

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И УСТОЙЧИВОСТЬ МИОКАРДА К ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У КРЫС С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Борщев Ю.Ю.^{1,3}, Буровенко И.Ю.¹, Карасева А.Б.², Минасян С.М.^{1,5},
Процак Е.С.^{1,5}, Борщев В.Ю.⁵, Семенова Н.Ю.¹, Борщева О.В.¹,
Суворов А.Н.^{2,4}, Галагудза М.М.^{1,5}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «НИЦ Пробиокод СП», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Избыточная масса тела и ожирение являются одним из основных факторов сердечно-сосудистого риска, однако данные проспективных исследований зависимости рациона питания с высоким содержанием жиров и увеличения массы тела противоречивы. Разные типы жиров имеют разный метаболический эффект, и это обстоятельство обуславливает разницу в степени риска, связанного с увеличением массы тела. Необходимо экспериментальное изучение влияния качественного состава жиров в ежедневном рационе на иммунологический статус и устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению при биомедицинском моделировании.

Цель работы — изучение влияния качественного состава высокожировой диеты, применявшейся для индукции первичного висцерального ожирения (ПВО) у крыс с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению и уровни про- и противовоспалительных цитокинов.

Эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах стока Вистар с ПВО, вызванным 28-дневным введением в рацион одного из четырех видов жиров: гидрогенизированных жиров (ГЖ),

Адрес для переписки:

Галагудза Михаил Михайлович
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ
197341, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15а.
Тел.: 8 (812) 702-37-00.
Факс: 8 (812) 702-37-01.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Address for correspondence:

Galagudza Michael M.
V. Almazov National Medical Research Centre
197341, Russian Federation, St. Petersburg,
Parkhomenko ave., 15a.
Phone: 7 (812) 702-37-00.
Fax: 7 (812) 702-37-01.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Образец цитирования:

Ю.Ю. Борщев, И.Ю. Буровенко, А.Б. Карасева, С.М. Минасян, Е.С. Процак, В.Ю. Борщев, Н.Ю. Семенова, О.В. Борщева, А.Н. Суворов, М.М. Галагудза «Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1089-1104. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2166

© Борщев Ю.Ю. и соавт., 2021

For citation:

Yu. Yu. Borshchev, I. Yu. Burovenko, A. B. Karaseva, S. M. Minasyan, E. S. Protsak, V. Yu. Borshchev, N. Yu. Semenova, O. V. Borshcheva, A. N. Suvorov, M. M. Galagudza "Effect of the qualitative composition of a high-fat diet in rats with systemic inflammatory response syndrome upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury and cytokine levels", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1089-1104. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2166

DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166

растительного масла (РМ), животного жира (ЖЖ) или молочного жира (МЖ). Модель ССВР включала сочетание химически индуцированного колита (ХИК) и внутрижелудочное введение смеси антимикробных препаратов (АМП) широкого спектра действия в течение трех дней. Через 5 дней проводили иммунологические и биохимические исследования, изучали состав кишечной микробиоты в фекалиях, морфологические изменения структуры толстой кишки, гемодинамические параметры и устойчивость миокарда к ишемическому реперфузионному повреждению на модели перфузии изолированного сердца по Лангендорфу.

У животных с ССВР произошло значимое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов (IL-1 α , IL-2, IL-8), а также уменьшение противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста-1 β . ССВР сопровождалась выраженными нарушениями пищевого поведения и эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Минимальные изменения состава кишечной микробиоты, а также максимально выраженные признаки регенерации кишечного эпителия отмечены у крыс в группе с введением МЖ. Была отмечена тенденция к увеличению размера инфаркта во всех группах по сравнению с контролем, прямо коррелируя с увеличением продукции BDNF и IL-2, однако значимое увеличение размера инфаркта было обнаружено только в группе, получавшей молочный жир, что указывает на снижение устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению (ИРП).

Таким образом, наличие ССВР на фоне ПВО характеризуется контролируемым изменением маркеров воспаления и зависит от качества жиров в рационе. Степень ухудшения морфофункциональных характеристик изолированного сердца, в том числе снижение устойчивости к ИРП, коррелирует с концентрацией BDNF и IL-2 при изученном сроке наблюдения.

Ключевые слова: растительные жиры, животные жиры, синдром системной воспалительной реакции, цитокины, антибиотик-индуцированный дисбиоз, изолированное сердце, размер инфаркта

EFFECT OF THE QUALITATIVE COMPOSITION OF A HIGH-FAT DIET IN RATS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME UPON MYOCARDIAL RESISTANCE TO ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY AND CYTOKINE LEVELS

Borshchev Yu.Yu.^{a,c}, Burovenko I.Yu.^a, Karaseva A.B.^b,
Minasyan S.M.^{a,e}, Protsak E.S.^{a,e}, Borshchev V.Yu.^e, Semenova N.Yu.^a,
Borshcheva O.V.^a, Suvorov A.N.^{b,d}, Galagudza M.M.^{a,e}

^a V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c Ltd "SRC PROBIOKOD SP", Moscow, Russian Federation

^d St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^e First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Overweight and obesity are among the main factors of cardiovascular risk, but the prospective studies on the dependence between high-fat diets and weight gain yielded contradictory results. Different types of fats exert varying metabolic effects, and this fact leads to a difference in the risk associated with increasing body weight. The effects of fat quality in the daily diet on immunological status and resistance of myocardium to ischemic-reperfusion damage should be studied experimentally in biomedical models. The purpose of this work was to assess the effect of the qualitative composition of a high-fat diet used for induction of primary visceral obesity (PVO) in rats with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury, and levels of pro- and anti-inflammatory cytokines.

The experiments were performed on adult male Wistar rats with PVO caused by 28-day consumption of any fat types: hydrogenated fats (HF), vegetable oils (VO), animal fats (AF) or milk fat (MF). The SIRS model

included a combination of chemically induced colitis (CIC) and intragastric injection of a broad-spectrum antimicrobial agent (AMA) for three days. Five days later, immunological and biochemical studies were conducted, as well as composition of intestinal microbiota in faecal samples, morphological changes in the structure of the large intestine, hemodynamic parameters and myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury were studied in the model of isolated heart perfusion, by Langendorff technique.

There was a significant increase in the concentration of anti-inflammatory cytokines in animals with SIRS, i.e., TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-8, as well as a decrease in TGF-1 β , an anti-inflammatory cytokine. SIRS was accompanied by severe dietary disorders and evacuatory function of the gastrointestinal tract. Minimal changes in the intestinal microbiota composition, as well as the most pronounced regeneration signs of intestinal epithelium was observed in rats in the group with MF injection. There was a trend for increasing size of infarction in all the groups as compared with control, directly correlating with increase in BDNF and IL-2 production. However, a significant increase in the infarction size was found only in the group receiving milkfat, thus suggesting a decrease in myocardial resistance to ischemic reperfusion injury (IRI).

Thus, the presence of SIRS in the primary obesity model is characterized by controllable change of inflammation markers and depends on the quality of dietary fats. The degree of morphofunctional deterioration of isolated heart, including a decrease in resistance to ischemia-reperfusion injury, correlates with the concentration of BDNF and IL-2 during the studied observation terms.

