

ЗНАЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕПТИНА И ГРЕЛИНА КАК БИОМАРКЕРА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИЕТОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У САМОК МЫШЕЙ C57Black/6J

Ригер Н.А., Евстратова В.С., Апрытин С.А., Гмошинский И.В., Ханферьян Р.А.

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Резюме. Висцеральное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность рассматриваются как основные причины обменных нарушений при метаболическом синдроме. Лептин и грелин являются важнейшими факторами, участвующими в регуляции метаболических процессов. Целью настоящего исследования была оценка значимости соотношения концентраций лептина и грелина (L/Gh), а также цитокинового профиля в качестве биомаркеров метаболических и иммунных нарушений на *in vivo* модели индуцированной диеты дислипидемии у мышей.

Исследования проводили на 48 мышках-самках линии C57Black/6, которые были разделены на 6 групп по 8 животных. Группа 1 (контроль) получала рацион AIN93; 2 – избыток жиров (30% сухой массы); 3 – добавку 20% фруктозы с водой к основному рациону; 4 – избыток жиров и фруктозы; 5 – избыток холестерина (0,5% сухой массы); 6 – избыток холестерина и фруктозы. Продолжительность эксперимента составила 63 суток. У всех животных определяли относительную массу внутренних органов. Уровни цитокинов, лептина и грелина в плазме определяли на анализаторе Luminex 200 с использованием наборов Bio-Plex.

Не было выявлено значимых различий концентраций лептина и грелина в плазме животных между контролем и большинством опытных групп, за исключением 6-й группы (комбинированный рацион с избытком фруктозы и холестерина), в которой уровень лептина был достоверно снижен по сравнению с контролем (группа 6: 2,12 пг/мл, min 1,57 – max 3,83 vs группа 1: 3,92 пг/мл, min 2,45 – max 27,88; $p < 0,05$). Изменения содержания грелина в плазме, в зависимости от рационов, имели в целом обратную тенденцию по сравнению с лептином. Величина L/Gh при избытке жировой (группа 2) и холестериновой (группа 5) составляющей имела статистически недостоверные тенденции к возрастанию. Добавление фруктозы к рациону с избытком жира или холестерина достоверно ($p < 0,05$) снижало L/Gh. У животных 6-й группы (фруктоза + холестерин) при минимальном L/Gh выявлена наименьшая общая масса жировых отложений. Связь между L/Gh и массой жира была подтверждена наличием линейной регрессионной зависимости между рассматриваемыми показателями. Также были обнаружены корреляционные связи между значениями L/Gh и показателями массы тела животных ($r = 0,424$; $\alpha = 0,004$), относительной массы жировой ткани ($r = 0,663$; $\alpha = 0,000$), печени ($r = -0,315$; $\alpha = 0,035$) и селезенки ($r = -0,585$; $\alpha = 0,000$), статистически значимые корреляции между L/Gh, массой органов и тканей и концентрациями IL-12(p40), IL-2,

Адрес для переписки:

Ригер Николай Александрович
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»
109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14.
Тел.: 8 (495) 698-53-45.
E-mail: riger@ion.ru; n_rieger63@mail.ru

Address for correspondence:

Riger Nikolay A.
Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology
109240, Russian Federation, Moscow, Ustinski proezd, 2/14.
Phone: 7 (495) 698-53-45.
E-mail: riger@ion.ru; n_rieger63@mail.ru

Образец цитирования:

Н.А. Ригер, В.С. Евстратова, С.А. Апрытин, И.В. Гмошинский, Р.А. Ханферьян «Значение соотношения концентраций лептина и грелина как биомаркера при индуцированной диетой гиперлипидемии у самок мышей C57Black/6J» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 341–352. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-341-352

© Ригер Н.А. и соавт., 2018

For citation:

N.A. Riger, V.S. Evstratova, S.A. Apryatin, I.V. Gmoshniskiy, R.A. Khanferyan "Importance of the leptin/grelin ratio as a biomarker in dietary induced hyperlipidemia in female C57Black/6 MICE", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 341–352. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-341-352

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-341-352

IL-9, IL-13, G-CSF и RANTES. Наряду с этим, установлены достоверные различия между контрольной и опытными группами по концентрациям в плазме G-CSF, IL-12(p40), IL-2, IL-3 и IL-9. Концентрация IL-12(p40) в плазме группы 2 была самой низкой по сравнению с контролем, а в 6-й группе на фоне самых низких показателей L/Gh и общего количества жира уровень IL-12(p40) был самым высоким.

Таким образом, была выявлена достоверная зависимость между L/Gh с изменениями массы органов и тканей, а также с уровнями цитокинов, участвующих в регуляции воспаления. Наиболее значимая взаимосвязь обнаружена между относительной массой жировых отложений, соотношением L/Gh и концентрацией IL-12(p40). При этом отмечается не только корреляционная зависимость, но и достоверные изменения L/Gh и содержания IL-12(p40) между опытными группами на *in vivo* модели алиментарной дислипидемии у мышей.

Ключевые слова: лептин, грелин, гиперлипидемия, цитокины, биомаркеры, корреляция

IMPORTANCE OF THE LEPTIN/GRELIN RATIO AS A BIOMARKER IN DIETARY INDUCED HYPERLIPIDEMIA IN FEMALE C57Black/6 MICE

Riger N.A., Evstratova V.S., Apryatin S.A., Gmoshniskiy I.V.,
Khanferyan R.A.

Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Visceral obesity, dyslipidemia and insulin resistance are considered the main causes of metabolic disorders in metabolic syndrome. Leptin and ghrelin are the most important factors involved in regulation of the metabolic processes. The purpose of this study was to evaluate the significance of leptin-to-ghrelin ratio (L/Gh) and cytokine profiles as biomarkers of metabolic and immune disorders in an *in vivo* model of a dietary induced dyslipidemia in mice.

The studies were carried out on 48 female C57Black/6 mice, which were divided into 6 groups of 8 animals. Group 1 (control) received the AIN93 diet; group 2, excess fat administration (30% dry weight); the mice from group 3 were supplied with 20% fructose in drinking water added to the main diet; group 4 got fats and fructose excess, group 5, cholesterol excess (0.5% dry weight); group 6 was fed with cholesterol and fructose in excess. Duration of the experiment was 63 days. In all animals, the relative mass of internal organs was determined. The levels of cytokines, leptin and ghrelin in plasma were determined by means of Luminex 200 analyzer using Bio-Plex kits.

