ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПОЛИПРЕНИЛФОСФАТА НАТРИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пронин А.В., Чекнев С.Б., Николаева Т.Н., Козлов В.В., Кожевникова Т.Н., Вострова Е.И., Григорьева Е.А., Сосновская О.Ю., Сарычева М.А., Востров Ф.В., Наровлянский А.Н., Санин А.В.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Цель работы – изучение популяционного состава лимфоидных клеток селезенки, функциональной активности лимфоцитов и оценка состояния микробиоты желудочно-кишечного тракта лабораторных животных при экспериментальном моделировании метаболического синдрома (МС).

Эксперименты выполнены на мышах С57Bl/6, самцах, массой 18-20 г.

Использовали модели МС и гиперлипидемии (ГЛ), основанные на длительном выпаивании животных 20% водным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина и внутрибрюшинном введении мышам полоксамера 407, соответственно.

Оценку субпопуляционного состава спленоцитов проводили методом проточной цитометрии. Определение лептина, адипонектина, инсулина, IL-15, IL-22 в сыворотке крови – методом ELISA. Пролиферацию лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации.

Микробиотический пейзаж дистального отдела толстого кишечника оценивали показателями микробных популяций кишечной флоры при посеве материала на дифференциально-диагностические среды.

Результаты моделирования свидетельствуют об изменении популяционного состава спленоцитов (снижение $CD4^+$ и $CD8^+$Т-клеток, активация Treg-клеток $CD4^+CD25^+FoxP3^+$), сопровождающемся снижением активности Т-клеток и повышением пролиферации В-лимфоцитов, нарушением продукции IL-15 и IL-22, липидного и углеводного обмена (адипонектин, лептин, инсулин), что служит предпосылкой развития хронического воспаления, являющегося патогенетическим признаком МС.

Адрес для переписки:

Кожевникова Татьяна Николаевна
ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: 8 (916) 686-84-09.
E-mail: tatiana140663@gmail.com

Address for correspondence:

Tatiana N. Kozhevnikova
N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology
18 Gamaleya St
Moscow
123098 Russian Federation
Phone: +7 (916) 686-84-09.
E-mail: tatiana140663@gmail.com

Образец цитирования:

А.В. Пронин, С.Б. Чекнев, Т.Н. Николаева, В.В. Козлов, Т.Н. Кожевникова, Е.И. Вострова, Е.А. Григорьева, О.Ю. Сосновская, М.А. Сарычева, Ф.В. Востров, А.Н. Наровлянский, А.В. Санин «Иммунобиологическая эффективность нового лекарственного средства на основе полипренилфосфата натрия для лечения и профилактики метаболического синдрома в эксперименте» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 1061-1070.
doi: 10.15789/1563-0625-IEO-16729

© Пронин А.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Pronin, S.B. Cheknev, T.N. Nikolaeva, V.V. Kozlov, T.N. Kozhevnikova, E.I. Vostrova, E.A. Grigorieva, O.Yu. Sosnovskaya, M.A. Sarycheva, A.V. Vostrov, A.N. Narovlyansky, A.V. Sanin "Immunobiological efficacy of a new sodium polyprenyl phosphate based medicine for the treatment and prevention of experimenrtal metabolic syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 5, pp. 1061-1070.
doi: 10.15789/1563-0625-IEO-16729

© Pronin A.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IEO-16729

Экспериментальные модели обнаруживали изменения микробиоты кишечника лабораторных животных, характерные для проявления метаболического дисбиоза – увеличение представленности в биоматериале бактерий *Firmicutes* (стафилококков, стрептококков, энтерококков), изменения содержания факультативной (*E. coli*) и транзиторной (*Enterobacter*) микрофлоры.

С целью разработки нового средства терапии и профилактики ГЛ и МС использованы производные полиизопреноидов – биорегуляторы растительного происхождения в комбинации полипренилфосфата натрия (ППФ) и бета-ситостерина (БСС).

Результаты свидетельствуют о более выраженных изменениях популяционного состава спленоцитов и показателей активации Treg-клеток при моделировании ГЛ по сравнению с моделью МС. Введение ППФ и БСС оказывает иммунокорригирующее действие в ходе лечения.

Лечебное действие препарата и профилактика симптомов заболевания сопровождаются нормализацией состояния микробиоты толстого кишечника – восстанавливается количество облигатных бактерий *E. coli lac+*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования ППФ и БСС для профилактики и лечения ГЛ и МС с целью воздействия на ведущие звенья патогенеза метаболической болезни.