Keywords: vegetable fats, animal fats, systemic inflammatory response syndrome, cytokines, antibiotic-induced dysbiosis, isolated heart, infarction size

Введение

Эпидемиологические исследования показывают, что ожирение связано с более высокими рисками заболеваемости, нетрудоспособности и смертности [45]. Избыточная масса тела является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний в странах Европы, в которых с ожирением ежегодно ассоциированы свыше 1 млн смертей и 12 млн лет жизни, утраченных в результате инвалидности [27]. В крупных проспективных эпидемиологических исследованиях подтверждена необходимость борьбы с ожирением и его последствиями. Последнее в особенности касается проблемы качественного состава потребляемого избыточного количества пищи, включая потребление дешевых жиров [30]. Следует учитывать, что среди внушительного числа факторов, определяющих развитие ожирения, качественный состав жиров в повседневном рационе занимает лидирующее место. С определенными допущениями можно утверждать, что ожирение развивается при увеличении калорийской ценности потребляемой пищи в том случае, если поступление энергии в течение длительного времени доминирует над ее расходом [35]. Данные проспективных исследований зависимости рациона питания с высоким содержанием жиров и увеличения массы тела противоречивы [39]. Разные варианты жиров обладают различным метаболическим действием, и это обстоятельство обуславливает неодинаковую степень риска, связанного с превышением нормальной

массы тела [40]. Анализ экспериментальных исследований на животных свидетельствует о том, что насыщенные жирные кислоты в основном депонируются в адипоцитах в виде триацилглицеридов, тогда как ненасыщенные жирные кислоты чаще подвергаются бета-окислению и утилизации. Значительно реже анализируются метаболические эффекты прочих типов жиров, отличающихся по своему составу, что в значительной степени связано с методическими сложностями, возникающими при определении добровольного потребления жирных кислот. Учитывая общепризнанный факт связи ожирения, а также развития сердечно-сосудистых заболеваний с изменениями состава кишечной микробиоты, в данном исследовании нами была предпринята попытка изучения влияния качественного состава жиров в ежедневном рационе на иммунологический статус и устойчивость миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению (ИРП) на модели ССВР у крыс [1, 2].

Целью данного исследования было определение влияния качественного состава жиров в ежедневном рационе на процесс воспаления в модели ССВР у крыс, вызванной химически индуцированным воспалением стенки толстой кишки и осложненной АИД. Дополнительно у животных изучали изменения толерантности миокарда к ИРП и оценивали изменения клеточной картины крови, а также ее биохимических показателей. Возникающие изменения анализировали во взаимосвязи с микробиологическим составом фекалий.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах стока Wistar улучшенного конвенционального статуса массой 340-370 г в соответствии с «Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных». Животных рандомизировали в одну из шести экспериментальных групп ($n = 10$ в каждой группе): 1 – контроль (КРТ): крысы получали стандартный корм без ограничений; 2 – СТК: у крыс на стандартном корме на 31-й день моделировали ССВР одноразовым введением в прямую кишку 1 мл смеси 3%-ного раствора уксусной кислоты и этанола (ХИК), вызывая химически индуцированный колит (ХИК), являющийся моделью острого воспаления толстой кишки (ОВТК). Далее в течение трех дней перорально вводили 1 мл смеси амоксициллина, метронидазола и кларитромицина в суточной дозе по 15 мг каждого препарата [1]. Через 5 дней, при продолжении скормливания соответствующего корма, животных вводили в состояние общей анестезии фораном, брали цельную кровь из задней полой вены для гематологического, биохимического и иммунологического анализа; 3 – ГЖ: у крыс на стандартной диете с моделированием ССВР в данной группе вызывали первичное висцеральное ожирение (ПВО) ежедневным введением *per os* в течение 37 дней по 2 г гидрогенизированных жиров и 1 г сахара; 4, 5, 6 – крысам данных групп осуществлялись те же манипуляции, что и в группе ГЖ, однако вместо гидрогенизированного жира вводили либо 2 г животного жира (группа ЖЖ), либо молочного жира (группа МЖ), либо растительного масла (группа РМ) соответственно.

Клинический анализ крови выполняли на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Концентрацию глюкозы (ГЛ), триглицеридов (ТГ), белка, мочевины (МКТ), мочевины (МЧН) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли с помощью биохимического анализатора (BioChem Analette, HTI, США). Уровень фактора некроза опухолей-альфа (TNF α), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), интерлейкинов (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10), липополисахарида (LPS) оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай). У 8 крыс из каждой группы осуществляли торакотомию и забор сердца для перфузии по Лангендорфу [3]. В ходе эксперимента осуществляли непрерывную запись частоты сердечных сокращений (уд/мин), коронарно-

го потока (мл/мин.), конечно-диастолического (КДДЛЖ, мм рт. ст.) и систолического (СДЛЖ, мм рт. ст.) давления в левом желудочке на персональном компьютере с помощью программы PhysExp 3.0 [4]. Период тотальной ишемии составлял 30 минут, после чего следовала реперфузия продолжительностью 90 мин. Затем осуществляли количественную гистохимическую детекцию размера инфаркта путем окраски срезов сердца трифенилтетразолием хлоридом (1%). Размер инфаркта выражали в процентах от общей площади среза и вычисляли среднее значение для данного сердца по результатам анализа 5 срезов. Посмертно измерялась масса висцерального жира и внутренних органов. Осуществляли отбор проб фекалий для исследования количественного состава микрофлоры толстой кишки. Использовали метод ПЦР-РВ с применением реагентов для выделения ДНК (QIAamp DNA Stool Mini Kit, США, Интерлаб-сервис) и наборов «Колонофлор-16» (ООО «Альфалаб», Санкт-Петербург). Для гистологического контроля проводили забор фрагментов толстой кишки в области видимого поражения. Фиксация осуществлялась в 10%-ном растворе забуференного формалина. Обезживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Excelsior AS (Thermo, США) в готовом растворе IsoPREP («Биовитрум», Россия) и парафиновой среде HISTOMIX («Биовитрум», Россия). С использованием ротационного микротомы HM 325 (Thermo, США) изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм, которые в дальнейшем депарафинировали, дегидратировали, окрашивали гематоксилином-эозином в соответствии с рекомендациями производителя («Биовитрум», Россия). Оценку клинического состояния животных, потребления корма и воды, а также массы тела животных производили ежедневно с 9 до 10 утра.

Для каждого из определяемых показателей рассчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего ($\pm m$). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (программный пакет STATISTICA 9.0). Корреляционный анализ ряда показателей проводился на основе критерия Спирмена. Для проверки различий микробного состава между группами крыс был использован критерий Краскела–Уоллиса. В качестве данных для анализа использовались десятичные логарифмы полученных значений КОЕ/г для каждой из определяемых групп бактерий методом ПЦР-РВ. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

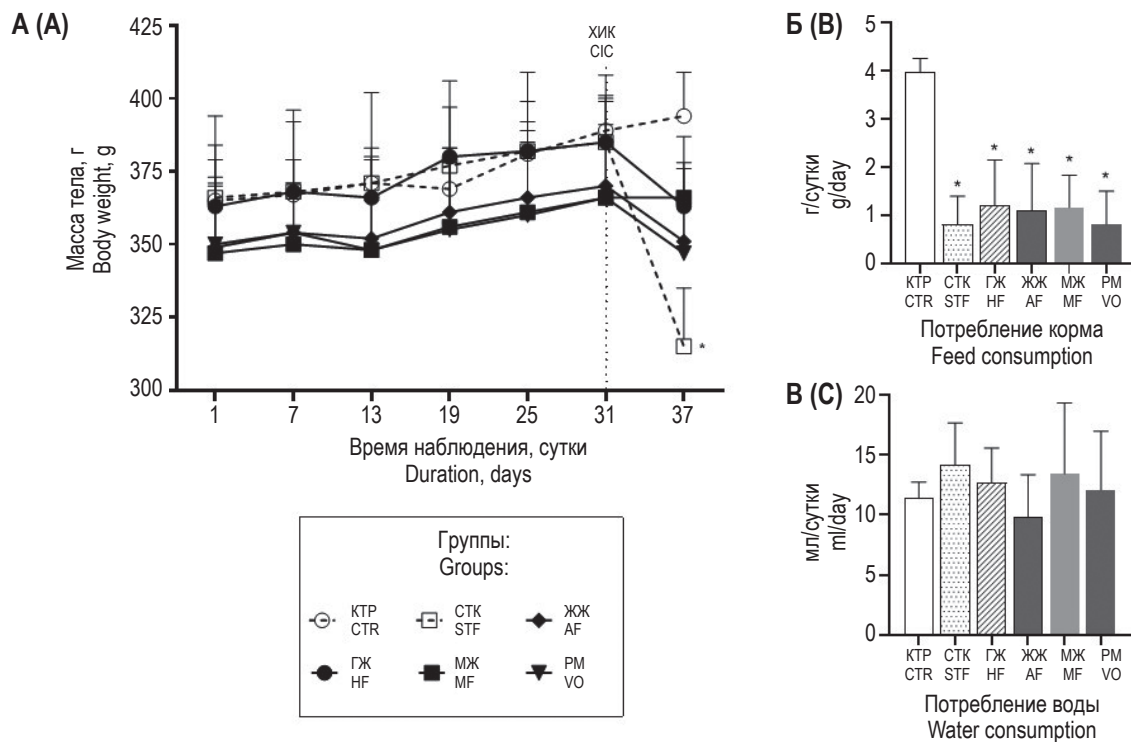


Рисунок 1. Динамика изменения массы тела крыс в группе, потребление воды, корма из расчета г, мл на 100 грамм массы тела крыс

