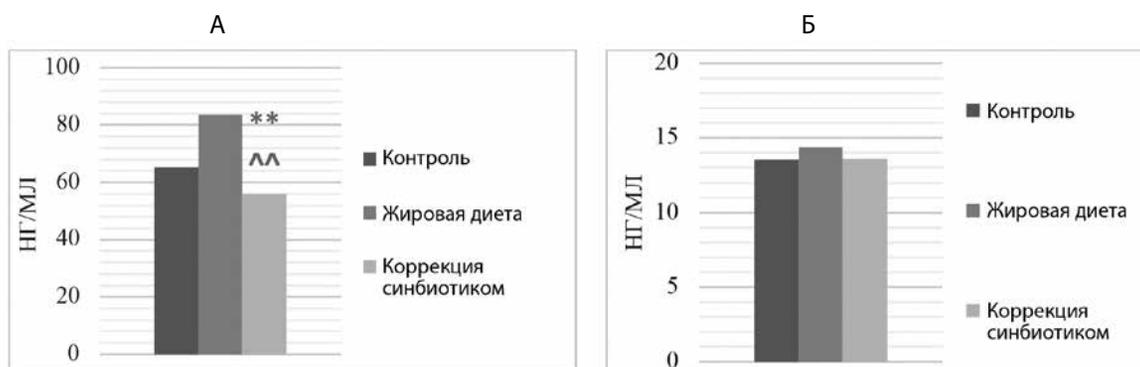


Рис. 4. Уровень рецепторов к грелину(нг/мл) в жировой ткани (А) и тканях головного мозга (Б). * статистическая значимость различий по показателям, в сравнении с группой контроля (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$); ^ статистическая значимость различий в группах жиры, коррекция синбиотиком (^ $p \leq 0,05$; ^^ $p \leq 0,01$; ^^ ^ $p \leq 0,001$).

той ожирения, а также инсулинорезистентности [23]. Повышение секреции пептидных гормонов GLP-1 и PYY возникает при добавлении в рацион пребиотической олигофруктозы [24].

Избыточное потребление жиров в эксперименте приводило к снижению количества *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* в толстом кишечнике, что, по всей видимости, способствовало падению уровня КЦЖК, снижению активации FFAR2 [25] и соответственно уменьшению продукции GLP-1 и (PYY), ведущих к нарушению синтеза лептина в адипоцитах [26]. В эксперименте также установлено, что на фоне высокожировой диеты плотность лептиновых рецепторов в гипоталамусе, посредством которых осуществляется передача сигнала от лептина к гипоталамусу, имела тенденцию к снижению, что ведет к повышению концентрации лептина в крови [27]. Высокие концентрации лептина вызывают развитие воспалительного процесса в структурах, содержащих лептиновые рецепторы, вследствие чего концентрация лептина в мозге падает [28].

Активация грелиновых рецепторов гипоталамуса, плотность которых в наших исследованиях несколько повышалась на фоне высокожировой диеты, по данным литературы может приводить к увеличению экспрессии нейропептида Y, препятствующего образованию проопиомеланокортина (ПОМК) [29]. Продуктами расщепления ПОМК является адренокортикотропный гормон (АКТГ) из которого образуется β-липотропин. Последний снижает липолиз в жировой ткани и тем самым увеличивает уровень холестерина. Прием синбиотика являлся в нашем эксперименте триггером, запускающим цепь метаболических изменений, нормализующих параметры липидного спектра, уровня пептидных гормонов и их рецепторов.

Таким образом, применение пре- и пробиотиков является патогенетически обоснованной и эффективной стратегией терапии при диет-индуцированных нарушениях питания.

Литература

17. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Б.В. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте.* Киев; Вища школа; 1983: 223-42.
18. Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагиалища. *Журнал микробиологии.* 2002; 4: 72-8.

References

1. Qiao Y., Zhang T., Liu H., Katzmarzyk P.T., Chaput J.P., Fogelholm M. et al. Joint association of birth weight and physical activity/sedentary behavior with obesity in children ages 9-11 years from