There were no significant differences for plasma leptin and ghrelin concentrations between the control and most of experimental groups, except of the 6th group (combined diet with excess fructose and cholesterol) which a significantly lower leptin levels as compared to the controls (group 6: 2.12 pg/ml, min 1.57 – max 3.83 vs group 1: 3.92 pg/ml, min 2.45 – max 27.88, $p < 0.05$). The changes in plasma ghrelin contents, depending on the diet, showed a generally opposite trend when compared to leptin levels.

The value of L/Gh ratio in mice fed with excess fat (group 2) and cholesterol (group 5) showed a statistically insignificant trend for increase. Fructose added to a diet with fat or cholesterol excess caused a significant decrease in L/Gh ratio ($p < 0.05$). In animals of the 6th group (fructose + cholesterol) with minimal L/Gh values, the lowest total body fat deposition was found. The relationship between the L/Gh and the fat mass was confirmed by the linear regression relationship between the indicators considered. We have also found a correlation between L/Gh and animal fat weight ($r = 0.424$, $\alpha = 0.004$), relative mass of adipose tissue ($r = 0.663$, $\alpha = 0.000$), liver ($r = -0.315$, $\alpha = 0.035$) and spleen ($r = -0.585$; $\alpha = 0.000$), statistically significant correlations between L/Gh, organ and tissue weight and concentrations of IL-12(p40), IL-2, IL-9, IL-13, G-CSF and RANTES. In addition, significant differences were found between the control and test groups for plasma concentrations of G-CSF, IL-12(p40), IL-2, IL-3 and IL-9. The IL-12(p40) concentration in plasma from the group 2 mice was the lowest against controls. Meanwhile, the 6th group exhibited highest IL-12(p40) levels against the lowest L/Gh ratios and total fat levels.

Thus, a significant relationship was found between L/Gh ratio and changing mass of organs and tissues, as well as with the levels of cytokines involved into the regulation of inflammation. The most significant relationship was found between the relative mass of body fat, L/Gh ratio and the IL-12(p40) concentration. L/Gh ratio and IL-12(p40) showed both content Not only a correlation dependence, but also significant changes were noted between the experimental groups in the *in vivo* model of alimentary dyslipidemia in mice.

Keywords: leptin, ghrelin, hyperlipidemia, cytokines, biomarkers, correlation

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс обменных нарушений, включающий висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, гипергликемию и резистентность к инсулину. Хотя патогенез МС до настоящего времени окончательно не расшифрован, висцеральное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность рассматриваются как основные причины развивающихся нарушений обмена веществ, которые могут быть выявлены и контролируются на основании изменений специфических биомаркеров сыворотки крови [37]. Избыток жировой ткани ведет к нарушению соотношения основных групп цитокинов и адипокинов, способствуя прогрессированию метаболического синдрома [35]. Список этих адипокинов и цитокинов постоянно расширяется, а их экспрессия взаимосвязана с количеством резидентных клеток и гетерогенностью жировой клетчатки [9].

Важнейшими факторами, участвующими в регуляции метаболических процессов, являются лептин и грелин. Лептин — адипокин, который при физиологическом состоянии ограничивает аппетит, повышает расход энергии, активирует симпатическую нервную систему, облегчает утилизацию глюкозы и повышает чувствительность к инсулину [10]. Наряду с этим, лептин участвует в регуляции гемопоеза, результатом чего являются наблюдаемые при ожирении изменения количества лейкоцитов, эритроцитов, уровня гемоглобина и, как следствие, нарушения иммунорегуляции [6, 23, 24, 32, 39]. Грелин — нейроэндокринный гормон, секретируемый, главным образом, в желудке, в меньшей степени — в поджелудочной железе и кишечнике, и способный проникать через гемато-энцефалический барьер, стимулирует аппетит за счет прямой активации GH-специфических рецепторов 1a (GHSR-1a) гипоталамуса, а также вследствие повышения экспрессии орексигенных пептидов, таких как нейропептид Y (NPY) [7, 40]. Механизмы взаимодействия лептина и грелина в регуляции метаболизма и расходования энергии менее изучены по сравнению с регуляторной ролью лептина и адипонектина. Анорексическое действие лептина обусловлено угнетением грелин-индуцированной экспрессии ней-

ропептида Y нейронами дугообразных ядер гипоталамуса, играющими основную роль в стимуляции аппетита [20]. В исследованиях по оценке программ уменьшения массы тела было отмечено, что увеличение соотношения лептин/грелин (L/Gh) является предвестником снижения эффективности лечения и свидетельствует о тенденции к последующему нарастанию количества жировой ткани [41]. В связи с этим представляется целесообразной оценка изменений концентраций и соотношения лептина и грелина в крови в качестве биомаркеров развития нарушений метаболизма, обусловленных индуцированной дислипидемией и ожирением.

Целью исследования была оценка биомаркерной значимости грелина и лептина и их соотношения в изменении массы органов и тканей лабораторных животных, а также цитокинового профиля при индуцированной различными диетами гиперлипидемии на охарактеризованной ранее *in vivo* модели МС у самок мышей C57Black/6J [1].

Материалы и методы

Исследования проводили на 48 мышках-самках линии C57Black/6J со средней начальной массой тела $17,8 \pm 0,1$ г ($M \pm m$), полученных из питомника лабораторных животных, филиал «Столовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животных содержали группами по 2 особи при температуре 20–22 °C и режиме освещения 12/12 ч. Работу с животными выполняли в соответствии с руководством [14] и Правилами лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития России № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»).

Мыши были разделены на 6 групп по 8 животных. Средняя масса тела в группах животных достоверно не различалась ($p > 0,05$, ANOVA). В течение 63 дней животные группы 1 (контроль) получали полусинтетический рацион по AIN93 [34]; группы 2 — рацион с избытком жиров (30% по массе сухого корма); группы 3 — рацион с добавлением 20% раствора фруктозы вместо воды, группы 4 — рацион с избытком жиров и добавлением 20% раствора фруктозы, группы 5 — рацион с избытком холестерина (0,5% по массе сухого корма), группы 6 — рацион с избытком холестерина и добавлением

20% раствора фруктозы вместо воды. Все исследуемые рационы были изокалорийными. Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации под эфирной анестезией. Кровь собирали в пробирки с добавлением 10% по объему антикоагулянта — 1% раствора гепарина в стерильном 0,15 М NaCl. После этого кровь центрифугировали при 3000 г в течение 15 минут для отделения плазмы. Образцы плазмы хранили при температуре -24 °С. Пробы органов и тканей (печень, почки, селезенка, головной мозг, жировая ткань) отбирали в стерильных условиях и охлаждали на льду до температуры 0-2 °С. У всех животных определяли от-

носительную массу внутренних органов (печень, селезенка, сердце, почки, тимус, легкие, головной мозг, жир подкожно-паховый, брыжеечный, забрюшинный и общий [суммарный]) на электронных весах с точностью $\pm 0,01$ г.