Примечание. КТР – контроль, СТК – стандартный корм, ГЖ – гидрогенизированный жир, ЖЖ – животный жир, МЖ – молочный жир, РМ – растительные масла. * – достоверные отличия при $p < 0,05$ по отношению к КТР.

Figure 1. Dynamics of changes in body weight of rats in a group, water consumption, food consumption based on g, ml per 100 grams of rats' body weight

Note. CTR, control; STF, standard feed; HF, hydrogenated fat; AF, animal fat; MF, milk fat; VO, vegetable oil. *, significant ($p < 0.05$) differences relative to the control group (CTR).

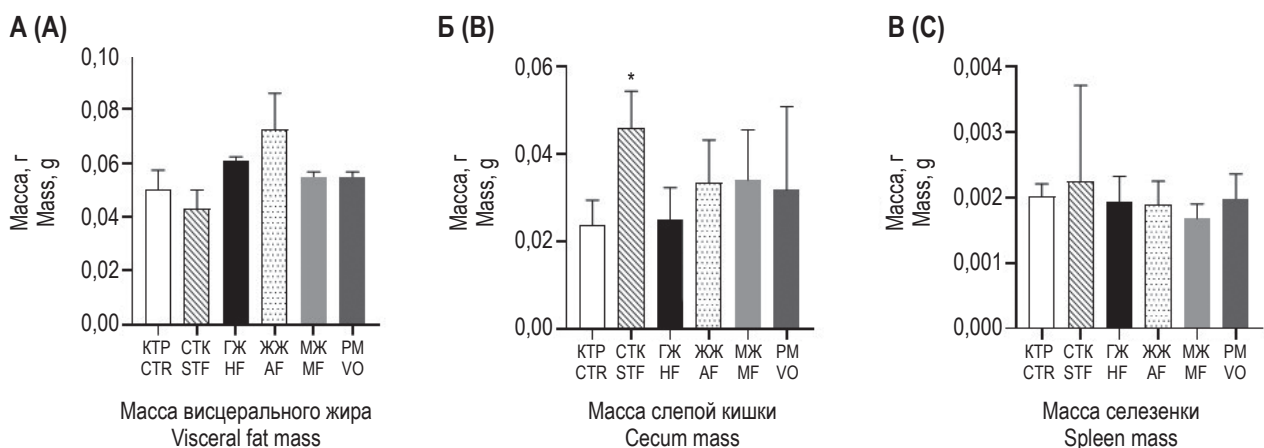


Рисунок 2. Коэффициент отношения массы внутренних органов к массе тела

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Coefficient of the ratio of internal organs mass to body mass

Note. As for Figure 1.

Результаты

Масса тела крыс, получавших жируглеводную диету, на момент моделирования ССВР существенно не отличалась от контроля, однако через 7 дней после моделирования ХИК масса тела у крыс в группах СТК уменьшилась на 20% ($p < 0,05$). При этом у животных, получавших дополнительно различные жиры, этот показатель снизился не более чем на 6% (рис. 1А).

У крыс в группах с ЖУД потребление корма и воды в течение опыта было близко к показателям в группе КТР. В группах СТК и МЖ после ХИК потребление воды увеличилось на 25% и 19%, а в группе ЖЖ уменьшилось на 14% по отношению к КТР ($p > 0,05$). Потребление корма снизилось в 3 и более раз во всех группах после ХИК ($p < 0,05$), причем в группах СТК и РМ это снижение было максимальным, а в группе МЖ – минимальным (рис. 1Б, В).

Для объективной оценки изменения массы органов мы вычисляли коэффициент отношения массы органа к массе тела у крыс в группе без массы внутренних органов, т.к. отек внутренних органов и нарушение транзита химуса вносили существенный вклад. У крыс в группах ГЖ и ЖЖ масса висцерального жира была увеличенной на 21% и 45% соответственно, а для групп МЖ и РМ – на 10%, что показывает эффективность предложенной нами методики дозированной ЖУД для моделирования ПВО и влияние качества жиров на динамику изменения массы тела (рис. 2А, Б). Картина изменения отношения массы печени, почек и селезенки к массе тела показана на рисунке 2В.

Показатели крови

Гематологические показатели в исследованных группах животных отличались увеличением числа лейкоцитов на 100% в группах СТК и ГЖ и на 40% в группах ЖЖ и РМ по отношению к контролю. Также в группах ГЖ и ЖЖ наблюдалось увеличение числа тромбоцитов более чем на 20%. В группах ГЖ, ЖЖ, МЖ, РМ концентрация глюкозы в крови стала больше от 40% до 61%, с наименьшим показателем для группы РМ. Моделирование ССВР вызвало кратное увеличение уровня ТГ во всех опытных группах по отношению к контролю, однако в группе ГЖ это значение было минимальным. Статистически значимым стало снижение концентрации общего белка во всех группах с ХИВЗТК, что согласуется со снижением потребления корма ($p < 0,05$). Уровень мочевой кислоты в группах с моделированием ССВР увеличился более чем в 2 раза в группах СТК, ЖЖ и РМ ($p < 0,05$). В группе ГЖ значе-

ние этого показателя увеличилось незначительно. Существенное, почти 2-кратное увеличение уровня мочевины и щелочной фосфатазы отмечено в крови у крыс из группы СТК, но статистически эта разница не проявилась (табл. 1).

Уровень $TNF\alpha$ был значимо выше во всех группах после ХИВЗТК, без проявления специфической зависимости от качества жиров в диете, тогда как показатели концентрации других провоспалительных цитокинов ($IL-1\alpha$, $IL-2$, $IL-8$) существенно отличались в подопытных группах в зависимости от вводимых жиров. Статистически значимое увеличение в крови $IL-1\alpha$ более чем в 2 раза отмечено в группах СТК и МЖ, тогда как в группах ГЖ и РМ этот показатель был немногим больше, чем в контроле, а в группе ЖЖ даже меньше на 25%. Тенденция к снижению концентрации $IL-6$ по отношению к контролю проявилась во всех опытных группах. Парадоксальностью отмечена различная направленность изменений показателей концентрации $IL-8$: в группах СТК и МЖ он увеличился в 5 и 2 раза соответственно, в группах ГЖ, ЖЖ и РМ уменьшился более чем в 2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Для противовоспалительных цитокинов $IL-10$ и $TGF-\beta 1$ также не отмечено однозначности тенденций. Снижение уровня $TGF-\beta 1$ в крови стало максимальным в группе СТК, почти в 6 раз, а у крыс в группах с введением жиров от 3 до 4 раз ($p < 0,05$). Уровень ЛПС в группе СТК увеличился более чем в 20 раз, а в группах с ЖУД – от 3 до 10 раз ($p < 0,05$).

Концентрация $IL-2$ кратно увеличилась в крови у крыс во всех опытных группах, за исключением группы ГЖ, причем аналогичные тенденции изменений характерны и для уровня $BDNF$ (рис. 3А, Б).

