

*На правах рукописи*

**ЛИНЕЦКАЯ ОЛЬГА ИГОРЕВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОТЫ  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ  
НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.03.03 – Патологическая физиология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2020**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Нургалева Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Фомочкина Ирина Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, заместитель директора по научной работе, кафедра общей и клинической патофизиологии, профессор кафедры

**Макаров Валерий Геннадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», заместитель директора по науке НПО «Дом Фармации»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» января 2021 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор



**Калужин Олег Витальевич**

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования

Результатами исследований последних лет установлено участие различных вариантов нарушений питания в патогенезе целого ряда так называемых алиментарно-зависимых заболеваний и патологических состояний, среди которых центральное место занимает ожирение (Ogden C.L. et al., 2014; Murphy E.A. et al., 2015). Проблема ожирения уже 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 (Бухарин О.В. и др., 2017; Tun H.M. et al., 2017). Детское ожирение является важным прогностическим фактором ожирения у взрослых (Doak C.M. et al., 2007). Следствием формирующихся обменных расстройств являются сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь и дислипидемию, дисфункция поджелудочной железы, печени, психоэмоциональный и социальный дискомфорт (Бухарин О.В. и др., 2017; Tun H.M. et al., 2017).

Количественные отклонения в соотношении основных и минорных пищевых ингредиентов способствуют изменению состава микробиоты желудочно-кишечного тракта, которая, участвуя в регуляции обмена веществ, вносит существенный вклад в патогенез ожирения. Среди наиболее изученных механизмов влияния микробиоты на обменные процессы в организме отмечаются такие, как извлечение микроорганизмами энергии из рациона посредством преобразования пищевых волокон в короткоцепочные жирные кислоты, повышение проницаемости кишечника для бактериальных липополисахаридов, поддержание процесса воспаления (Tanti et al., 2013). Появились сообщения о влиянии микробиоты на содержание гормонов, регулирующих энергетический, углеводный и жировой обмены – лептин и грелин (Falcinelli S. et al., 2016; 2017). Однако динамика содержания гормонов при диет-индуцированных расстройствах обмена веществ, состояние рецепторов к данным гормонам, остаются неизученными.

Одной из эффективных терапевтических стратегий в борьбе с диет- индуцированными нарушениями обмена веществ на сегодняшний день рассматривается коррекция кишечной микробиоты пре- и пробиотиками (Macfarlane et al., 2012). В то же время патогенетические механизмы, посредством которых происходит нормализация биохимических показателей крови, остаются недостаточно изученными.

В настоящее время для нормализации массы тела применяются диеты с низким содержанием жиров, углеводов, вместе с тем в некоторых исследованиях получены

положительные результаты использования высокобелкового питания, однако влияние его на состояние микробиоты желудочно-кишечного тракта, содержание гормонов мало изучено.

**Цель исследования:** коррекция метаболических нарушений у лабораторных животных препубертатного периода при различных типах питания путем патогенетически обоснованного применения про- и пребиотиков.

**Задачи исследования:**

1. Оценить изменения биохимических параметров сыворотки крови крыс препубертатного периода, находящихся на жировой, углеводной и белковой диетах, рожденных от самок с аналогичными диетическими нарушениями, до и после коррекции синбиотиком.

2. Изучить влияние преимущественно жирового, углеводного, белкового типов питания на качественный и количественный состав микробиоты желудка, тонкого, толстого кишечника и кала у экспериментальных животных препубертатного периода до и после коррекции синбиотиком.

3. Проанализировать изменение содержания грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к гормонам в жировой ткани и тканях головного мозга на фоне избыточного потребления жиров до и после коррекции синбиотиком.

4. Провести оценку уровней грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним в жировой ткани и тканях головного мозга в группе крыс препубертатного возраста с преимущественным потреблением углеводов до и после коррекции синбиотиком.

5. Изучить влияние высокобелкового рациона на уровни грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним в жировой ткани и тканях головного мозга в группе крыс препубертатного возраста до и после коррекции синбиотиком.

**Научная новизна.**

Установлено, что преимущественное потребление жиров, белков или углеводов сопровождается отклонениями биохимических параметров сыворотки крови, дисбалансом в микробиоме желудочно-кишечного тракта крыс препубертатного возраста. Отмечено снижение содержания бифидо- и лактобактерий независимо от преобладания в питании жиров, белков или углеводов. Выявлено, что рост условно-патогенной биоты наиболее выражен при избыточном потреблении жиров и углеводов.

Показано, что на фоне преимущественного потребления тех или иных основных нутриентов меняются характеристики лептина и грелина в сыворотке крови, а также уровни центральных и периферических рецепторов.

Доказана эффективность коррекции синбиотиком основных характеристик микробиоты желудочно-кишечного тракта и нивелированию большинства негативных отклонений в обмене веществ. В результате использования синбиотика наблюдается устойчивая положительная

динамика в содержании лептина и грелина в крови и их рецепторов в тканях, что подтверждает патогенетическую значимость состояния микробиоты в механизмах реализации обменных расстройств.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Получены новые сведения об отклонениях в содержании гормонов лептина, грелина в крови и их рецепторов в тканях при несбалансированном питании крыс препубертатного возраста, которые в дальнейшем могут быть использованы в разработке эффективных программ коррекции метаболических нарушений в детской и подростковой практике. Патогенетическая взаимосвязь уровня изучаемых гормонов, биохимических параметров сыворотки крови и состояния микробиоты желудочно-кишечного тракта обосновывает возможность использования синбиотиков с целью коррекции выявленного гормонального дисбаланса.

Результаты представленной работы позволяют повысить терапевтическую эффективность комплексного подхода в лечении алиментарно-зависимой патологии, применив коррегирующие микробиом желудочно-кишечного тракта мероприятия.

Установленные однотипные изменения микробиоты желудка, тонкого, толстого кишечника и кала дают основания рекомендовать как достаточно информативный критерий для оценки микробиоценоза кишечника неинвазивное исследование микробиоты кала.

Несбалансированное питание (избыток тех или иных нутриентов) вызывает ряд характерных изменений в качественном и количественном составе условно-патогенной микробиоты желудочно-кишечного тракта. Так, жировой тип питания преимущественно сказывается на интенсификации роста *Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, грибов рода *Candida spp.*, а избыточное потребление углеводов – на росте грибов рода *Candida spp.* Выявленные закономерности могут использоваться в практической деятельности как семейного врача, так и врача-гастроэнтеролога.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Экспериментальная работа выполнена на здоровых лабораторных крысах препубертатного возраста (возраст 7-8 недель) массой 45-100 г. в соответствии с нормативными документами, регламентирующими гуманное обращение с животными (Stras-bourg, 1986). Все исследования проводились после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

В ходе выполнения экспериментов исследовались количественный и качественный состав микробиоты желудочно-кишечного тракта и биохимические параметры сыворотки крови крыс (липидный профиль, показатели печеночных трансаминаз, значения уровня глюкозы крови, общего белка) при жировом (51% суточной энергии), углеводном (77 % суточной энергии), белковом (35% суточной энергии) типах питания и последующей коррекции нарушений

препаратом сочетанного пре- и пробиотического направления синбиотиком («Нормобакт», Россия).