Для определения уровня цитокинов и ростовых факторов (Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-17 α , KC, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF α) использовали коммерческий набор Bio-Plex Pro Mouse Cytokine Grp I Panel 23-Plex; для определения уровня маркеров диабета (Ghrelin, GIP, GLP-1, glucagon, insulin, leptin, PAI-1, resistin) — коммерческий набор Bio-Plex Mouse Diabetes Panel 8-Plex; все производства фирмы Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Исследования проводили на мультиплексном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Статистическую обработку полученных данных и корреляционный анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS 20.0. Достоверность различия эмпирической функции распределения в группах животных оценивали с помощью непараметрического рангового критерия Манна—Уитни. Пороговое значение вероятности отклонения нулевой гипотезы было принято равным $p < 0,05$. Доверительный интервал для полученных коэффициентов корреляции (r) принимался для $\alpha < 0,05$.

Результаты

Уровни лептина в плазме мышей в разной степени претерпевали изменения под влиянием используемых рационов (рис. 1). В наибольшей степени концентрация лептина снижалась по сравнению с контролем при сочетании холестерина с фруктозой (группа 6: 2,12 пг/мл, min 1,57 — max 3,83 vs группа 1: 3,92 пг/мл, min 2,45 — max 27,88; $p < 0,05$). Напротив, при избытке жирового компонента (группа 2) уровень этого гормона проявлял статистически недостоверную тенденцию к росту (группа 2: 10,20 пг/мл, min 3,52 — max 26,91) по сравнению с контролем и остальными группами. В группе с избытком холестерина уровень лептина также имел тенденцию к увеличению по сравнению с контрольными животными (группа 5: 6,42 пг/мл, min 2,01 — max 11,10). Добавление фруктозы к высокожировому и холестериновому рационам приводило в обоих случаях к достоверному снижению концентрации лептина (группа 4 vs группа 2; $p < 0,05$; группа 6 vs группа 5; $p < 0,05$).

Изменения содержания грелина в плазме, в зависимости от рационов, имели в целом обратную тенденцию по сравнению с лептином (рис. 1).

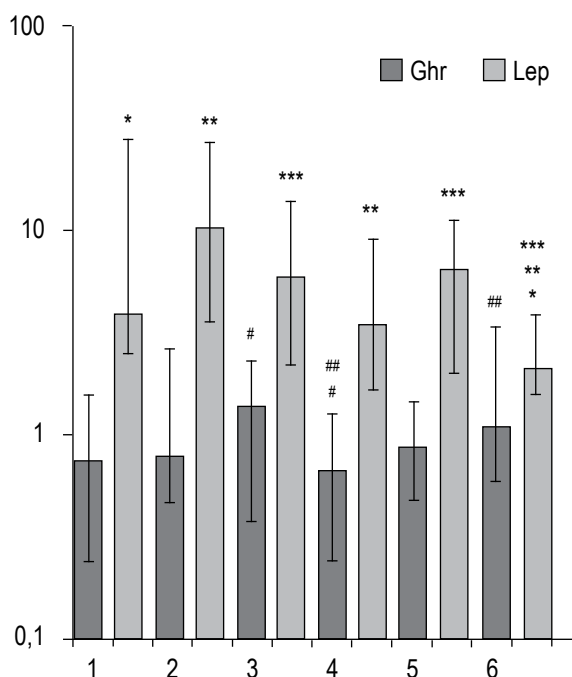


Рисунок 1. Уровень грелина и лептина в плазме мышей

Примечание. По оси Y — концентрация грелина и лептина — пг/мл; по оси X — номера групп: 1 — контроль, 2 — избыток жиров, 3 — избыток фруктозы, 4 — жиров и фруктозы, 5 — избыток холестерина, 6 — избыток холестерина и фруктозы.

* — $p < 0,05$ — различия концентраций лептина между группами 1 и 6;

** — $p < 0,05$ — различия концентраций лептина между группами 2 и 4, 2 и 6;

*** — $p < 0,05$ — различия концентраций лептина между группами 3 и 6, 5 и 6;

— $p < 0,05$ — различия концентраций грелина между группами 3 и 4;

— $p < 0,05$ — различия концентраций грелина между группами 4 и 6.

Figure 1. Levels of ghrelin and leptin in the blood plasma of mice

Note. Y axis, ghrelin and leptin concentrations in pg/ml; X axis, the numbers of the groups: 1, control; 2, excess fat; 3, excess fructose; 4, excess fats and fructose; 5, added cholesterol; 6, added cholesterol and excess fructose.

*, $p < 0.05$, differences in leptin concentrations between groups 1 and 6;

**, $p < 0.05$, differences in leptin concentrations between groups 2 and 4, 2 and 6;

***, $p < 0.05$, differences in leptin concentrations between groups 3 and 6, 5 and 6;

#, $p < 0.05$, differences in ghrelin concentrations between groups 3 and 4;

##, $p < 0.05$, differences in ghrelin concentrations between groups 4 and 6.

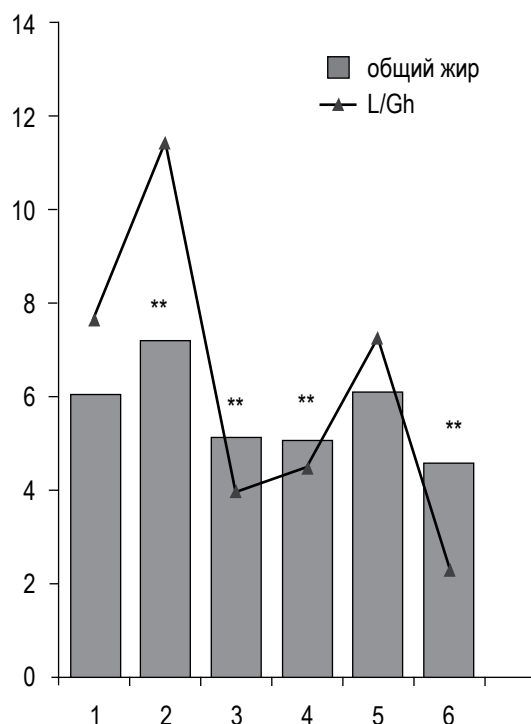


Рисунок 2. Динамика изменений соотношения концентраций грелина и лептина (L/Gh) и жировой массы при различных рационах

Примечание. По оси Y – соотношения концентраций грелина и лептина (L/Gh) и жировой массы (FAT) в относительных единицах; по оси X – номера групп: 1 – контроль, 2 – избыток жиров, 3 – избыток фруктозы, 4 – жиров и фруктозы, 5 – избыток холестерина, 6 – избыток холестерина и фруктозы. ** – $p < 0,05$ – различия в жировой массе между группами 2 и 3, 2 и 4, 2 и 6.