Состав кишечной микрофлоры

В группе СТК на фоне воспаления и терапии антибиотиками было снижено общее число бактерий по отношению к группе КТР. Число лактобацилл в фекалиях снижено в группах СТК, ЖЖ и РМ, при этом в группах ГЖ и МЖ число лактобацилл не отличалось от контрольной группы. Уровень бифидобактерий в данном эксперименте был повышен во всех группах относительно контроля. В группах ГЖ, ЖЖ и РМ обнаружено повышенное количество *E. coli*, хотя численность этих бактерий не отличалась от контроля в группе СТК. В этой же группе, получавшей антибиотики после ХИК, отмечено сниженное число *Bacteroides fragilis* и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также представителей *Citrobacter spp./Enterobacter spp.*, но при этом в группах с жировой диетой такого эффекта не наблюдалось (за

ТАБЛИЦА 1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС В ГРУППАХ ПО ОКОНЧАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТА (n = 10 В КАЖДОЙ ГРУППЕ)

TABLE 1. BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF RATS IN GROUPS AT THE END OF THE EXPERIMENT (n = 10 IN EACH GROUP)

Группа Group	Глюкоза (мг/дл) Glucose (mg/dl)	ТГ (ммоль/л) TG (mmol/l)	Белок (г/л) Protein (g/l)	Мочевая к-та (нмоль/л) Uric Acid (nmol/l)	Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol/l)	ЩФ (ед/л) ALP (U/l)
КТР CTR	11±2	0,33±0,05	65±2	38,0±14,2	6,4±1,9	25±6
СТК STF	12±4	1,21±0,76	52±2*	98,0±9,1*	11,4±2,9	48±15
ГЖ HF	18±4	0,71±0,54	56±2*	52,0±18,1	7,3±1,3	37±12
ЖЖ AF	17±8	1,17±0,51	53±3*	117±32*	7,6±2,1	43±14
МЖ MF	17±2	0,73±0,19	53±2*	70±34	8,3±1,1	27±6
МР VO	16±3	0,86±0,31	54±2*	87±16*	7,1±2,0	59±28

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой КТР.

Note. *, $p < 0.05$ compared with the CTR group.

исключением группы ЖЖ, в которой было также снижено число бактериоидов). Отмечена тенденция к появлению протей на фоне приема антимикробных препаратов, но достоверных различий с контрольной группой не обнаружено. В группах СТК, ГЖ, ЖЖ и МЖ протей был обнаружен у 33% животных, а в группе МР – у 60%, в то время как в группе КТР эти бактерии не были найдены. Изменений в уровне *Akkermansia muciniphila* не было найдено, несмотря на то, что в группе, получающей антимикробные препараты, эти бактерии не были обнаружены ни у одного из животных. Такой результат, возможно, связан с тем, что в группах как контрольных крыс, так и получающих жировую диету, также встречались животные, у которых отсутствовали аккермансии, поэтому для статистически значимых различий необходимо увеличение размера выборки. *Enterococcus spp.* методом ПЦР-РВ были выявлены редко, всего у 16% всех животных, поэтому статистически значимых различий здесь также не было обнаружено. У одного животного из группы МЖ были найдены *Clostridium difficile* в количестве 2×10^5 КОЕ/г фекалий. Ни в одном образце не были обнаружены *Parvimonas micra*, *Candida spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* и энтеропатогенные *Escherichia coli*. Таким об-

разом, в группе МЖ наблюдаются наименьшие изменения состава микробиоты относительно интактных крыс.

Гистологическое исследование тонкого и толстого кишечника

Для образцов из группы КТР отмечается нормальная гистоархитектоника ткани. В образцах из группы СТК наблюдается тотальное разрушение всех слоев кишечника, вплоть до мышечного слоя. На слизистой толстой кишки в образцах группы ГЖ определяется воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, местами до 50-70% с фрагментами реэпителизации однослойным кишечным эпителием. Аналогичным образом можно описать большинство образцов из группы ЖЖ. В группе МЖ грануляционная ткань отечна, инфильтрация не плотная, разреженная, мышечный слой затронут не более чем на 10%, отмечены признаки реэпителизации. Для группы МР характерна инфильтрация на все слои, включая серозную оболочку, с некрозом крипт более чем на 2/3.

Гемодинамические и морфофункциональные характеристики изолированного сердца

Гемодинамические параметры значимо не отличались между различными группами. При этом была отмечена тенденция к более выраженной ишемической контрактуре в группах с моделированием ССВР по сравнению с контролем

ТАБЛИЦА 2. ИФА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС В ГРУППАХ ПО ОКОНЧАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТА (n = 10 В КАЖДОЙ ГРУППЕ)

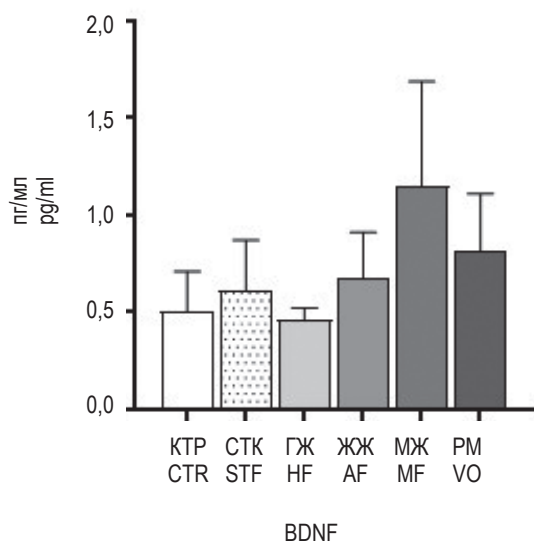
TABLE 2. ELISA BLOOD INDICES OF RATS IN GROUPS AT THE END OF THE EXPERIMENT (n = 10 IN EACH GROUP)

Группа Group	IL-1 α (пг/мл) IL-1 α (pg/ml)	TNF α (пг/мл) TNF α (pg/ml)	IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/ml)	IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/ml)	TGF- β 1 (пг/мл) TGF- β 1 (pg/ml)	LPS (нг/мл) LPS (ng/ml)
КТР CTR	45 \pm 18	7 \pm 2	96 \pm 22	28 \pm 6	19 \pm 2	24 \pm 8	6 \pm 1
СТК STF	106 \pm 21*	28 \pm 9*	64 \pm 22	122 \pm 36*	23 \pm 4	4 \pm 1*	130 \pm 37*
ГЖ HF	51 \pm 16	20 \pm 3*	62 \pm 16	13 \pm 6	19 \pm 3	8 \pm 3	17 \pm 8*
ЖЖ AF	34 \pm 6	20 \pm 2*	82 \pm 22	10 \pm 2*	19 \pm 2	7 \pm 2*	25 \pm 10*
МЖ MF	112 \pm 25*	19 \pm 1*	63 \pm 7	69 \pm 15*	22 \pm 3	6 \pm 2*	49 \pm 15*
РМ VO	73 \pm 23	24 \pm 8	81 \pm 38	9 \pm 4*	22 \pm 5	8 \pm 3	58 \pm 24*

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с группой КТР.

Note. *, p < 0.05 compared with the CTR group.

А (A)



Б (B)

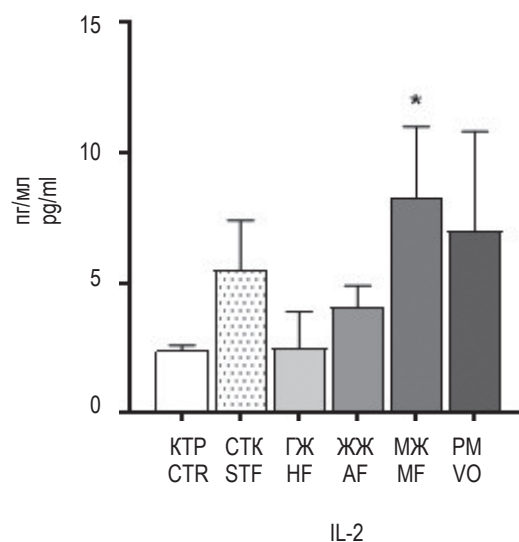


Рисунок 3. Показатели ИФА концентрации BDNF и IL-2 в крови

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. ELISA parameters of BDNF and IL-2 concentration in blood

Note. As for Figure 1.