Изучалось содержание лептина и грелина в сыворотке крови крыс, а также определялся уровень рецепторов к грелину и лептину в жировой ткани и тканях головного мозга до и после проведения коррекции синбиотиком.

В работе использованы биохимические, бактериологические, иммуноферментные, статистические методы исследования.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Диеты с избыточным потреблением жиров, углеводов и белков значительно влияют на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта и биохимические параметры сыворотки крови – липидный профиль, содержание глюкозы и печеночные трансаминазы у экспериментальных животных препубертатного периода.

2. Коррекция препаратом пре- и пробиотического назначения способствует подавлению роста условно-патогенной микробиоты и повышению роста *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также положительным изменениям со стороны биохимических параметров сыворотки крови лабораторных животных с различным типом питания.

3. На содержание лептина и грелина в сыворотке крови, уровень рецепторов к грелину и лептину в тканях оказывают влияние диет-индуцированные изменения параметров метаболизма, обусловленные в том числе качественными и количественными изменениями микробиоты желудочно-кишечного тракта. Наряду с нормализацией биохимических параметров крови использование синбиотика приводит к положительным изменениям со стороны изучаемых гормонов и их рецепторов.

**Степень достоверности.** Представленные в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии во всех этапах экспериментальных исследований. Достоверность научных результатов и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом экспериментальных исследований, использованием современных методов, адекватных поставленным целям и задачам; статистической обработкой полученных результатов и публикацией материалов диссертации в статьях, материалах научных конференций.

**Апробация результатов работы.** Основные положения работы изложены и представлены на: 82-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2017); 83-ей Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической

и практической медицины» (Уфа, 2018); IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2019).

**Публикации.** Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 30 страниц, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 2 работы, опубликованные в материалах всероссийских конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов.

Библиографический указатель включает 306 источников: – 12 на русском языке и 294 – на иностранном. Работа содержит 7 таблиц, 30 рисунков.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование выполнено на 156 крысах линии Вистар, среди которых 29 животных были самки фертильного возраста массой 250-300 грамм и 127 – крысята в возрасте 7 недель массой 50-78 грамм.

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили с соблюдением принципов, изложенных в «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г., ETS №123) и в Приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Выбор экспериментальных животных, протоколы проведения экспериментальных исследований, вывод животных из эксперимента утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ (протокол № 5 от 22.05.2019 г.).

Взрослые половозрелые крысы (5-6 месяцев) были разделены на контрольную группу и три группы с различными типами питания – высокожировую, высокоуглеводную и высокобелковую, каждая из групп содержала по 6-7 особей. Крысы содержались на обычном питьевом режиме.

Контрольная группа находилась на сбалансированном типе питания (V. Lecomte, et al., 2015). При моделировании диеты с преимущественным потреблением жиров процентное

содержание жира (свинное сало) в суточном рационе жиров составляло 51% (V. Lecomte, et al., 2015). Высокоуглеводный тип питания предусматривал включение в рацион питания 77% углеводов, что достигалось потреблением сахара (Т.Т. Shintani, et al., 2001). В группе с высокобелковым типом питания вводился изолят сывороточного белка 100% (LEVELUP, Россия), вследствие чего доля белка в рационе составляла 35% от общего рациона (J.L. Wojcik, et al., 2016).

После появления потомства у половозрелых особей, крысята до 14-16 дней находились на лактотрофном питании у крыс соответствующих экспериментальных групп, в дальнейшем потомство было отсажено от самок, типы питания в группах молодых особей сохранялись. В возрасте пяти недель экспериментальные группы были дополнительно разделены на две подгруппы (соответствующая диета и коррекция препаратом «Нормобакт»). Препарат «Нормобакт» (ОАО «Акрихин», Россия) содержит штаммы двух видов бактерий, в соотношении 1:1, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* BB-12 + фруктоолигосахариды. Препарат применялся 1 раз в день в течение 14 дней с помощью зонда.

Животные в возрасте 7 недель выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Непосредственно после забоя животного, производили забор крови с последующим центрифугированием, забор тканей желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, кала; жировой ткани и головного мозга, образцы так же замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  для дальнейших исследований. Размораживание образцов биологического материала проводили на водяной бане при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ , повторное замораживание не допускалось.

*Биохимические исследования* сыворотки крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе СА-400 (производство FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония). Использовались жидкие стабильные диагностические наборы (DiaSys Diagnostic Systems GMBH, Германия).

Количественный и качественный состав пристеночного микробиоценоза желудка, тонкого и толстого кишечника крыс определялся по методике Кафарской Л.И. и Коршунова В.М. (2002). Для определения количественного и качественного состава микробиоценоза кала применялась методика Эпштейн-Литвака Р.В., Вильшанской Ф.Л. (1977). В дальнейшем использовались селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: Блаурокка, МРС-4, Сабуро, Вильсон-Блера, желточно-солевой агар (ЖСА).

Содержание грелина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit for Ghrelin (GHRL) для крыс, согласно протоколу фирмы производителя реагентов «Cloud-Clone Corp.» (КНР).



Уровень лептина в сыворотке крови определяли сэндвич-методом иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit for Leptin (LEP) для крыс в соответствии с протоколом фирмы производителя реагентов «Cloud-Clone Corp.» (КНР).

В ходе проведения иммуноферментного исследования применялся термошейкер (Biosan Thermo shaker PST-60 HL plus, Латвия), автоматический промыватель планшетов «Акварин», восьмиканальный микропланшетный ридер (Tecan infinite f50, Австрия) с шириной полосы пропускания 10 нм и оптической плотностью 0-3 O.D. при  $450 \pm 10$  нм. Расчет проводился с помощью программного обеспечения Curve Expert. Результаты выражали в пг/мл.