Figure 2. Dynamics of changes in ghrelin-to-leptin ratio (L/Gh) and fat mass for various experimental diets

Note. Y axis, ghrelin to leptin ratios (L/Gh) and fat mass (FAT) in relative units; X axis, experimental group numbers: 1, control; 2, excess fat; 3, excess fructose; 4, excess fat and fructose; 5, added cholesterol; 6, added cholesterol and fructose excess.

**, $p < 0.05$, differences in fat mass between groups 2 and 3, 2 and 4, 2 and 6.

В группах с избытком в диете жира и холестерина содержание в плазме грелина у опытных животных практически не отличалось от контроля. Избыток фруктозы, наоборот, способствовал умеренному росту концентрации грелина в плазме (различие с группой 1 на уровне тенденции). При сравнении эффекта комбинированных рационов установлено достоверное снижение уровня грелина при сочетании фруктозы и жира по сравнению с фруктозным рационом, а также с сочетанием фруктозы и холестерина (рис. 1).

График изменений соотношения концентраций лептина к грелину (L/Gh) представлен на рисунке 2. При избытке жировой и холестериновой составляющей это соотношение имело статистически

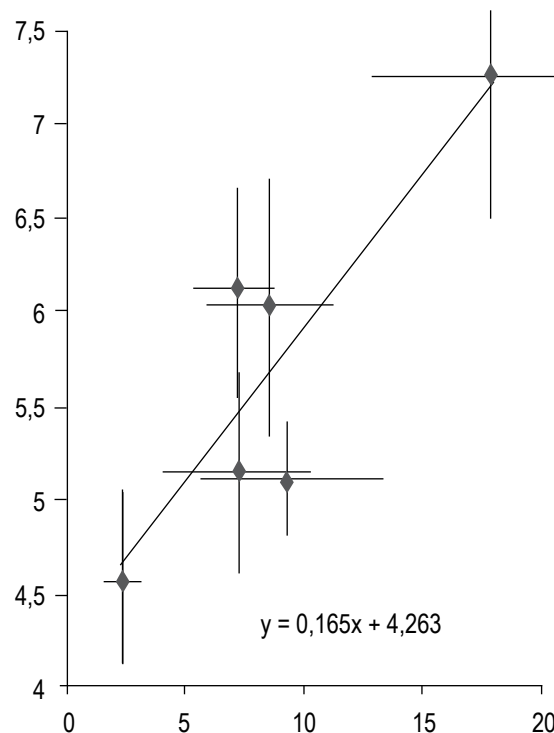


Рисунок 3. Регрессионная зависимость между соотношением L/Gh и массой жировой ткани мышей при выведении из эксперимента

Примечание. По оси абсцисс (X) – L/Gh (безразмерная величина), $M \pm m$; по оси ординат (Y) – масса жира, % от массы тела, $M \pm m$.

Figure 3. Linear regression between the L/Gh ratio and the fat mass of the mice by upon finishing the experiment

Note. X axis, L/Gh ratio $M \pm m$; Y axis, fat mass, % of body weight, $M \pm m$.

недостоверные тенденции к возрастанию, особенно во 2-й группе (L/Gh: 11,5, min 2,1 – max 46,8), по сравнению с контролем и остальными опытными группами. Напротив, на фоне избытка фруктозы L/Gh снизилось. Добавление фруктозы к рациону с избытком жира или холестерина выражено снижало соотношение L/Gh по сравнению с контролем и рационами с добавкой только жира и холестерина соответственно. Данный эффект был максимально выражен в 6-й группе животных (L/Gh: 2,3, min 0,6 – max 4,8; $p < 0,05$ в сравнении с контрольными и опытными группами – рис. 2). У животных 6-й группы при минимальном соотношении L/Gh выявлена наименьшая общая масса жировых отложений. Напротив, во 2-й группе (рацион с избытком жира), при самом высоком соотношении L/Gh обнаружено достоверно большее количество жировых отложений по сравнению с контролем и 6-й группой животных (рис. 3). Связь между L/Gh и массой жира подтверждается наличием линейной регрессионной зависимости между рассматриваемыми показателями (рис. 3).

Участие лептина и грелина в метаболических процессах накопления липидов и энергетических ресурсов подтверждается обнаружением корреляционных связей между индивидуальными значениями L/Gh и показателями массы тела животных ($r = 0,424$; $\alpha = 0,004$), относительной массы жировой ткани ($r = 0,663$; $\alpha = 0,000$), печени ($r = -0,315$; $\alpha = 0,035$) и селезенки ($r = -0,585$; $\alpha = 0,000$). Кроме того, изменения этих показателей в той или иной степени коррелировали между собой (табл. 1). Обнаружены также статистически значимые корреляции между L/Gh, морфологическими параметрами животных и концентрациями ряда цитокинов в плазме. Так, в частности:

– изменение соотношения L/Gh коррелировало с IL-12(p40): $r = -0,411$; $\alpha = 0,005$; IL-2: $r = 0,324$; $\alpha = 0,03$; IL-9: $r = -0,298$; $\alpha = 0,047$;

– общая масса животных при забое – с IL-13: $r = 0,343$; $\alpha = 0,021$;

– относительное количество общего жира – с IL-2: $r = 0,351$; $\alpha = 0,018$ и RANTES: $r = -0,311$; $\alpha = 0,038$;

– относительная масса печени – с G-CSF: $r = 0,313$; $\alpha = 0,036$.