(рис. 5А). СДЛЖ в группе РМ было несколько более высоким в начале периода реперфузии, и равным таковому в группе КТР в конце реперфузии. Однако СДЛЖ в группе ГЖ было меньше на 10% по отношению к группе КТР во всех контрольных точках (рис. 5Б). КДЛЖ в группах РМ и МЖ было несколько выше по отношению к контролю в начале и конце реперфузии и меньше в группе СТК (рис. 5В).

Во всех группах с моделированием ССВР была отмечена тенденция к увеличению размера инфаркта по отношению к контролю. В группе КТР размер инфаркта составил $37 \pm 10\%$, а в группе МЖ было зафиксировано значимо более высокое значение размера инфаркта – $65 \pm 8\%$ ($p < 0,05$). В группах СТК, ГЖ и ЖЖ была отмечена минимальная тенденция к увеличению размера инфаркта по сравнению с контролем ($46 \pm 14\%$, $45 \pm 9\%$ и $49 \pm 13\%$ соответственно), которая была статистически незначимой по сравнению с контролем (рис. 5Д).

Корреляционный анализ по Спирмену выявил, что связь между представленными иммунологическими показателями и размером инфаркта в большинстве случаев оценивается от умеренной до заметной и высокой. Однако только для BDNF и IL-2 связь между исследуемыми при-

знаками определена, как прямая, статистически значимая, с высокой и весьма высокой, соответственно, силой связи по шкале Чеддока ($p < 0,05$).

Обсуждение

Составными частями новой экспериментальной модели ССВР для исследований устойчивости миокарда к ИРП являются ХИК и АИД, и каждая из них требует детального исследования параметров, поддающихся модулированию [2]. В контролируемых микробных условиях улучшенного конвенционального вивария нами была изучена предполагаемая связь устойчивости ИРП миокарда и изменений состава кишечной микробиоты через управление дисбактериозом качеством жиров в повседневной диете. Из числа классических критериев дисбактериоза, сформулированных в трудах А.М. Уголева, в данной модели нами были использованы: различный состав жировой диеты, создающий высокую концентрацию жиров во всех отделах ЖКТ в течение суток, острое воспалительное заболевание толстой кишки, изменение перистальтики кишечника, применение АМП и отказ от корма [9].

В последние годы убедительно продемонстрирован недостаток кардиометаболической пользы

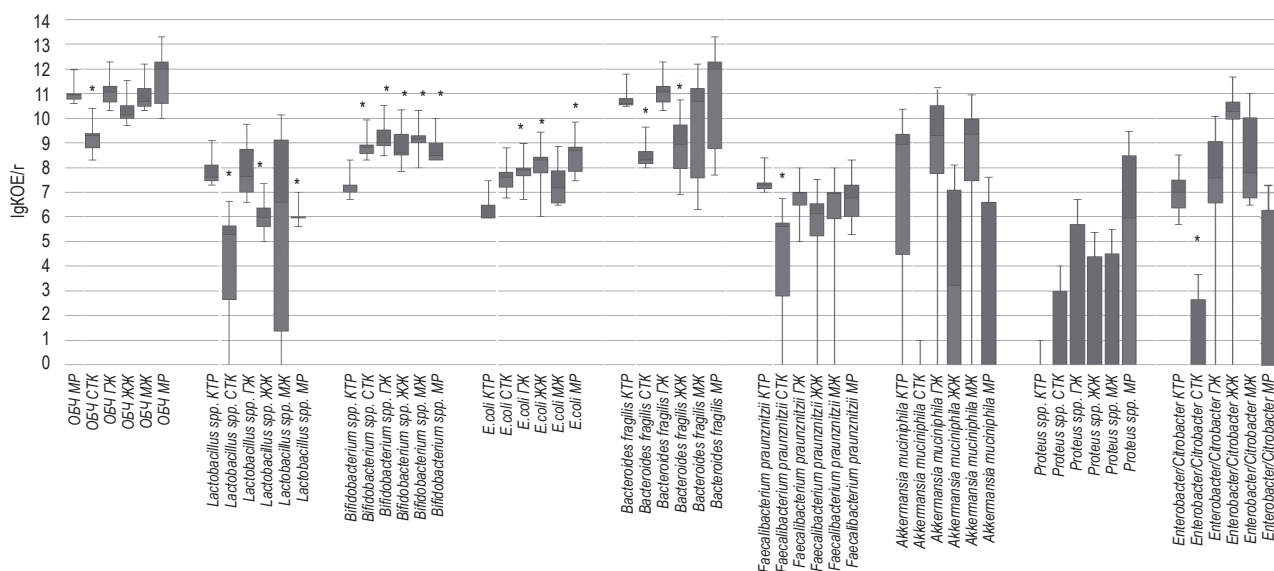


Рисунок 4. Состав кишечной микробиоты крыс из различных групп, в зависимости от состава жировой диеты, определенный при помощи ПЦР-РВ

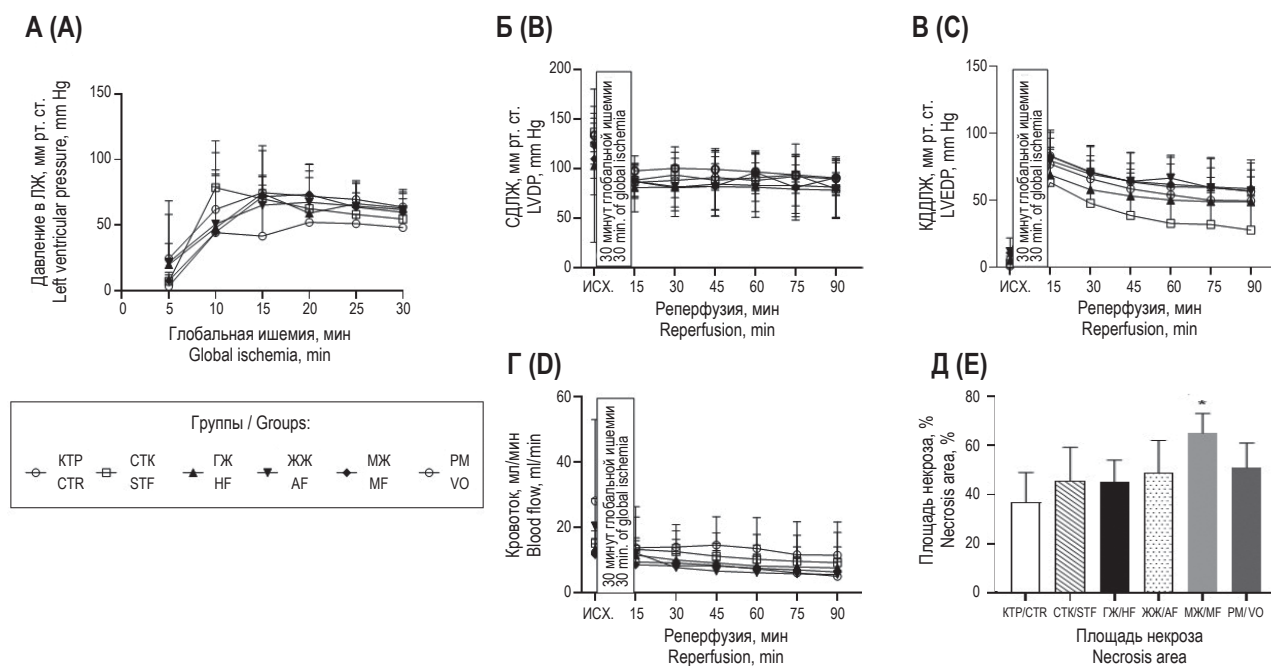
Примечание. См. примечание к рисунку 1. * – достоверные ($p < 0,05$) отличия относительно контрольной группы (КТР).