Количественную оценку содержания рецепторов в тканях выполняли сэндвич-методом иммуноферментного анализа с использованием набора «SEC516Ra» для определения рецептора стимулятора секреции гормона роста (GHSR)» для крыс («Cloud-Clone Corp.», КНР). Перед проведением исследования осуществлялась пробоподготовка, в протокол которой входили забор ткани (жировая ткань, головной мозг), тщательное промывание в ледяном буфере (0,01 моль/л, pH 7,0-7,2). Последующее взвешивание образцов ткани проводилось с использованием аналитических весов VIBRA HTR-220CE (Shinco Denshi Co. Ltd., Япония). Гомогенизация выполнялась в стеклянном гомогенизаторе на льду, после чего полученные образцы обрабатывали в ультразвуковом дезинтеграторе Bioruptor UCD-200 (Diagenode, США) с циклом озвучивания в режиме «включено» 30 сек., в режиме «выключено» 30 сек. в течение 5 мин. Далее гомогенаты подвергались центрифугированию в течение 5 минут с ускорением 10000 об/мин при температуре  $50^{\circ}\text{C}$  на центрифуге Hettich® MIKRO 200/200R (Германия), после чего супернатант хранился при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента постановки ИФА.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Рассчитывались такие показатели описательной статистики как медиана (Me) и межквартильные интервалы [25%; 75%]. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали, используя U-критерий Манна-Уитни. Критической величиной уровня значимости считали 0,05. Для выявления связи признаков использовали корреляционный анализ по Пирсону. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

Масса тела каждой крысы препубертатного периода измерялась непосредственно перед забоем и выражалась в граммах. В сравнении с контрольной группой, находящейся на сбалансированном типе питания, преимущественное потребление углеводов и жиров привело к достоверному снижению массы тела лабораторных животных на 9,49 % ( $p \leq 0,001$ ) и 17,3 % ( $p \leq$

0,001) соответственно. В группе с высокобелковым типом питания масса тела лабораторных животных достоверно увеличилась на 76,7 % ( $p \leq 0,001$ ).

Коррекция различных типов несбалансированного питания синбиотиком не приводила к значимым изменениям массы тела, которая оставалась ниже показателей контрольной группы при высокоуглеводном и высокожировом типах питания и выше - при высокобелковом.

В контрольной группе среднее количество беременностей у крыс фертильного возраста составило 3-4 раза в течение шести месяцев, у крыс с высокобелковым типом питания - не более 3-х, высокоуглеводным - не более 2-х, в то время как при высокожировом типе питания оно достигало до 5-6 беременностей за полгода.

Количество крысят в одном помете оказалось различным в зависимости от типа питания. В контрольной группе среднее количество особей не превышало 9 крысят, в группе с преимущественным потреблением белков и углеводов - не более 5-6 особей в одном помете, однако при высокожировом типе питания количество крысят достигало 10-11.

#### **Изменения биохимических показателей крови и микробиоценоза желудочно-кишечного тракта крыс при преимущественно жировом типе питания**

Рацион с избыточным количеством жира животного происхождения приводил к существенным изменениям биохимических показателей сыворотки крови в сравнении с группой контроля. Так, уровень общего белка увеличился на 9,04% ( $p \leq 0,05$ ), а глюкозы на - 43% ( $p \leq 0,001$ ). Активность АЛТ превысила показатели контрольной группы на 10,5% ( $p \leq 0,01$ ), однако оставалась в пределах референсных значений.

Наиболее существенные нарушения были установлены при анализе липидного профиля. Так, значения общего холестерина и триглицеридов превысили показатели контрольной группы на 37,1% ( $p \leq 0,001$ ) и 12% ( $p \leq 0,001$ ) соответственно, в то время как ХС ЛПВП снизился на 12,9% ( $p \leq 0,01$ ). Уровень Апо-А1-протеина снизился на треть (33,4%,  $p \leq 0,05$ ), значения ХС ЛПНП превысили показатели контроля на 10,5% ( $p \leq 0,001$ ), уровень Апо-В1 достоверно не изменился, наблюдалась тенденция к повышению уровня коэффициент атерогенности.

Коррекция питания синбиотиком способствовала следующим изменениям со стороны липидного профиля: повысился уровень Апо-А1-протеина на 66,6% ( $p \leq 0,05$ ), уровень общего холестерина не изменился, показатели Апо-В1-протеина, ХС ЛПНП и триглицеридов ( $p \leq 0,001$ ) достигли значений контрольной группы, также отмечалась тенденция к росту уровня ХС ЛПВП.

При бактериологическом исследовании на фоне высокожировой диеты отмечалось снижение роста *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Однако содержание условно патогенной микрофлоры – грибов рода *Candida spp.*, а также *Staphylococcus spp.* и *Clostridium spp.*, напротив, существенно повысилось. Коррекционная методика питания синбиотиком способствовала значительному увеличению

роста *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и подавлению условно-патогенной микробиоты во всех отделах желудочно-кишечного тракта.

#### **Изменения биохимических показателей крови и микробиоценоза желудочно-кишечного тракта крыс при преимущественно углеводном типе питания**

Избыточное содержание углеводов в рационе экспериментальных животных способствовало возникновению отклонений со стороны биохимических параметров сыворотки крови. Так, значения общего белка снизились на 12,4% ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с контрольной группой, наблюдалось достоверное увеличение содержания глюкозы в сыворотке крови на 3,7% ( $p \leq 0,05$ ), а также повышение активности печеночного фермента АСТ на 13,9% ( $p \leq 0,01$ ). Необходимо отметить, что в показателях липидного профиля значимых различий в сравнении с контролем не обнаружено, однако регистрировалась тенденция к росту уровня общего холестерина и Апо-А1-протеина.

После проведенной коррекции питания синбиотиком отмечалась некоторая тенденция к росту уровня общего белка, снизились показатели глюкозы на 11,73% ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с контролем, приблизились к показателям контрольной группы значения активности АСТ ( $p \leq 0,05$ ). Представляют определенный интерес полученные данные о снижении уровня Апо-А1 на 40% ( $p \leq 0,01$ ) и нормализация содержания общего холестерина у крыс, находившихся на коррекции.

Высокоуглеводная диета способствовала некоторому росту условно-патогенной микробиоты в толстом кишечнике и кале, а также снижению численности *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* на всем протяжении желудочно-кишечного тракта относительно значений группы, находившейся на сбалансированном типе питания. Прием синбиотика способствовал значительным изменениям микробиоты, в частности отмечалось достоверное увеличение численности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в кале, тонком и толстом кишечнике, при одновременном подавлении роста условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida spp.*

#### **Изменения биохимических показателей сыворотки крови и микробиоценоза желудочно-кишечного тракта крыс препубертатного возраста при преимущественно белковом типе питания**

При анализе биохимических показателей сыворотки крови в группе лабораторных крыс, находившихся на преимущественно белковом типе питания, в сыворотке крови достоверно снижался уровень холестерина на 20% ( $p \leq 0,05$ ), Апо-А1-протеина - на 33,4% ( $p \leq 0,05$ ), повышались значения триглицеридов на 6,3% ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с группой контроля. Высокобелковая диета способствовала повышению активности цитолитических печеночных ферментов АЛТ на 16,8%; ( $p \leq 0,01$ ) и АСТ - на 24,7% ( $p \leq 0,001$ ). Общий белок превысил

значения контрольной группы на 40,6% ( $p \leq 0,001$ ). Также необходимо отметить тенденцию к снижению уровня глюкозы на 4,87%.

Последующая коррекция питания препаратом, приводила к снижению уровня глюкозы - на 7,52% ( $p \leq 0,05$ ) и активности АСТ - на 9,8% ( $p \leq 0,01$ ). Значения показателей липидного спектра сыворотки крови (триглицеридов, Апо-А1 и Апо-В1-протеина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности) приближались к значениям контрольной группы.