Наряду с этим, установлены достоверные различия между контрольной и опытными группами по концентрациям в плазме G-CSF, IL-12(p40), IL-2 и IL-9 (табл. 2). Концентрация IL-12(p40) в плазме мышей группы 2 была самой низкой по сравнению с контролем ($0,285 \text{ пг/см}^3$, $\min 0,155$ – $\max 0,404$ vs $0,374 \text{ пг/см}^3$, $\min 0,282$ – $\max 0,591$; $p < 0,05$ в сравнении с контролем) и с группами 4 и 6 ($0,394 \text{ пг/см}^3$, $\min 0,251$ – $\max 0,581$ и $0,427 \text{ пг/см}^3$, $\min 0,194$ – $\max 0,729$; $p < 0,05$ в сравнении с группой 2). В 6-й группе на фоне самых низких показателей лептина, L/Gh и общего количества жира концентрация IL-12(p40) была самой высокой. Напротив, плейоморфный регулятор пролиферации и апоп-

ТАБЛИЦА 1. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ СООТНОШЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕПТИНА И ГРЕЛИНА И МАССОЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЖИВОТНЫХ

TABLE 1. CORRELATIONS BETWEEN THE LEPTIN-TO-GHRELIN RATIO AND THE WEIGHT OF ANIMAL'S ORGANS AND TISSUES

Parameter Parameter	n = 45	L/Gh ratio	Масса Body weight	Относительная масса органов Relative weights of organs and tissues, %		
				Печень Liver	Селезенка Spleen	Жир общий Total fat
L/Gh	r		0,42	-0,32	-0,59	0,66
	α		0,004	0,035	0,000	0,000
Масса Body weight	r	0,42		-0,39	-0,41	0,49
	α	0,004		0,008	0,006	0,001
Печень Liver	r	-0,32	-0,39		0,38	-0,38
	α	0,035	0,008		0,010	0,009
Селезенка Spleen	r	-0,59	-0,41	0,38		-0,65
	α	0,000	0,006	0,010		0,000
Жир общий Total fat	r	0,66	0,49	-0,38	-0,65	
	α	0,000	0,001	0,009	0,000	

Примечание. n = 45 – общее количество животных, для которых проводился корреляционный анализ; L/Gh – соотношение концентраций лептина и грелина; масса – масса животных при выведении из эксперимента; r – коэффициент корреляции; α – достоверность для полученного коэффициента корреляции ($p < 0,05$).

Note. n = 45, the total number of animals for which the correlation analysis was performed; L/Gh, leptin-to-ghrelin ratio; body weight has been measured at the end of experiment; r, Pearson correlation coefficient; α , confidence for the obtained correlation coefficient ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В ПЛАЗМЕ ЖИВОТНЫХ

TABLE 2. LEVELS OF CYTOKINES (pg/ml) IN ANIMALS' BLOOD PLASMA

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml		Группы животных, число (n) животных в группе Groups of animals, number (n) of animals in the group					
		1	2	3	4	5	6
		n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
RANTES	Median	0,0578	0,0614	0,0684	0,0632	0,0652	0,0904
	Min	0,0144	0,0000	0,0000	0,0190	0,0157	0,0385
	Max	0,1205	0,1070	0,1176	0,1203	0,0997	0,1423
G-CSF	Median	0,0451 ⁴	0,0558	0,0664	0,0701 ¹⁵	0,0430 ⁴	0,0839
	Min	0,0183	0,0394	0,0318	0,0534	0,0127	0,0237
	Max	0,1134	0,0796	0,1756	0,1308	0,1197	0,1166
IL-12(p40)	Median	0,374 ²	0,285 ¹⁴⁶	0,339	0,394 ²	0,406	0,427 ²
	Min	0,282	0,155	0,205	0,251	0,212	0,194
	Max	0,591	0,404	0,822	0,581	0,530	0,729
IL-2	Median	0,0181 ⁵⁶	0,0241 ⁶	0,0174	0,0152	0,0133 ¹	0,0125 ¹²
	Min	0,0006	0,0050	0,0050	0,0135	0,0065	0,0000
	Max	0,0409	0,0535	0,0446	0,0258	0,0334	0,0318
IL-3	Median	0,0004 ²⁻⁶	0,0059 ¹	0,0051 ¹	0,0104 ¹	0,0071 ¹	0,0105 ¹
	Min	0,0000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0032	0,0014
	Max	0,0209	0,0152	0,0313	0,0459	0,0094	0,0477
IL-9	Median	0,0511	0,0591 ³	0,0447 ²⁴	0,0607 ³	0,0431	0,0479
	Min	0,0319	0,0399	0,0255	0,0367	0,0224	0,0159
	Max	0,0702	0,0862	0,0575	0,0894	0,0702	0,0607
IL-13	Median	0,234	0,346	0,203	0,209	0,226	0,338
	Min	0,119	0,174	0,002	0,075	0,033	0,091
	Max	1,181	0,577	0,741	0,933	0,439	0,587

Примечание. Надстрочные индексы – достоверные различия ($p < 0,05$) концентраций цитокинов в плазме в сравнении между группами; номера групп: 1 – контроль, 2 – избыток жиров, 3 – избыток фруктозы, 4 – жиров и фруктозы, 5 – избыток холестерина, 6 – избыток холестерина и фруктозы.

Цитокины: RANTES, Chemokine (C-C motif) ligand 5, G-CSF, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, IL, интерлейкин.

Note. Superior figures, significant differences ($p < 0.05$) in plasma concentrations of cytokines by the intergroup comparisons; numbers of groups: 1, control; 2, excess fat; 3, excess fructose; 4, excess fat, and fructose; 5, added cholesterol; 6, added cholesterol and excess fructose.

Cytokines: RANTES, Chemokine (C-C motif) ligand 5; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; IL, interleukin.

тоза – IL-9 – также отрицательно коррелировал с L/Gh. При этом концентрации IL-9 были самыми высокими у животных 2-й и 4-й групп ($p < 0,05$ в сравнении со группой 3). Уровень G-CSF возрастал в опытных группах по сравнению с контролем. Достоверные изменения этого фактора выявлены в группе 4 (0,0701 пг/см³, min 0,0534 – max 0,1308 vs 0,0451 пг/см³, min 0,0183 – max 0,1134; $p < 0,05$ в сравнении с контролем) по сравнению с контролем и группой 5 (0,0430 пг/см³, min 0,0127 – max 0,1197; $p < 0,05$ в сравнении с группой 4). Уровень основного стимулятора гемопоэза IL-3 также до-

стоверно увеличился во всех опытных группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Содержание IL-2 оказалось достоверно меньшим в группах 5 и 6 по сравнению с животными, получавшими сбалансированный рацион (табл. 2). Для наиболее значимо изменявшегося при использовании различных диет IL-3 не было выявлено корреляций с L/Gh. Однако изменения уровня этого фактора имели положительную связь с содержанием в плазме животных RANTES ($r = 0,504$; $\alpha = 0,000$) и G-CSF ($r = 0,414$; $\alpha = 0,004$).