Figure 4. Composition of intestinal microbiota in rats from different groups, depending on fat diet composition, determined by RT-PCR

Note. As for Figure 1. *, significant ($p < 0.05$) differences relative to the control group (CTR).

рациона питания с низким содержанием жиров, и в 2015 г. впервые заявлено, что рекомендации по правильному питанию не должны фокусироваться на снижении общего содержания жира в рационе [18]. Максимальное уменьшение массы тела при моделировании ССВР происходит у крыс без введения в рацион жиров, а максимальное увеличение массы депозитов висцерального жира – при введении в рацион ЖЖ или ГЖ. Учитывая данные рекомендации и цель работы, основное внимание было обращено на изучение иммуотропной роли различных жиров в повседневном рационе экспериментальных животных при формировании ПВО и изменении состава кишечной микробиоты после моделирования ССВР. Исследования бактериального генома (микробиома) показали: у тучных субъектов, как у животных, так и у людей, на фоне избытка жирной пищи микробное разнообразие меньше, чем у лиц с нормальной массой тела [41]. Нами было показано снижение представительства *Lactobacillus spp.*, при моделировании ССВР на фоне стандартной диеты, при снижении общего бактериального числа (ОБЧ). В большинстве групп отмечено увеличение *E. coli*, а после антибиотикотерапии, помимо эшерихий, отмечена манифестация *Proteus spp.*, что согласуется данными о существующем антагонизме между не-

которыми штаммами *Lactobacillus spp.* и *E. coli* в единой экосистеме [29]. В целом, несмотря на наличие общих и специфических изменений состава кишечной микробиоты под влиянием различных жиров в диете, в связи с иммунологическими маркерами и увеличением зоны некроза миокарда изолированного сердца, можно констатировать, что в пределах чувствительности метода ПЦР-РВ, минимальные изменения микробиоты отмечены в группах МЖ и ГЖ. Интересно наблюдение того факта, что в этих же группах также отмечены наиболее близкие к контролю значения концентрации щелочной фосфатазы, что можно оценивать как следствие минимальной клеточной деструкции в кишечнике и отсутствии токсической нагрузки на печень. Сведения о селективной стимуляции различными жирами определенных штаммов микроорганизмов для объективной оценки их непосредственного влияния на иммунную и сердечно-сосудистую систему отсутствуют, поэтому корректнее использовать литературные данные о сердечно-сосудистых влияниях различных типов жиров. Несмотря на массу сведений о вреде насыщенных жиров на сердечно-сосудистое здоровье, эти утверждения остаются спорной темой. Биологическое и метаболическое разнообразие не поддерживает подход по группированию всех насыщенных жирных



кислот на основе одной химической характеристики: отсутствие двойных связей [32]. Общее содержание насыщенного жира в рационе кажутся относительно нейтральными для ИБС, а по сравнению с рафинированными углеводами более полезными [17, 26], в то время как воздействие общего содержания мононенасыщенного жира остается неопределенным [31]. Хотя мононенасыщенный жир (преимущественно олеиновая кислота, 18:1) традиционно считается кардиозащитным жиром, данные, подтверждающие это утверждение, недостаточно доказательны [12, 15, 38]. Среди прочих, полиненасыщенные n-6 (омега-6) и n-3 (омега-3) жирные кислоты обладают наибольшей доказанной кардиопозитивностью [31, 47]. Однако, хотя экологические исследования свидетельствуют о пользе увеличения потребления альфа-линолевой кислоты [16], результаты испытаний функций тромбоцитов, воспаления, эндотелиальной функции и артериальной совместимости, а также наблюдательного исследования ассоциации с исходами ССЗ и диабета, были смешанными и неубедительными [23, 33]. Трансжирные кислоты (ТФА) представляют собой моно- или полиненасыщенные жиры с одной или несколькими двойными связями в транс-положении, могут потребляться из промышленно произведенных гидрогенизированных растительных масел и являются пищевыми добавками с явными неблагоприятными последствиями [22, 43].

Несмотря на различную оценку кардиотропности исследованных жиров по размеру площади инфаркта миокарда, биохимические исследования крови в данной работе не выявили каких-либо специфических особенностей в опытных группах у крыс с ССВР, что, вероятно, определяет приоритет иммунологических механизмов в данной экспериментальной модели. IL-1 и TNF α продуцируются в ответ на внедрение патогенов и повреждение тканей и стимулируют развитие местной воспалительной реакции, которая направлена на элиминацию патогена и заживление тканей [19, 46]. Экспрессия mRNA и уровни продукции белков IL-1 α и IL-1 β повышаются в очаге на самых ранних стадиях раневого процесса [21, 36]. Уменьшение показателей IL-1 α в группах ГЖ и ЖЖ выявило возможность липидной модуляции этого ключевого провоспалительного цитокина, что заметно коррелирует со снижением LPS в этих группах и более низкими показателями ИРП миокарда. У IL-1 существует около 50 различных биологических функций, а мишенями служат клетки практически всех органов и тканей [20], и его действие может реали-

зовываться как на системном, так и на местном уровне. Анализ изменения показателей TNF α во всех группах, по сравнению с контролем, показывает отсутствие модулирующего влияния различных жиров на этот провоспалительный цитокин при его значительном увеличении в группе на стандартном корме. TNF и рецепторы TNF играют важную роль в защите организма от инфекций, главным образом от внутриклеточных инфекций. Основными продуцентами TNF являются макрофаги, но и другие клетки могут продуцировать TNF при воспалении, например нейтрофилы. Однородность изменений данного цитокина во всех группах может быть связана с высокой микробиологической чистотой проведения эксперимента и транзитом ЛПС кишечной нормобиоты, близкой по составу для всех групп, во внутреннюю среду через поврежденный кишечный барьер.

IL-8 играет ключевую роль в индукции миграции нейтрофилов в очаге воспаления, является одним из наиболее важных хемокинов, который принимает участие в регуляции воспалительного ответа [8]. IL-8 вызывает повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺, полимеризацию актина, изменение формы нейтрофилов для процесса миграции, дегрануляцию лейкоцитов [34, 37]. В нашем исследовании показано существенное увеличение уровня IL-8, заметно коррелирующее с изменением уровня IL-1 α . Однако в группах ГЖ и РМ, с преобладанием полиненасыщенных жиров в составе рациона, определены не только выпадение из прямой связи значений для данных цитокинов, но и незначительные увеличения площади некроза миокарда по отношению к контролю.

IL-6 синтезируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, клетками эндотелия, фибробластами и другими клетками. Экспрессия гена IL-6 происходит под действием вирусов, бактерий, а также провоспалительных цитокинов. В нашей работе отмечена тенденция снижения уровня IL-6, что может быть объяснено улучшенным конвенциональным статусом животных и проявлением иммунорегуляторных и противовоспалительных свойств этого цитокина при остром воспалении в эксперименте [42].

Учитывая острую воспалительную фазу, представляется объяснимым для данного срока наблюдения в данной модели и отсутствие изменений показателей для IL-10, наиболее важного противовоспалительного цитокина, который является ингибитором воспаления и цитокинового каскада. Подобное объяснение, вероятно, может быть дано и наблюдаемому снижению уровня

TGF- β 1 в сыворотке крови крыс, опираясь на сведения из литературы, что при сепсисе и инсульте такая картина может отражать изменение иммуновоспалительного статуса пациентов [5].