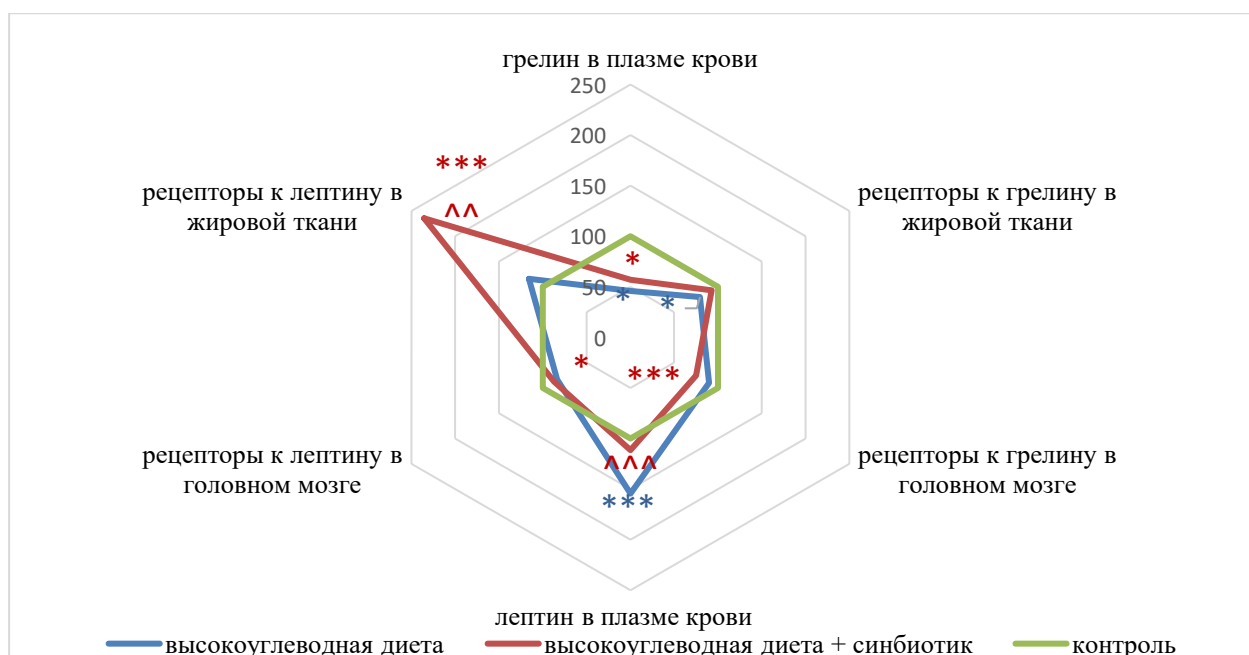
На фоне высокобелковой диеты в микробиоте толстого кишечника и кала показатели *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* существенно снижались относительно значений контрольной группы. Содержание условно-патогенной микробиоты оставалось на прежнем уровне на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

Прием препарата пре- и пробиотического направления способствовал увеличению содержания *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в кале, которые значимо превысили показатели группы крыс без коррекции питания. Условно-патогенная микробиота не обнаруживалась ни в толстом кишечнике, ни в кале.

Следовательно все диет-индуцированные изменения обмена веществ сопровождались изменениями микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, появлялась тенденция к снижению содержания *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и повышению содержания условно-патогенных микроорганизмов. Синбиотик способствовал нормализации микробиоценоза при всех видах избыточного питания.

### **Изменения уровня грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним при преимущественно углеводном типе питания**

При исследовании уровня пептидного гормона лептина в сыворотке крови крыс на фоне избыточного потребления углеводов установлено достоверное превышение показателей контрольной группы на 54,4 % ( $p=0,0003$ ). Прием комбинированного препарата, содержащего про- и пребиотические компоненты, способствовал достоверному снижению уровня гормона на 27,8% ( $p=0,0005$ ) (Рисунок 1).



**Рисунок 1 - Уровень лептина и грелина в сыворотке крови и рецепторов к ним на фоне высокоуглеводного питания до и после коррекции синбиотиком.**

Изучение рецепторов к лептину в жировой ткани показало повышение их плотности на 15,8% в сравнении с контрольной группой. Прием синбиотика в качестве коррекционной методики привел к достоверному увеличению плотности рецепторов на 135,5% ( $p=0,0005$ ) в сравнении с группой контроля, и на 103,3% ( $p=0,0011$ ) в сравнении с группой на фоне высокоуглеводной диеты без коррекции питания.

Концентрация рецепторов к лептину в тканях головного мозга крыс также претерпела некоторые изменения на фоне высокоуглеводного рациона в виде снижения на 16,4%, однако достоверность различий не выявлялась. При дополнительном приеме синбиотика отмечалась тенденция к повышению плотности рецепторов к лептину на 4,6% в сравнении с группой, находившейся на диете, однако значения оставались ниже контрольных на 12,6% ( $p=0,0126$ ).

Изучен уровень гормона, регулирующего энергетический обмен и ответственного за повышение аппетита - грелин в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении на 54,1% ( $p=0,0126$ ) содержания грелина на фоне высокоуглеводной диеты (Рисунок 1). Коррекция питания синбиотиком способствовала некоторому повышению уровня грелина по сравнению с группой крыс на фоне высокоуглеводной диеты. Тем не менее, значения оставались ниже показателей контрольной группы на 42,8% ( $p=0,0283$ ).

Питание с избыточным потреблением углеводов привело к достоверному снижению уровня рецепторов к грелину в жировой ткани на 20,4% ( $p=0,0155$ ) в сравнении с контрольной группой. Коррекция питания препаратом про- и пребиотического назначения способствовала некоторому повышению уровня рецепторов к грелину в жировой ткани на 16,7% в сравнении с

группой без соответствующей коррекции питания (Рисунок 1), однако значения не достигли уровня контроля.