- 12 countries. *Obesity* (Silver Spring). 2017; 25(6): 1091-7. doi: 10.1002/oby.21792.
2. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A., Kozyrskiy A.L. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015; 105(4): 265-77. doi: 10.1002/bdrc.21117.
3. Rutayisire E., Wu X., Huang K. Tao S., Chen Y., Tao F. Cesarean section may increase the risk of both overweight and obesity in pre-school children. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 338. doi: 10.1186/s12884-016-1131-5.
4. Tun H.M., Konya T., Takaro T.K., Brook J.R., Chari R., Field C.J., et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome.* 2017; 5(1): 40. doi: 10.1186/s40168-017-0254-x
5. Doak C.M., Visscher T.L.S., Renders C.M., Seidell J.C. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. *Obes Rev.* 2006; 7(1): 111-36.
6. Leptin in the 21st Century, Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015; 64(1): 35-46. doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015.
7. Heimann E., Nyman M., Degerman E. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocyte.* 2015; 4: 81-8. doi: 10.4161/21623945.2014.960694.
8. Schele E., Grahnmemo L., Anesten F., Hallen A., Backhed F., Jansson J.O. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. *Endocrinology.* 2013; 154: 3643-51. doi: 10.1210/en.2012-2151.
9. Monteagudo-Mera A., Arthur J.C., Jobin C., Keku T., Bruno-Barcena J.M., Azcarate-Peril M.A. High purity galacto-oligosaccharides enhance specific Bifidobacterium species and their metabolic activity in the mouse gut microbiome. *Benef Microbes.* 2016; 7(2): 247-64. doi: 10.3920/BM2015.0114.
10. Everard A. *Interactions between gut microbiota and intestinal epithelium functions in metabolic disorders associated with obesity.* Prom.: Cani, Patrice, (BIFA - Sciences biomédicales et pharmaceutiques). UCL, 2014.
11. Park C., Guallar E., Linton J.A., Lee D.C., Jang Y., Son D.K., et al. Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care.* 2013; 36(7): 1988-93. doi: 10.2337/dc12-1577.
12. Zhang Q., Wu Y., Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2015; 67: 571-80.
13. Yadav H., Jain S., Sinha P.R. The Effect of Probiotic Dahi Containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei on Gastro-pathic Consequences in Diabetic Rats. *J. Med. Food.* 2008; 11: 62-8.
14. Chen J., Wang R., Li X.F., Wang R.L. Bifidobacterium adolescentis supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2012; 10: 1429-34.
15. Cani P.D., Daubioul C.A., Reusens B., Remacle C., Catillon G., Delzenne N.M. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1 amide on glycaemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *J. Endocrinol.* 2005; 185: 457-65.
16. Lecomte V., Kaakoush N.O., Maloney C.A., Raipuria M., Huinao K.D., Mitchell H.M. et al. Changes in Gut Microbiota in Rats Fed a High Fat Diet Correlate with Obesity-Associated Metabolic Parameters. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0126931. doi: 10.1371/journal.pone.0126931.

17. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya B.V. *Laboratory animal. Breeding, keeping, use in the experiment [Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v ehksperimente=Laboratory animals]*. Dilution, maintenance, use in the experiment. Kiev; Vishcha shkola; 1983: 223-42. (In Russian)
18. Efimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov V.M. Modern methods for assessing the qualitative and quantitative indicators of the intestinal and vaginal microflora. *Zhurnal mikrobiologii*. 2002; 4: 72-8. (In Russian)
19. Karamali M., Dadkhah F., Sadrkhanlou M., Jamilian M., Ahmadi S., Tajabadi-Ebrahimi M. et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2016; 42(4): 234-41. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.009.
20. Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M.A., Motoike T., Kedzierski R.M., et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(4): 1045-50. doi: 10.1073/pnas.2637002100.
21. Pekmez C.T., Dragsted L.O., Brahe L.K. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition – The role of short chain fatty acids. *Clin Nutr*. 2018; S0261-5614(18): 30077-3. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.014.
22. Vangaveti V., Shashidhar V., Jarrod G., Baune B.T., Kennedy R.L. Free fatty acid receptors: emerging targets for treatment of diabetes and its complications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1(4): 165-75. doi: 10.1177/2042018810381066.
23. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. Jr., Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240.
24. Parnell J.A., Reimer R.A. Prebiotic fibres dose -dependently increase satiety hormones and alter bacteroidetes and firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. *Br J Nutr*. 2012; 107: 601-13. doi: 10.1017/S0007114511003163.
25. Le Poul E., Loison C., Struyf S., Springael J.Y., Lannoy V., Decobecq M.E. et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003; 278(28): 25481-9. doi: 10.1074/jbc.M301403200.
26. Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M.A., Motoike T., Kedzierski R.M. et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(4): 1045-50. doi: 10.1073/pnas.2637002100.
27. Wang B., Chandrasekera P.C., Pippin J.J. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2014; 10(2): 131-45.
28. Koga S., Kojima A., Ishikawa C., Kuwabara S., Arai K., Yoshiyama Y. Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression. *Neurobiol Dis*. 2014; 71: 180-92. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.015.
29. Heijboer A.C., van den Hoek A.M., Parlevliet E.T., Havekes L.M., Romijn J.A., Pijl H. et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia*. 2006; 49(4): 732-8.

Сведения об авторах:

Дроздова Галина Александровна, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН;

Линецкая Ольга Игоревна, асс. каф. детских болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, e-mail: Olineckaya@list.ru;

Нургалеева Елена Александровна, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ;

Эткина Эсфирь Исааковна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ;

Аглетдинов Эдуард Феликсович, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