IL-2 влияет на многие популяции иммунокомпетентных клеток, активизирует Т-, В-лимфоциты, натуральные киллеры, повышает продукцию гамма-интерферона, усиливает миграцию костномозговых предшественников ЕК и их дифференцировку в зрелые формы [7, 14]. IL-2, являясь индуктором эффекторных реакций и клеток памяти, также поддерживает Трег-клетки, таким образом он выполняет две разные функции, участвуя в регуляции различных этапов иммунных ответов [11]. Например, согласно клиническим наблюдениям, одним из цитокинов, способных уменьшать последствия травматического повреждения мозга и обладающих нейропротекторной и нейрорепаративной активностью при черепно-мозговой травме, является рекомбинантный IL-2, что, по-видимому, связано с его способностью усиливать синтез и выделение BDNF [6].

Стресс является также причиной изменения уровней IL-2 и его высокоаффинного рецептора, причем при легком стрессе концентрация данного цитокина и экспрессия его рецептора повышаются, а при выраженном – угнетаются [24]. По-видимому, недостаточность продукции IL-2 при стрессе может приводить к угнетению синтеза и выделению BDNF с последующим снижением его концентрации в сыворотке крови [10]. Рассмотрение роли различных жиров с т.з. модулирования стрессогенности приводит к предположению о возможной селективной профилактике воспалительных заболеваний качеством жиров в диете с учетом устойчивости миокарда к ИПП. К подобным рассуждениям подводят сведения о парадоксах ожирения: на фоне увеличения риска заражения госпитальными инфекциями, юные пациенты с избыточным весом и ожирением ($30 < \text{ИМТ} < 35$) были связаны со снижением риска пневмонии, или ожирение у взрослых больных рассматривалось как независимый фактор риска при распространении пневмонии, *Clostridium difficile* колита, бактеремии или ране-

вых инфекций [13, 25, 28]. Более того, ожирение рассматривается в качестве благоприятного предиктора смертности от сепсиса при хирургическом перитоните, включая сокращение срока госпитального ухода, по сравнению с пациентами с ИМТ < 21 [44].

Заключение

В нашем исследовании обнаружена существенная модуляция уровня IL-2 составом жиров в диете. Так, гидрогенизированный и животный жир вызвали тенденцию к снижению этого цитокина после моделирования ССВР до контрольного значения, а молочный и растительный жиры способствовали достоверному увеличению. Учитывая сведения об обратной связи стрессирующего воздействия с величиной IL-2 и BDNF, а также нейропротективной функции последнего, возникает предположение о снижении уровня стресса в модели ССВР посредством полиненасыщенных жиров в диете и увеличения под влиянием насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, что требует дополнительных исследований. Также необходим более тщательный метагеномный и метаболомный поиск вероятного микробного индуктора IL-2 и BDNF.

Максимальное увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-2, IL-8, TNF α , BDNF, максимальная степень репарации в очаге повреждения кишечной стенки у крыс в группе с введением молочного жира в сочетании с максимальным показателем ИПП изолированного сердца показывает пример возможного повреждающего действия на миокард цитокинов, возмощенных в процессе репарации кишечного эпителия и реализации нейротрофических эффектов. Полученные в данной работе сведения показывают возможность кардиотропного управления цитокиновой манифестацией в условиях ССВР с помощью изменения состава липидов в повседневной диете. Необходимы дальнейшие исследования для поиска молекулярных механизмов изменения аффинности и авидности к системным цитокинам на локальном уровне для последующей трансляции в клиническую медицину.

Список литературы / References

1. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю., Борщева О.В., Половинкин В.В., Родионов Г.Г., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 87-98. [Borshchev Yu.Yu., Burovenko I.Yu., Karaseva A.B., Minasyan S.M., Borshchev V.Yu., Semenova N.Yu., Borshcheva O.V., Polovinkin V.V., Rodionov G.G., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats. *Meditsinskaya*

immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 87-98. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.

2. Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника // Трансляционная медицина, 2014. № 1. С. 19-28. [Borshchev Yu.I., Ermolenko E.I. Metabolic syndrome and intestinal microecology. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2014, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)]

3. Королев Д.В., Александров И.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В., Сонин Д.Л., Егорова Е.И. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. Т. 7, № 2 (26). С. 79-84. [Korolev D.V., Alexandrov I.V., Galagoudza M.M., Syrensky A.V., Sonin D.L., Egorova E.I. Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. = Regional Hemodynamics and Microcirculation*, 2008, Vol. 7, no. 2 (26), pp. 79-84. (In Russ.)]

4. Минасян С.М., Бадриханова Л.Р., Галагудза М.М., Курапеев Д.И. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического прекондиционирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. Т. 7, № 2 (26). С. 72-78. [Minasyan S.M., Badrihanova L.R., Galagudza M.M., Kurapeev D.I. Comparative research of protective effect of a hypothermia, ischemic preconditioning and the modified cardioplegic solutions at ischemia-reperfusion of the rat's isolated heart. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation*, 2008, Vol. 7, no. 2, pp. 72-78. (In Russ.)]

5. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология // Вестник российской военно-медицинской академии, 2016. № 2 (54). С. 206-216. [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V., Zueva V.O., Kazimova O.E. Features of biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2016, no. 2 (54), pp. 206-216. (In Russ.)]

6. Серебряная Н.Б., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Василенко А.В. Рекомбинантный интерлейкин IL-2 человека как агент антиэпилептической терапии // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 3. С. 723-726. [Serebryanaya N.B., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Vasilenko A.V. The recombinant human interleukin-2 (IL-2) as the agent of antiepileptic therapies. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 723-726. (In Russ.)]

7. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология, 1998. № 3. С. 3-8. [Simbirtsev A.S. Interleukin-2 and interleukin-2 receptor complex in the regulation of immunity. *Immunologiya = Immunologiya*, 1998, no. 3, pp. 3-8. (In Russ.)]

8. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология, 1999. № 4. С. 9-14. [Simbirtsev A.S. Interleukin-8 and other chemokines. *Immunologiya = Immunologiya*, 1999, no. 4, pp. 9-14. (In Russ.)]

9. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука, 1972. 356 с. [Ugolev A.M. Membrane digestion. Polysubstrate processes, organization and regulation]. Leningrad: Nauka, 1972. 356 p.

10. Фомичева Е.Е., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Серебряная Н.Б. IL-2 как регулятор уровней стресс-гормонов и нейротропного фактора BDNF при экспериментальной черепно-мозговой травме // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 647-656. [Fomicheva E.E., Shanin S.N., Filatenkova T.A., Serebryanaya N.B. IL-2 and regulation of stress hormones and BDNF neurotropic factor levels after experimental traumatic brain injury (TBI). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 647-656. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IAR-1973.

11. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.*, 2018, Vol. 3, Iss. 25, pii: eaat1482. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1482.41.

12. Alhazmi A., Stojanovski E., McEvoy M., Garg M.L. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2012, no. 31, pp. 243-258.

13. Braun E.S., Crawford F.W., Desai M.M., Meek J., Kirley P.D., Miller L., Anderson E.J., Oni O., Ryan P., Lynfield R., Bargsten M., Bennett N.M., Lung K.L., Thomas A., Mermel E., Lindegren M.L., Schaffner W., Price A., Chaves S.S. Obesity not associated with severity among hospitalized adults with seasonal influenza virus infection. *Infection*, 2015, Vol. 43, no. 5, pp. 569-575.

14. Carrero J.J., Park S.H., Axelsson J., Lindholm B., Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial.*, 2009, Vol. 22, no. 4, pp. 381-386.

15. Chowdhury R., Warnakula S., Kunutsor S., Crowe F., Ward H.A., Johnson L., Franco O.H., Butterworth A.S., Forouhi N.G., Thompson S.G., Khaw K.T., Mozaffarian D., Danesh J., Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2014, no. 160, pp. 398-406.

16. Degirolamo C., Shelness G.S., Rudel L.L. LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis: evidence from human and animal studies on dietary fat. *J. Lipid Res.*, 2009, 50 Suppl. (Suppl.), pp. 434-439.