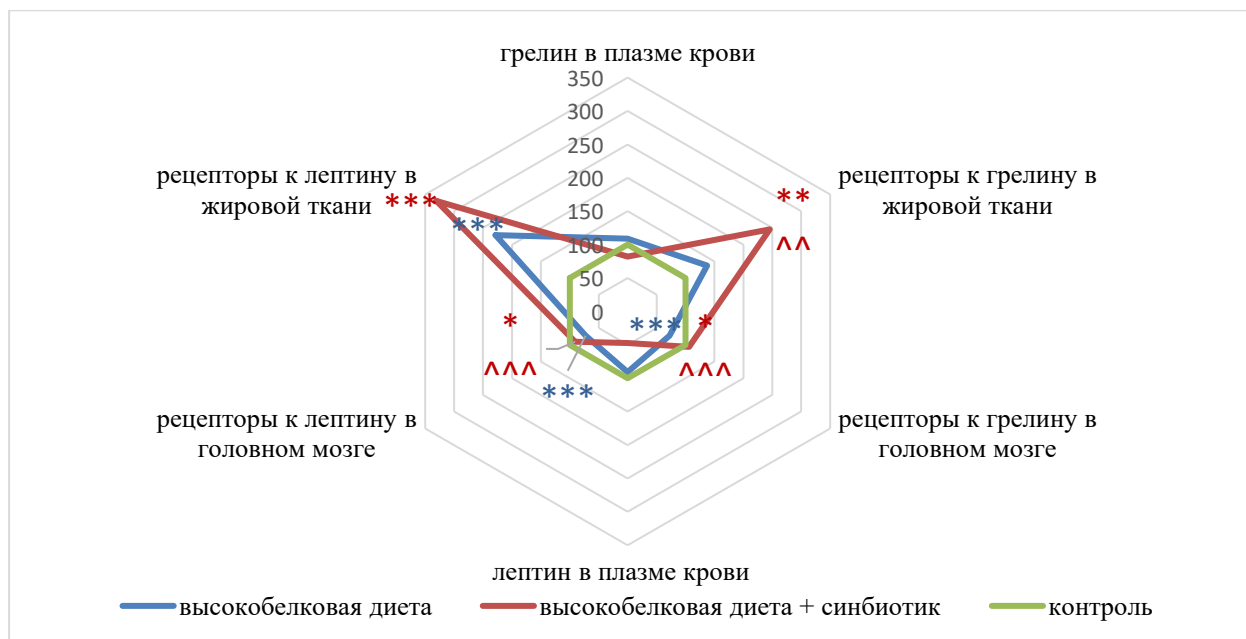
При исследовании плотности рецепторов к грелину в тканях головного мозга нами выявлено, что при высокоуглеводном питании уровень рецепторов снижался на 10,48% в сравнении с группой контроля. Коррекция питания синбиотиком приводило к снижению плотности рецепторов к грелину в тканях головного мозга на 24,95% ( $p=0,0002$ ) в сравнении с контролем и на 16,2% в сравнении с группой, находящейся на высокоуглеводном рационе без коррекционной методики.

Анализ полученных данных показал, что высокоуглеводная диета вызывала снижение уровня грелина и повышение лептина в сыворотке крови. Добавление синбиотика в рацион питания приводило к некоторому росту значений уровня грелина, однако его характеристики оставались ниже данных контрольной группы.

#### **Изменения уровня грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним у крыс препубертатного возраста при преимущественно белковом типе питания**

При исследовании сыворотки крови экспериментальных животных препубертатного возраста установлено, что высокобелковая диета способствовала снижению значений лептина на 9,2%. При добавлении в рацион питания синбиотика уровень лептина снижался на 47,4% в сравнении с группой крыс, находящихся на фоне высокобелковой диеты без коррекции питания, однако различия оказались статистически не достоверными (Рисунок 2).

Интересно отметить значительный рост плотности рецепторов к лептину в жировой ткани на фоне высокобелковой диеты, что выражалось в достоверном превышении показателей на 128,4% ( $p=0,0003$ ) в сравнении с контрольной группой. Добавление в рацион питания синбиотика провоцировало дальнейший рост плотности рецепторов к лептину в жировой ткани, на 230,7% ( $p=0,0001$ ) в сравнении с группой контроля и на 44,8% в сравнении с группой, находящейся на высокобелковом питании (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Уровень лептина и грелина в сыворотке крови и рецепторов к ним на фоне высокобелкового питания до и после коррекции синбиотиком.**

На фоне высокобелковой диеты концентрация рецепторов к лептину в тканях головного мозга снизилась на 27,25% ( $p=0,0001$ ) (Рисунок 2). Коррекция препаратом пре- и пробиотического направления привела к снижению плотности рецепторов на 9,26% ( $p=0,0233$ ) в сравнении с группой контроля, однако, по сравнению с группой с преимущественным потреблением белков без коррекционной методики, уровень рецепторов повысился на 24,7% ( $p=0,0003$ ).

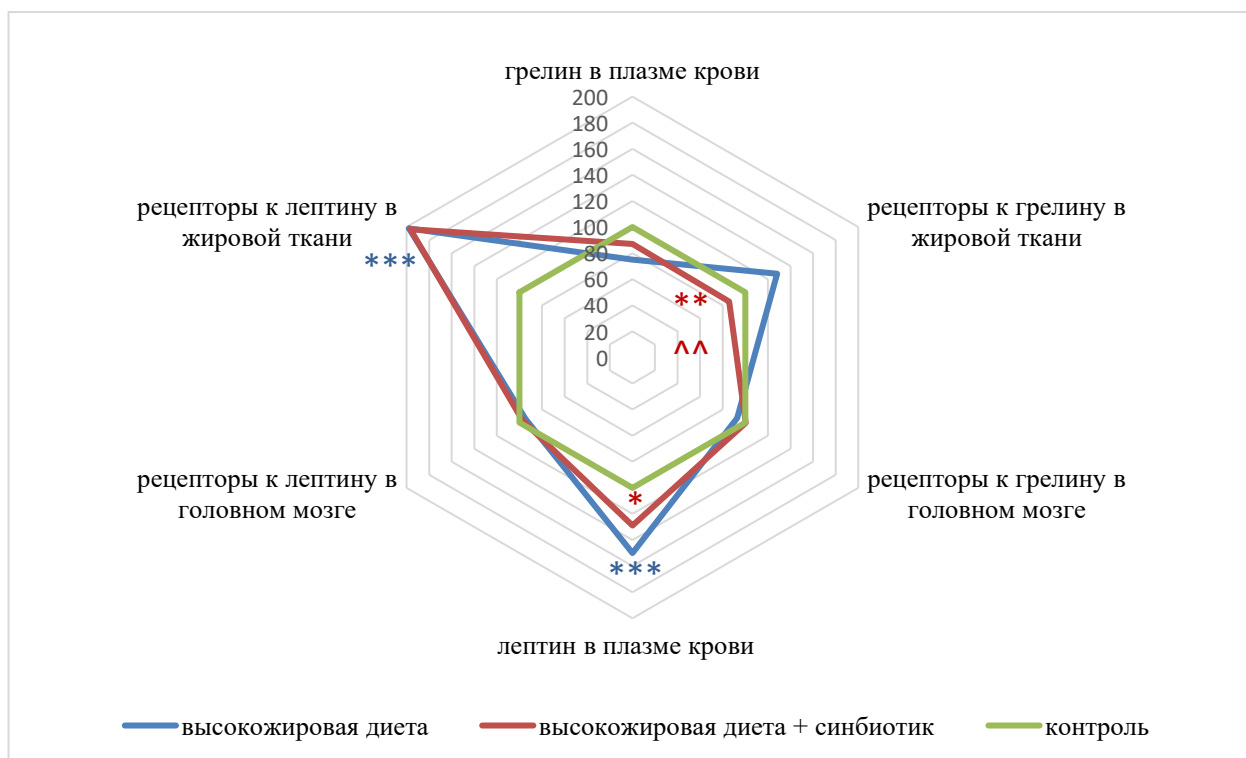
При высокобелковой диете содержание грелина в сыворотке крови крыс - гормона синтезируемого клетками желудочно-кишечного тракта, превышало значения контрольной группы на 8,7%. Добавление пре- и пробиотических компонентов в рацион питания крыс привело к снижению уровня грелина на 24,7% в сравнении с группой без коррекции, однако различия в показателях не имели достаточной степени достоверности (Рисунок 2).