Обсуждение

В настоящее время растет число доказательств, что воспаление является важнейшим патогенетическим фактором развития резистентности к инсулину на фоне висцерального ожирения [24]. С другой стороны, избыточная адипозная ткань выполняет роль эндокринного органа, регулируя продукцию гормонов и цитокинов [30]. Продукция провоспалительных цитокинов [2, 28], маркеров прооксидантного статуса (продукты окисления липидов, мочевая кислота) [18, 36] и тромбогенных факторов (PAI-1) [22] увеличивается при метаболическом синдроме. Помимо этого, было обнаружено повышение концентрации лептина и нарастание резистентности к лептину [37]. Напротив, экспрессия противовоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-10 [IL-10]), грелина, адипонектина и продукция антиоксидантных факторов (параоксоназа/арилестераза — PON-1) уменьшаются при метаболическом синдроме [4, 27]. Нарушения продукции и изменения концентраций биомаркеров при метаболическом синдроме могут коррелировать с выраженностью обменных нарушений [37].

Общеизвестно, что основным методом лечения при висцеральном ожирении являются редуцированные диеты в сочетании с физической нагрузкой, что сопровождается количественной и качественной нормализацией обменных нарушений. Для диагностики и раннего выявления, а также мониторинга результатов лечения компонентов метаболического синдрома необходимо использовать обладающие высокой чувствительностью и специфичностью биомаркеры. Результаты оценки уровней циркулирующих адипокинов на *in vivo* моделях индуцированного ожирения и в клинике подтвердили, что изменения в соотношении лептин/адипонектин (L/A) более информативны по сравнению с динамикой сывороточных концентраций каждого из этих факторов [11, 21]. Лимитирующим фактором использования L/A являются более высокие уровни адипонектина у самок животных и лиц женского пола и более значимая ассоциация с метаболическим синдромом у женщин, чем у мужчин [5]. Эти особенности обусловлены половыми различиями в обмене углеводов и жиров. Еще один ограничивающий фактор использования соотношения L/A в качестве биомаркеров — различия между уровнями лептина и адипонектина мало изменяются в фазу голода и в стадию насыщения [13].

В проведенных нами исследованиях не выявлено значимых различий концентрации лептина и грелина в плазме животных между контролем и большинством опытных групп, за исключением 6-й группы (комбинированный рацион с избыт-

ком фруктозы и холестерина), в которой уровень лептина был достоверно снижен по сравнению с контролем. При этом если концентрация лептина в плазме животных имела статистические различия в опыте с наибольшими проявлениями между 2-й и 6-й группами, то достоверных изменений уровней грелина даже на фоне используемых рационов в большинстве случаев выявлено не было (рис. 1). Поэтому оценка натуральных величин, как свидетельствуют результаты исследований, по аналогии с концентрациями лептина и адипонектина, про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антиоксидантных факторов остаются недостаточно информативными для мониторинга компонентов метаболического синдрома. Как правило, при исследовании *in vivo* цитокинового и адипокинового спектра, про- и антиоксидантной активности, наблюдается широкая индивидуальная дисперсия показателей [24, 26]. Похожая ситуация была обнаружена и в нашем исследовании, где показатели лептина, грелина и цитокинового профиля довольно часто различались между контролем и опытными группами статистически недостоверно.

Основной результат антагонизма лептина и грелина проявляется в регуляции потребления пищи, накопления жировой ткани и расхода энергии. Лептин в ответ на накопление жира при обычной концентрации в плазме снижает аппетит и повышает расход энергии. Секретируемый первично в слизистой оболочке желудка грелин, особенно в период голода, повышается в плазме и, усиливая экспрессию нейропептида Y нейронами дугообразных ядер гипоталамуса, стимулирует организм к приему пищи [41]. Лептин супрессирует эффект грелина через фосфоинозитид-3-киназы/Akt (PI3k/Akt) и фосфодиэстеразы 3 (PDE3) метаболические пути [20]. Кроме того, низкий уровень глюкозы потенцирует активирующее действие грелина, а инсулин, наоборот, усиливает супрессорное влияние лептина на NPY-нейроны [41].

Иммуногистохимические исследования свидетельствуют, что грелин-специфические рецепторы (GHSR) и рецепторы к лептину (LEPR, OB-R) коэкспрессируются более чем в 90% нейронов дугообразных ядер гипоталамуса [31]. Такая тесная взаимосвязь непосредственно отражает значимость соотношения L/Gh. Это проявляется высокой положительной корреляционной связью между L/Gh и массой тела животных, а также относительной массой жировой ткани (табл. 1, рис. 3).

На этом фоне интересным фактом становятся достаточно значимые отрицательные корреляционные зависимости между L/Gh и относительной массой печени и селезенки. Отрицательная взаимосвязь

относительной массы печени и селезенки также была прослежена к относительной массе жировых отложений (табл. 1). Анатомическая и функциональная связь этих органов в регуляции метаболических процессов в норме и при патологии общеизвестна. В частности, при фиброзных изменениях в печени (независимо от этиологического фактора) неизбежно происходят дистрофические изменения в тканях селезенки [16, 25]. Взаимосвязь между изменениями L/Gh и массой органов и тканей может быть обусловлена участием лептина и грелина в регуляции ангиогенеза и формировании фиброзных изменений, которые наблюдаются при ожирении и метаболическом синдроме. Причем была показана как проангиогенная, так и антифибротическая роль грелина *in vivo* и *in vitro* за счет активации Bcl-2 (белок семейства регуляторов апоптоза) сигнального пути и редукции апоптоза [17]. На этом фоне системное введение грелина мышам, получающим обогащенный жирами рацион, способствовало увеличению сывороточного VEGF (фактор роста эндотелия) и снижению сывороточных концентраций лептина и NO (окись азота II) [19].