17. Jakobsen M.U., Dethlefsen C., Joensen A.M., Stegger J., Tjønneland A., Schmidt E.B., Overvad K. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, Vol. 91, no. 6, pp. 1764-1768.
18. Dietary Guidelines Advisory Committee; Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, 2015. Available at: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>.
19. Dinarello C.A. Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000, Vol. 118, no. 2, pp. 503-508.
20. Dinarello C.A., Cannon J.G., Mier J.W., Bernheim H.A., LoPreste G., Lynn D.L., Love R.N., Webb A.C., Auron P.E., Reuben R.C. Multiple biological activities of human recombinant interleukin 1. *J. Clin. Invest.*, 1986, Vol. 77, no. 6, pp. 1734-1739.
21. Fahey T.J. 3rd, Sherry B., Tracey K.J., van Deventer S., Jones W.G. 2nd, Minei J.P., Morgello S., Shires G.T., Cerami A. Cytokine production in a model of wound healing: the appearance of MIP-1, MIP-2, cachectin/TNF and IL-1. *Cytokine*, 1990, Vol. 2, no. 2, pp. 92-99.
22. Frieden T.R., Berwick D.M. The "Million Hearts" initiative – preventing heart attacks and strokes. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, no. 13, e27. doi: 10.1097/01.NPR.0000476372.04620.7a.
23. Geleijnse J.M., de Goede J., Brouwer I.A. Alpha-linolenic acid: is it essential to cardiovascular health? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2010, no. 12, pp. 359-367.
24. Himmerich H., Fischer J., Bauer K., Kirkby K.C., Sack U., Krügel U. Stress-induced cytokine changes in rats. *Eur. Cytokine Netw.*, 2013, Vol. 24, no. 2, pp. 97-103.
25. Huttunen R., Karpelin M., Syrjänen J. Obesity and nosocomial infections. *J. Hosp. Infect.*, 2013, Vol. 85, no. 1, pp. 8-16.
26. Jakobsen M.U., O'Reilly E.J., Heitmann B.L., Pereira M.A., Balter K., Fraser G.E., Goldbourt U., Hallmans G., Knekt P., Liu S., Pietinen P., Spiegelman D., Stevens J., Virtamo J., Willett W.C., Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, no. 89, pp. 1425-1432.
27. James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurchu C.N., Kalamara E., Shayeghi M., Rigby N.J., Nishida C., Rodgers A. Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezzati M et al., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors, Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 2004, pp. 497-596.
28. Kaspersen K.A., Pedersen O.B., Petersen M.S., Hjalgrim H., Rostgaard K., Møller B.K., Juul-Sørensen C., Kotzé S., Dinh K.M., Erikstrup L.T., Sørensen E., Thørner L.W., Burgdorf K.S., Ullum H., Erikstrup C. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. *Epidemiology*, 2015, Vol. 26, no. 4, pp. 580-589.
29. Kumar M., Dhaka P., Vijay D., Vergis J., Mohan V., Kumar A., Kurkure N.V., Barbudde S.B., Malik S.V., Rawool D.B. Antimicrobial effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus* against multidrug-resistant enteroaggregative *Escherichia coli*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2016, Vol. 48, no. 3, pp. 265-270.
30. Marmot M., Wilkinson R., eds. Social Determinants of Health. 2nd edition ed. Oxford University Press, 2005. Available at: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780198565895.001.0001/acprof-9780198565895>.
31. Mozaffarian D., Micha R., Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.*, 2010, no. 7, e1000252. doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.
32. Mozaffarian D. Diverging global trends in heart disease and type 2 diabetes: the role of carbohydrates and saturated fats. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015, Vol. 3, no. 8, pp. 586-588.
33. Pan A., Chen M., Chowdhury R., Wu J.H., Sun Q., Campos H., Mozaffarian D., Hu F.B. alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012, no. 96, pp. 1262-1273.
34. Peveri P., Walz A., Dewald B., Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.*, 1988, Vol. 167, pp. 1547-1259.
35. Prentice A.M., Jebb S.A. Energy intake/physical activity interactions in the homeostasis of body weight regulation. *Nutr. Rev.*, 2004, Vol. 62, pp. S98-S104.
36. Sato Y., Ohshima T. The expression of mRNA of proinflammatory cytokines during skin wound healing in mice: a preliminary study for forensic wound age estimation (II). *Int. J. Legal. Med.*, 2000, Vol. 113, pp. 140-145.
37. Schroeder J., Mrowietz U., Morita E., Christophers E. Purification and biochemical characterization of a human monocyte derived neutrophil activating peptide that lacks interleukin-1 activity. *J. Immunol.*, 1987, Vol. 139, pp. 3474-3483.
38. Schwingshackl L., Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.*, 2014, Vol. 13, 154.
39. Seidell J.C. Dietary fat and obesity: an epidemiologic perspective. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, Vol. 67 (Suppl. 3), pp. 546S-550S.
40. Storlien L.H., Huang X.F., Lin S., Xin X., Wang H.Q., Else P.L. Dietary fat subtypes and obesity. *World Rev. Nutr. Diet.*, 2001, Vol. 88, pp. 148-154.

41. Tordjman J., Guerre-Millo M., Clement K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab.*, 2008, Vol. 34, no. 6 (Pt 2), pp. 658-663.
42. Ulich T.R., Yin S., Guo K., Yi E.S., Remick D., del Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am. J. Pathol.*, 1991, Vol. 138, no. 5, pp. 1097-1101.
43. US Food and Drug Administration, FDA Cuts Trans Fat in Processed Foods, 2015. Available at: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm372915.htm>.
44. Utzolino S., Ditzel C.M., Baier P.K., Hopt U.T., Kaffarnik M.F. The obesity paradox in surgical intensive care patients with peritonitis. *J. Crit. Care*, 2014, Vol. 29, no. 5, pp. 887.e1-5.
45. Visscher T.L., Seidell J.C. The public health impact of obesity. *Annu. Rev. Public Health*, 2001, Vol. 22, pp. 355-375.
46. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.*, 2003, Vol. 83, pp. 835-870.
47. Wu J.H., Micha R., Imamura F., Pan A., Biggs M.L., Ajaz O., Djousse L., Hu F.B., Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.*, 2012, Vol. 107, Suppl. 2, pp. S214-S227.

Авторы:

Борщев Ю.Ю. — заведующий научно-исследовательским отделом токсикологии Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; генеральный директор ООО «НИЦ Пробиокод СП», Москва, Россия

Буровенко И.Ю. — младший научный сотрудник НИО токсикологии ЦДТИ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Карасева А.Б. — научный сотрудник НИО молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Минасян С.М. — к.м.н., старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Процак Е.С. — студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Borshchev Yu. Yu., Head, Department of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; General Director, Ltd "SRC PROBIOCOD SP", Moscow, Russian Federation

Burovenko I. Yu., Junior Research Associate, Department of Toxicology, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Karaseva A. B., Research Associate, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Minasyan S. M., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism, V. Almazov National Medical Research Centre; Senior Research Associate, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Protsak E. S., Student, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg; Laboratory Research Assistant, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Борщев В.Ю. — студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Borshchev V. Yu., Student, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Семенова Н.Ю. — научный сотрудник НИО патоморфологии ЦДТИ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Semenova N. Yu., Research Associate, Department of Pathomorphology, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Борщева О.В. — младший научный сотрудник НИО токсикологии ЦДТИ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Borshcheva O. V., Junior Research Associate, Department of Toxicology, V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Суворов А.Н. — д.м.н., член-корр. РАН, заведующий научно-исследовательским отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; заведующий кафедрой фундаментальной медицины и медицинских технологий» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Suvorov A. N., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Research Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine; Head, Department of Fundamental Medicine and Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Галагудза М.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Galagudza M. M., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, V. Almazov National Medical Research Center; Professor, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 30.11.2020
Принята к печати 10.01.2021

Received 30.11.2020
Accepted 10.01.2021