При избыточном потреблении белков плотность рецепторов к грелину в жировой ткани повысилась на 37,3% в сравнении с контролем. На фоне высокобелковой диеты проведенная коррекция привела к еще большему повышению плотности рецепторов на 145,5% ( $p=0,0024$ ) в сравнении с группой контроля и на 78,8% ( $p=0,0065$ ) в сравнении с группой, находящейся на высокобелковом рационе.

Исследование тканей головного мозга крыс показало следующие результаты, на фоне высокобелковой диеты плотность рецепторов к грелину снизилась на 27,53% ( $p=0,0001$ ), в сравнении с группой контроля. В то же время, на фоне коррекции питания, плотность рецепторов к грелину повысилась на 28,2% ( $p=0,0001$ ) в сравнении с группой без дополнительного приема синбиотика, оставаясь достоверно ниже значений контрольной группы на 7,1% ( $p=0,0493$ ).

### Изменения уровня грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним в жировой ткани и тканях головного мозга при преимущественно жировом типе питания крыс препубертатного возраста

Проведенное исследование показало, что уровень лептина в сыворотке крови крыс с преимущественным потреблением жиров достоверно превысил показатели контрольной группы на 49,9% ( $p=0,0003$ ) (Рисунок 3). В результате использования коррекционной методики уровень лептина снизился на 13,4% ( $p=0,0342$ ), хотя значения оставались выше показателей группы контроля.



**Рисунок 3 – Уровень лептина и грелина в сыворотке крови и рецепторов к ним на фоне высокожирового питания до и после коррекции синбиотиком.**

На фоне высокожирового питания изучение содержания рецепторов к лептину в жировой ткани выявило достоверное двухкратное их повышение в сравнении с контролем ( $p=0,0014$ ). Коррекция питания синбиотиком не привела к достоверным изменениям, и уровень рецепторов оставался высоким. Исследование плотности рецепторов к лептину в тканях головного мозга крыс не выявило количественных различий как при диетических нарушениях, так и на фоне проводимой коррекции (Рисунок 3).

Показатели грелина в сыворотке имели тенденцию к снижению на 24,8% в сравнении с контрольной группой. При добавлении в питание синбиотика отмечалось повышение уровня грелина на 15,8% относительно группы, находившейся на высокожировой диете без коррекции питания.



Определение уровня рецепторов к грелину в жировой ткани крыс показало, что плотность рецепторов повышалась на 28,2%, в сравнении с контролем. Прием синбиотика приводил к снижению содержания рецепторов к грелину на 33,1% ( $p=0,0155$ ) в сравнении с группой на фоне высокожировой диеты и на 14,3% ( $p=0,0101$ ) в сравнении с контрольной группой. В тканях головного мозга крыс достоверных изменений в уровне рецепторов к грелину не отмечалось как при избыточном потреблении жиров, так и после применения коррекционной методики (Рисунок 3).

Проведенный нами корреляционный анализ изменений биохимических параметров сыворотки крови и содержания изучаемых гормонов, а так же их центральных и периферических рецепторов у крыс на фоне **высокожировой диеты** выявил статистически значимую положительную корреляцию между содержанием лептина и уровнем 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 ( $r= -0,7461$ ,  $p=0,013$ ). Полученные результаты указывают на участие лептина в патогенезе дислипидемии.

Корреляционный анализ содержания грелина и биохимических параметров крови выявил отрицательную корреляцию в отношении 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 количественными показателями микробиоты желудочно-кишечного тракта достоверных корреляционных зависимостей установлено не было. Однако 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).

Анализ полученных нами данных на фоне **высокоуглеводной диеты** показал достоверное снижение уровня грелина на 54,1% ( $p=0,0126$ ) и повышение лептина в сыворотке крови на 54,4% ( $p=0,0003$ ) по сравнению с контролем. Добавление синбиотика в рацион питания способствовало достоверному снижению содержания лептина на 27,8% ( $p=0,0005$ ) и приводило к некоторому росту значений грелина, однако его характеристики оставались ниже данных контрольной группы. Таким образом, коррекционная методика убедительно продемонстрировала свою эффективность по отношению к содержанию лептина в сыворотке крови крыс. Высокоуглеводная диета способствовала снижению уровня рецепторов к грелину и увеличению плотности рецепторов к лептину в жировой ткани экспериментальных животных. Важно отметить, что после проведенной коррекции питания синбиотиком повысилась плотность рецепторов как к грелину, так и к лептину.

Корреляционный анализ изменений биохимических параметров сыворотки крови на фоне высокоуглеводной диеты и содержания гормонов показал статистически значимую положительную корреляцию между содержанием лептина в сыворотке крови и уровнем глюкозы ( $r=0,9113$ ,  $p=0,000$ ), а также общего холестерина ( $r=0,6828$ ,  $p=0,030$ ). Была выявлена отрицательная корреляция между содержанием грелина в сыворотке крови и уровнем глюкозы ( $r= -0,6892$ ,  $p=0,027$ ), триглицеридов ( $r=-0,7832$ ,  $p=0,007$ ), положительная корреляция отмечалась по отношению к ХС ЛПВП ( $r=0,8373$ ;  $p=0,003$ ).

Между уровнями гормонов лептина и грелина и показателями содержания микробиоты желудочно-кишечного тракта достоверных корреляционных зависимостей установлено не было. Следует отметить, что корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию между содержанием рецепторов к лептину в жировой ткани и уровнем *Clostridium spp.* ( $r= - 0,7068$   $p=0,022$ ) и *Staphylococcus spp.* ( $r= - 0,7068$   $p=0,022$ ) в кале.

Корреляционный анализ содержания рецепторов к грелину в жировой ткани и уровня *Bifidobacterium spp.* толстого кишечника показал отрицательную корреляционную зависимость ( $r = - 0,7759$ ,  $p = 0,008$ ), так же и по отношению к *Clostridium spp.* ( $r= - 0,6766$   $p=0,032$ ) и *Staphylococcus spp.* ( $r= - 0,6766$   $p=0,032$ ) в кале.

При **высокобелковом типе питания** установлены разнонаправленные изменения изучаемых гормонов, которые носили характер тенденции: снижение уровня лептина и повышение уровня грелина в сыворотке крови. После дополнительного включения в рацион питания синбиотика отмечалось снижение уровня как грелина, так и лептина в сыворотке крови. В тканях головного мозга крыс уровень рецепторов к грелину и лептину снижался на фоне высокобелкового питания, однако прием препарата про- и пребиотического направления способствовал повышению плотности рецепторов к грелину и лептину в тканях головного мозга.