Лептин и грелин, наравне с цитокинами, обладают плеiotропной активностью и участвуют в механизмах регуляции воспаления, как одного из компонентов метаболического синдрома [23, 25, 33]. Корреляционная зависимость L/Gh, показателей абсолютной и относительной массы органов и тканей с рядом достоверно изменяющихся концентраций цитокинов в плазме мышей — достаточно интересная и закономерная находка. Механизм и пути развития лептин/лептин-рецептор и грелин/грелин-рецептор резистентности широко исследуются как мишень для целевого воздействия на патофизиологию иммунных и метаболических расстройств [8, 32]. Наиболее значимая зависимость с показателями L/Gh, а также абсолютной и относительной массой органов и тканей мышей была выявлена для следующих цитокинов: IL-12(p40) (отрицательная); IL-2, IL-9 (отрицательная); IL-13, RANTES (отрицательная). Для IL-12(p40), IL-2, IL-9 и G-CSF также были выявлены изменения в плазме при различных рационах. Причем концентрации IL-12(p40) в плазме достоверно изменялись в зависимости от относительной массы жировой ткани и L/Gh, особенно между 2-й и 6-й группами. Лептин в настоящее время все чаще рассматривается в роли иммунорегулятора. Структурно лептин содержит 4 альфа-спиральных домена — 2 пары альфа-спиралей, расположенных под углом друг к другу. Эти домены обладают большим сходством с участками альфа-спиралей длинных цепей цитокинов, таких как IL-2, IL-6, IL-11, IL-12, G-CSF и онкостатин М (OSM) [3, 24, 26]. Плеiotропные

особенности лептина обусловлены универсальным характером лептин-рецептора (OB-R), который представлен у мышей 6-ю изоформами, различающимися по своей локализации и функциям [29]. При этом только OB-Rb тип рецепторов (OB-Rb: long form) обладает наиболее значимой функциональной активностью, являясь наиболее важным компонентом в лептин-лептин-рецептор сигнальном пути [23]. Кроме высокой экспрессии в ядрах гипоталамуса, OB-Rb обнаруживаются на различных субпопуляциях Т-, В- и NK-лимфоцитов, дендритных клетках, моноцитах/макрофагах и гранулоцитах у грызунов и человека [32].

Кодируемые db-генами OB-R демонстрируют структурное сходство с семейством цитокиновых рецепторов класса I [29, 38]. По аналогии с другими членами этого семейства OB-R существенно подавляет активность тирозинкиназы, но способствует активации рецептор-ассоциированного семейства JAKs (Janus-семейство рецептор-ассоциированных киназ), которые инициируют снижение передачи сигналов транскрипционных факторов, в том числе членов STAT-семейства (факторы передачи сигналов от цитокинов). Дополнительно к активации семейства STAT OB-R-сигнальные пути вовлечены в активацию MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt сигнальных каскадов [32]. Эти же сигнальные каскады, как было указано выше, вовлечены в регуляцию антагонистических взаимодействий лептин-грелин на уровне нейронов дугообразных ядер гипоталамуса [20].

Примечательно, что цитокины IL-2, IL-9 и IL-12(p40), с которыми была выявлена достоверная корреляционная связь L/Gh, также содержат 4 альфа-спиральных домена, а их рецепторные структуры относят к классу I рецепторов цитокинов, как и рецепторы лептина. Подобная структурная особенность лептина свидетельствует о его роли, наравне с перечисленными цитокинами, в регуляции иммунного ответа [32]. У мышей при отсутствии секреции лептина (ob/ob mice) и рецепторов к лептину (db/db mice) наблюдаются не только эндокринная недостаточность и избыток жировых отложений, но и различные иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся аутоиммунными процессами [12, 15, 33]. Цитокины: IL-12(p40), IL-2, IL-9, IL-13, RANTES, IL-3 и G-CSF, для которых выявлена прямая или опосредованная зависимость с изменениями L/Gh, принимают непосредственное участие в механизмах регуляции воспаления и инсулинорезистентности при метаболическом синдроме [24, 32].

Таким образом, на основании проведенного корреляционного анализа выявлена достоверно значимая зависимость между концентрациями

лептина, грелина и их соотношения в плазме с изменениями массы органов и тканей при индуцированной гиперлипидемии у мышей-самок C57Black/6J.

Соотношение концентраций лептина и грелина достоверно коррелирует с уровнями цитокинов в крови, участвующих в регуляции воспаления, в том числе и в жировой ткани и при резистентно-

сти к инсулину. Наиболее значимая взаимосвязь обнаружена между относительной массой жировых отложений, соотношением L/Gh и концентрацией IL-12(p40). При этом отмечается не только достоверная корреляционная зависимость, но и достоверные изменения концентраций лептина, грелина, уровня L/Gh и содержания IL-12(p40) в плазме крови самок C57Black/6J.

Список литературы / References

1. Апрытин С.А., Мжельская К.В., Трусков Н.В., Балакина А.С., Кулакова С.Н., Сото Х.С., Макаренко М.А., Ригер Н.А., Тутельян В.А. Сравнительная характеристика *in vivo* моделей гиперлипидемии у крыс линии Вистар и мышей линии C57Bl/6 // Вопросы питания, 2016. Т. 85, № 6. С. 14-23. [Apryatin S.A., Mzhelskaya K.V., Trusov N.V., Balakina A.S., Kulakova S.N., Soto S.Kh., Makarenko M.A., Riger N.A., Tutelyan V.A. Comparative characteristics of *in vivo* models of hyperlipidemia in Wistar rats and C57Bl/6 mice. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2016, Vol. 85, no. 6, pp. 14-23. (In Russ.)]
2. Aroor A.R., McKarns S., Demarco V.G., Jia G., Sowers J.R. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*, 2013, Vol. 62, no. 11, pp. 1543-1552.
3. Baumann H., Morella K.K., White D.W., Dembski M., Bailon P.S., Kim H., Lai C.F., Tartaglia L.A. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, Vol. 93, no. 16, pp. 8374-8378.
4. Choi K.M., Ryu O.H., Lee K.W., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G., Choi D.S., Baik S.H. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2007, Vol. 75, no. 2, pp. 235-240.
5. Cicero A.F., Magni P., More M., Ruscica M., Borghi C., Strollo F. Brisighella heart study staff. Metabolic syndrome, adipokines and hormonal factors in pharmacologically untreated adult elderly subjects from the Brisighella Heart Study historical cohort. *Obesity Facts*, 2012, Vol. 5, no. 3, pp. 319-326.
6. Claycombe K., King L.E., Fraker P.J. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, no. 6, pp. 2017-2021.
7. Cong W.N., Golden E., Pantaleo N., White C.M., Maudsley S., Martin B. Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 2010, Vol. 9, no. 5, pp. 557-563.
8. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2017, Vol. 13, no. 6, pp. 338-351.
9. Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, Vol. 1226, no. 1, pp. 50-69.
10. Dong M., Ren J. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, Vol. 20, no. 4, pp. 652-658.
11. Falahi E., Khalkhali Rad A.H., Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab. Syndr.*, 2015, Vol. 9, no. 4, pp. 366-372.
12. Fantuzzi G., Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J. Leukoc. Biol.*, 2000, Vol. 68, no. 4, pp. 437-446.
13. Finucane F.M., Luan J., Wareham N.J., Sharp S.J., O'Rahilly S., Balkau B., Flyvbjerg A., Walker M., Højlund K., Nolan J., Savage DB. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*, 2009, Vol. 52, no. 11, pp. 2345-2349.
14. Guide for the care and use of laboratory animals. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. 8th Ed. Washington: The National Academies Press, 2011, 248 p.
15. Howard J.K., Lord G.M., Matarese G., Vendetti S., Ghatei M.A., Ritter M.A., Lechler R.I., Bloom S.R. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 104, no. 8, pp. 1051-1059.