На фоне высокобелковой диеты плотность рецепторов к грелину и лептину в жировой ткани повышалась. После проведенной коррекционной методики наблюдалось дальнейшее повышение плотности рецепторов к обоим гормонам.

Проведенный нами корреляционный анализ изменений биохимических параметров сыворотки крови и содержания изучаемых гормонов выявил статистически значимую положительную корреляцию между содержанием лептина в сыворотке крови и активностью АЛТ ( $r=0,6574$ ,  $p=0,039$ ), АСТ ( $r=0,7279$ ,  $p=0,017$ ). Отрицательная корреляция прослеживалась в отношении значений лептина в сыворотке крови и общего белка ( $r= - 0,7092$ ,  $p=0,022$ ).

Корреляционный анализ содержания грелина в сыворотке крови и биохимических параметров крови выявил отрицательную корреляцию в отношении триглицеридов ( $r= -0,6970$ ,  $p=0,025$ ), положительная корреляция была установлена с уровнем общего белка ( $r=0,8576$ ,  $p=0,002$ ) и активности АЛТ ( $r=0,7186$ ,  $p=0,019$ ).

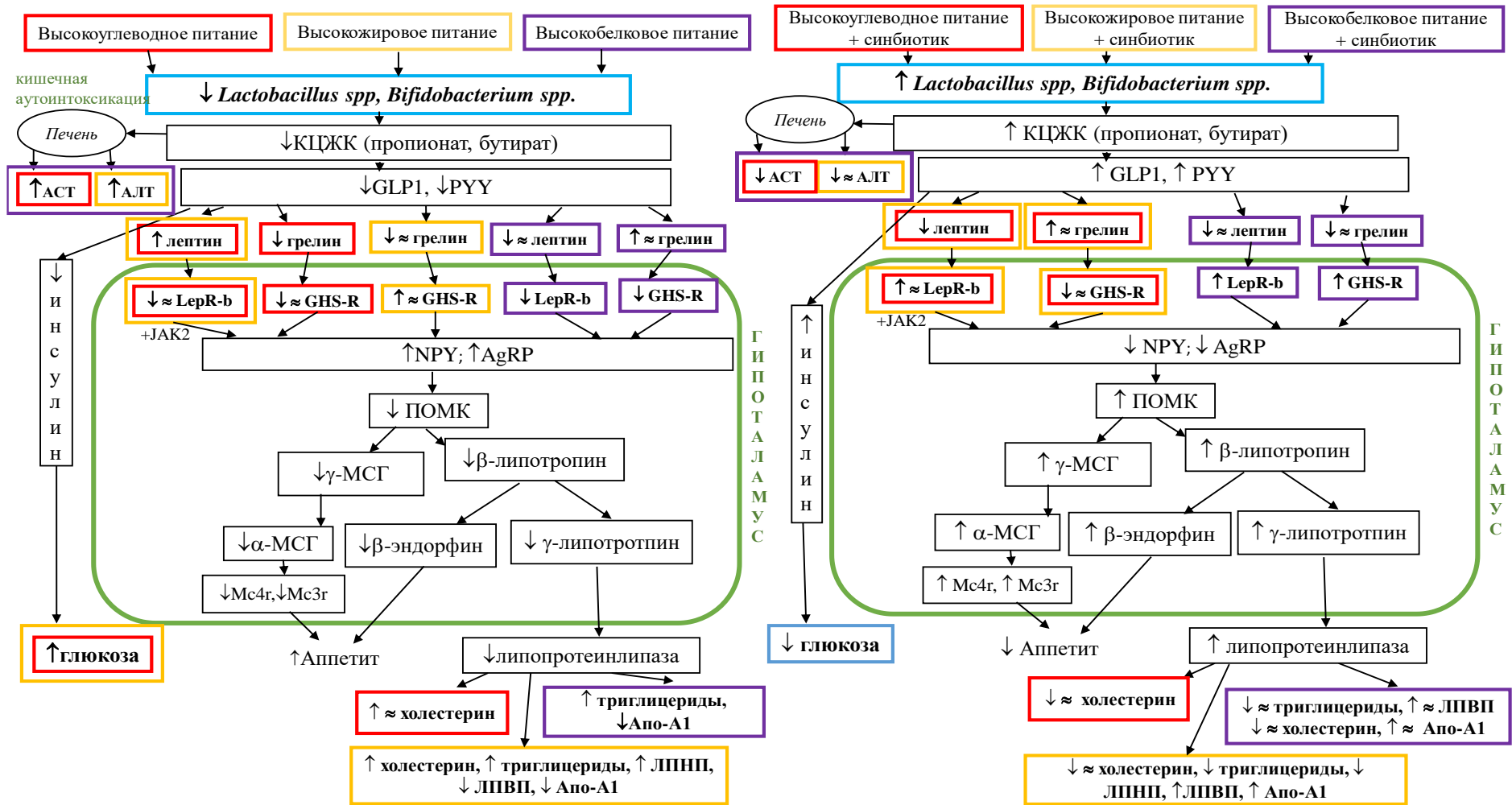
Положительная корреляция отмечалась в отношении рецепторов к лептину в головном мозге и уровню холестерина в сыворотке крови ( $r=0,8730$ ,  $p=0,001$ ). Плотность рецепторов к лептину в жировой ткани положительно коррелировала с показателями Апо-В-протеина ( $r=0,7075$ ,  $p=0,022$ ) и коэффициента атерогенности ( $r=0,7127$ ,  $p=0,021$ ).

На фоне высокобелкового питания уровень рецепторов к грелину в головном мозге отрицательно коррелировал с ЛПВП ( $r=-0,6600$ ,  $p=0,038$ ) и положительно в отношении ЛПВП ( $r=0,6568$ ,  $p=0,039$ ).

Между содержанием лептина и количественными показателями микробиоты желудочно-кишечного тракта установлена достоверная корреляционная зависимость к *Lactobacillus spp.* в толстом кишечнике ( $r = 0,7593$ ,  $p = 0,011$ ). Корреляционный анализ содержания рецепторов к лептину в жировой ткани и уровня *Bifidobacterium spp.* желудка показал положительную корреляционную зависимость ( $r = 0,7767$ ,  $p = 0,008$ ).

Плотность рецепторов к грелину в тканях головного мозга положительно коррелировал с *Bifidobacterium spp.* толстого кишечника ( $r = 0,6561$ ,  $p = 0,039$ ) и отрицательно с *Lactobacillus spp.* кала ( $r = -0,6561$ ,  $p = 0,039$ ).

Таким образом, при решении вопроса о вкладе диетических нарушений в изменение количественных характеристик содержания гормонов лептина и грелина установлено достоверное повышение уровня лептина и тенденция к снижению уровня грелина. Наиболее выраженные изменения в содержании рецепторов гормонов выявлены на периферии – в жировой ткани, что свидетельствует о важности периферических механизмов в реализации эффектов гормонов. Центральные рецепторные структуры мозга достоверно не менялись как на фоне высокожировой диеты, так и после коррекции питания синбиотиком.



**Рисунок 4 – Механизм развития обменных нарушений при различных вариантах несбалансированного питания до и после коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта**

Примечание: — высокоуглеводная диета, — высокожировая диета, — высокобелковая диета, все виды диет; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; GLP – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид тирозин-тирозин; NPY – нейропептид Y; AgRP – агутисвязанный пептид; POMC - проопиомеланокортин; MSH – меланоцитстимулирующий гормон.

## Выводы

1. На фоне избыточного потребления жиров происходят гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гипергликемия, а также повышение уровня ХС ЛПНП, общего белка, активности АЛТ, снижение ХС ЛПВП и Апо-А1. Высокоуглеводная диета способствует повышению уровня глюкозы и активности АСТ, снижению уровня общего белка. Преимущественное потребление белков сопровождается снижением уровня холестерина, Апо-А1, повышением содержания триглицеридов, общего белка и активности АЛТ. После применения коррекционной синбиотической методики биохимические показатели крови приближаются к значениям контроля.
2. Избыточное преимущественное потребление белков, жиров или углеводов снижает рост *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Преимущественно жировой тип питания способствует увеличению роста условно-патогенной микробиоты (*Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, грибы рода *Candida spp.*), избыточное потребление углеводов приводит к увеличению роста грибов рода *Candida spp.* Коррекция синбиотиком вызывает положительную динамику показателей микробиоты (увеличение роста *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*) и отсутствие роста *Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.* и грибов рода *Candida spp.*
3. Избыточное потребление жиров способствует повышению уровня лептина в сыворотке крови и содержания рецепторов к нему в жировой ткани. Одновременно происходит снижение содержания грелина в сыворотке крови и повышение содержания рецепторов к грелину в жировой ткани. На фоне коррекции синбиотиком отмечается тенденция к нормализации уровня изучаемых пептидных гормонов в сыворотке крови, уровень рецепторов к грелину в жировой ткани достигает значений контрольной группы.
4. Избыточное потребление углеводов сопровождается увеличением содержания лептина в сыворотке крови на фоне снижения содержания грелина. Отмечается тенденция к снижению уровня рецепторов к грелину в жировой ткани. Применение синбиотика способствует нормализации уровня лептина в сыворотке крови, значительному повышению уровня рецепторов к лептину в жировой ткани и снижению уровня рецепторов к грелину в тканях головного мозга.
5. При высокобелковой диете наблюдается снижение уровня лептина на фоне повышения содержания грелина в сыворотке крови. Выявляется тенденция к повышению уровня рецепторов к грелину и лептину в жировой ткани и их снижение в тканях головного мозга. Коррекция синбиотиком не влияет на содержание грелина и лептина в сыворотке крови, однако способствует повышению уровней рецепторов к грелину и лептину в жировой ткани и тенденции к нормализации плотности их рецепторов в головном мозге.

### Практические рекомендации

Получены новые сведения об отклонениях в содержании гормонов лептина, грелина в крови и их рецепторов в тканях при несбалансированном питании крыс препубертатного возраста, которые в дальнейшем могут быть использованы в разработке эффективных программ коррекции метаболических нарушений в детской практике. Патогенетическая взаимосвязь уровня изучаемых гормонов, биохимических параметров сыворотки крови и состояния микробиоты желудочно-кишечного тракта обосновывает возможность использования синбиотика с целью коррекции выявленного гормонального дисбаланса.

Результаты представленной работы позволяют повысить терапевтическую эффективность комплексного подхода в лечении алиментарно-зависимой патологии, применив коррегирующие микробиом желудочно-кишечного тракта мероприятия.

Установленные однотипные изменения микробиоты желудка, тонкого, толстого кишечника и кала дают основания рекомендовать как достаточно информативный критерий для оценки дисбиоза кишечника неинвазивное исследование микробиоты кала.

Несбалансированное питание (избыток тех или иных нутриентов) вызывает ряд характерных изменений в качественном и количественном составе условно-патогенной микробиоты желудочно-кишечного тракта. Так, жировой тип питания преимущественно сказывается на интенсификации роста *Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, грибов рода *Candida spp.*, а избыточное потребление углеводов – на росте грибов рода *Candida spp.* Выявленные закономерности могут использоваться в практической деятельности как семейного врача, так и врача-гастроэнтеролога.

### Список публикаций

1. Взаимосвязь характера питания и изменения микробиоты кишечника крыс препубертатного периода / **О.И. Линецкая**, А.В. Цветкова, К.В. Хлопова, С.Г. Яковлев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. - №4. - С.172-174.
2. Жировой тип питания и последующая коррекция биотиками микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у крыс препубертатного возраста / **О.И. Линецкая**, Е.А. Нургалева, Э.И. Эткина, А.А. Фазылова // **Современные проблемы науки и образования** – 2016. - № 6. – С.260-268.
3. Линецкая, О.И. Изменения биохимических показателей крови и микробиоценоза кишечника крыс препубертатного периода при жировом типе питания / **О.И. Линецкая**, Г.Р. Галяутдинова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета – 2017. - №1. - С.693-697.

4. Влияние высокобелкового рациона питания на функциональную способность печени крыс и возможности коррекции нарушений / **О.И. Линецкая**, Е.А. Нургалеева, Э.И. Эткина [и др.] // **Казанский медицинский журнал** – 2017. - № 6. - С.975-980.
5. Исследование функциональной способности печени крыс на фоне гиперпротеиновой диеты и возможности коррекции нарушений / **О.И. Линецкая**, Г.Р. Галяутдинова, Н.В. Нургалеев, И.И. Ларионов // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета** – 2018. - №3. - С.1671-1675.
6. Динамика биохимических параметров крови крыс препубертатного возраста на фоне углеводного типа питания с дополнительной коррекцией микробиома желудочно-кишечного тракта биотиком / **О.И. Линецкая**, Е.А. Нургалеева, Э.И. Эткина // **Наука молодых** – 2018. - № 6 (3). - С.366-373.
7. Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс препубертатного возраста / Г.А. Дроздова, **О.И. Линецкая**, Е.А. Нургалеева [и др.] // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия** – 2019. - № 63 (4). – С.64-71.

#### **Список сокращений:**

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ХС – холестерин

ЛПНП –липопротеидов низкой плотности

ЛПВП –липопротеидов высокой плотности

ТГ – триглицериды

КА – коэффициент атерогенности

МС – метаболический синдром

АЛТ – аланиновая трансминаза

АСТ – аспарагиновая трансминаза

ЩФ – щелочная фосфатаза

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

GLP – глюкагоноподобный пептид-1

PYY – пептид тирозин-тирозин;

NPY – нейропептид Y

AgRP – агутисвязанный пептид;

ПОМК - проопиомеланокортин

МСГ – меланоцитстимулирующий гормон