16. Kashani A., Salehi B., Anghesom D., Kawayeh A.M., Rouse G.A., Runyon B.A. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *J. Ultrasound. Med.*, 2015, Vol. 34, no. 2, pp. 233-238.
17. Katare R., Rawal S., Munasinghe P.E., Tsuchimochi H., Inagaki T., Fujii Y., Dixit P., Umetani K., Kangawa K., Shirai M., Schwenke D.O. Ghrelin promotes functional angiogenesis in a mouse model of critical limb ischemia through activation of proangiogenic microRNAs. *Endocrinology*, 2016, Vol. 157, no. 2, pp. 432-445.
18. Kelly A.S., Jacobs D.R. Jr., Sinaiko A.R., Moran A., Steffen L.M., Steinberger J. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children. *Pediatric. Diabetes*, 2010, Vol. 11, no. 8, pp. 552-555.
19. Khazaei M., Tahergorabi Z. Systemic ghrelin administration alters serum biomarkers of angiogenesis in diet-induced obese mice. *Int. J. Pept.*, 2013, ID 249565, 5 p.
20. Kohno D., Nakata M., Maekawa F., Fujiwara K., Maejima Y., Kuramochi M., Shimazaki T., Okano H., Onaka T., Yada T. Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinology*, 2007, Vol. 148, no. 5, pp. 2251-2263.
21. Kotani K., Sakane N. Leptin:adiponectin ratio and metabolic syndrome in the general Japanese population. *Korean J. Lab. Med.*, 2011, Vol. 31, no. 3, pp. 162-166.
22. Kraja A.T., Province M.A., Arnett D., Wagenknecht L., Tang W., Hopkins P.N. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutrition and metabolism*, 2007, Vol. 4, no. 1, pp. 28-40.
23. Lam Q.L., Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2007, Vol. 4, no. 1, pp. 1-13.
24. Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, Vol. 1842, no. 3, pp. 446-462.
25. Li L., Duan M., Chen W., Jiang A., Li X., Yang J., Li Z. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J. Transl. Med.*, 2017, Vol. 15, no. 1, pp. 111-120.
26. López-Jaramillo P., Gómez-Arbeláez D., López-López J., López-López C., Martínez-Ortega J., Gómez-Rodríguez A., Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 18, no. 1, pp. 37-45.
27. Martinelli N., Micaglio R., Consoli L., Guarini P., Grison E., Pizzolo F., Friso S., Trabetti E., Pignatti P.F., Corrocher R., Olivieri O., Girelli D. Low levels of serum paraoxonase activities are characteristic of metabolic syndrome and may influence the metabolic-syndrome-related risk of coronary artery disease. *Exp. Diabetes Res.*, 2012, Vol. 2012, ID 231502, 9 p.
28. Musialik K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiol Pol.*, 2012, Vol. 70, no. 12, pp. 1237-1242.
29. Myers M.G. Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2004, Vol. 59, pp. 287-304.
30. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 85-97.
31. Perello M., Scott M.M., Sakata I., Lee C.E., Chuang J.C., Osborne-Lawrence S., Rovinsky S.A., Elmquist J.K., Zigman J.M. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain. *J. Comp. Neurol.*, 2012, Vol. 520, pp. 281-294.
32. Pérez-Pérez A., Vilarinho-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2017, Vol. 35, pp. 71-84.
33. Perna V., Perez-Perez A., Fernandez-Riejos P., Polo-Padillo J., Batista N., Dominguez-Castellano A., Sanchez-Margalet V. Effective treatment of pulmonary tuberculosis restores plasma leptin levels. *Eur. Cytokine Netw.*, 2013, Vol. 24, no. 4, pp. 157-161.
34. Reeves P.C. AIN-93 purified diets for the study of trace elements metabolism in rodents. Trace elements in laboratory rodents. Ed. Watson R.R., CRC Press. Ink., 1997, pp. 3-34.
35. Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.*, 2004, Vol. 68, no. 11, pp. 975-981.
36. Silva H.A., Carraro J.C., Bressan J., Hermsdorff H.H. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Einstein*, 2015, Vol. 13, no. 2, pp. 202-208.
37. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int. J. Med. Sci.*, 2016, Vol. 13, no. 1, pp. 25-38.

38. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.*, 1997, Vol. 272, no. 10, pp. 6093-6096.
39. Trottier M.D., Naaz A., Li Y., Fraker P.J. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 20, pp. 7622-7629.
40. Varela L., Vazquez M.J., Cordido F., Nogueiras R., Vidal-Puig A., Dieguez C., López M. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance. *J. Mol. Endocrinol.*, 2011, Vol. 46, no 2, pp. 43-63.
41. Williams R.L., Wood L.G., Collins C.E., Morgan P.J., Callister R. Energy homeostasis and appetite regulating hormones as predictors of weight loss in men and women. *Appetite*, 2016, Vol. 101, pp. 1-7.

Авторы:

Ригер Н.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Евстратова В.С. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Апратин С.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Гмошинский И.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Ханферьян Р.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

Authors:

Riger N.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Evstratova V.S., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Apryatin S.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Proteomic and Genomic Analysis, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Gmshinskiy I.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Food Toxicology and Nanotechnology Safety Evaluation, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Khanferyan R.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.09.2017
Отправлена на доработку 10.10.2017
Принята к печати 16.10.2017

Received 29.09.2017
Revision received 10.10.2017
Accepted 16.10.2017