Ключевые слова: метаболический синдром, экспериментальная модель, иммунный ответ, кишечная микробиота, полипренилфосфат натрия, лекарственное средство

IMMUNOBIOLOGICAL EFFICACY OF A NEW SODIUM POLYPRENYL PHOSPHATE BASED MEDICINE FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF EXPERIMENRTAL METABOLIC SYNDROME

Pronin A.V., Cheknev S.B., Nikolaeva T.N., Kozlov V.V., Kozhevnikova T.N., Vostrova E.I., Grigorieva E.A., Sosnovskaya O.Yu., Sarycheva M.A., Vostrov A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V.

N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the research was to study the population composition of the splenic lymphoid cells, to assess the functional activity of lymphocytes as well as the state of the gastrointestinal tract microbiota in experimental modeling of metabolic syndrome (MS).

The studies were conducted using two experimental models of MS and hyperlipidemia (HL), based on prolonged drinking of animals with 20% aqueous fructose solution with added cholesterol and intraperitoneal administration of Poloxamer 407 to mice, respectively.

The results of the experiments indicate a change in the population composition of splenocytes (decrease in $CD4^+$ and $CD8^+$T cells, activation of $CD4^+CD25^+FoxP3^+$Thed cells), accompanied by a decrease in T cell activity and increased proliferation of B lymphocytes, impaired production of IL-15 and IL-22, as well as lipid and carbohydrate metabolism (adiponectin, leptin, insulin), which serves as a prerequisite for the development of chronic inflammation, which is a pathogenetic sign of MS.

We found changes in the intestinal microbiota of mice characteristic of the manifestation of metabolic dysbiosis – an increase in the representation of Firmicutes bacteria (staphylococci, streptococci, enterococci) in the biomaterial, changes in the content of facultative (E. coli) and transient (Enterobacter) microflora.

In order to develop a new kind of medicine for therapy and prevention of HL and MS, we used a combination of sodium polyprenyl phosphate (PP) and beta-sitosterol (BSS), polyisoprenoid derivatives of plant origin.

More pronounced changes were found in the splenocyte population composition and activation parameters of Treg cells in HL modeling compared with the MS model. The introduction of PP and BSS has an immunocorrective effect during treatment.

The therapeutic effect of this drug, as well as the prevention of the MS symptoms, is accompanied by normalization of the microbiota state.

The data obtained indicate the prospects of using PP and BSS for the prevention and treatment of HL and MS in order to influence the leading links in the pathogenesis of metabolic disease.

Keywords: metabolic syndrome, experimental models, immune response, gut microbiota, sodium polyprenyl phosphate

Введение

Метаболический синдром (МС) – полиэтиологический симптомокомплекс дисбиотических, метаболических, гормональных нарушений и клинических проявлений, которые существенно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, диабета II типа и других патологических состояний.

Изменения жирового и углеводного обмена ведут к системному хроническому воспалению и метаболическим нарушениям, ассоциируются с изменениями архитектуры лимфоидной ткани, популяционного состава лимфоцитов, их фенотипа, сопровождаются изменениями иммунного ответа против патогенов, обусловливают аккумуляцию липидов в нежировой ткани, в том числе – в иммунокомпетентных органах, включая костный мозг, тимус, лимфатические узлы [7, 8]. Метаболические дисфункции сопровождаются изменениями кооперации, межклеточных взаимодействий в различных звеньях иммунной системы, клеточного и гуморального ответа, активации и координации систем врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4, 5, 11].

Ассоциированная с кишечной стенкой лимфоидная ткань служит связующим звеном между интестинальной микрофлорой и жировой тканью, участвует в процессинге, презентации антигенов и широко представлена различными популяциями лимфоцитов – CD3, CD4, CD8. Дисбиоз, изменяя метаболизм микробиома, влияет на воспалительные реакции и адаптивный иммунитет, а также способствует развитию метаболических нарушений [9, 13, 14].

На экспериментальных моделях гиперлипидемии (ГЛ) и гипергликемии (ГГ), являющихся патогенетическими звеньями развития МС, исследовали показатели липидного и углеводного обмена, содержание пептидных гормонов, морфологические изменения ткани печени, популяционный и количественный состав микрофлоры содержимого дистального сегмента толстого кишечника. Изучены популяционный состав лимфоидных клеток и функциональная активность спленоцитов.

С целью разработки нового средства терапии и профилактики ГЛ и ГГ в симптомокомплексе МС, нормализации обменных процессов и купирования хронического системного воспаления использованы производные полиизопреноидов – биорегуляторы растительного происхождения в комбинации полипренилфосфата натрия (ППФ) и бета-ситостерина (БСС), представляющие собой естественные, ареактогенные, не проявляющие токсических свойств метаболиты, не обладающие способностью индуцировать в качестве антигенов нейтрализующие ответы организма. Эти соединения выполняют в организме роль промежуточных акцепторов сахаров в процессе гликозилирования белков и обладают широким спектром активности – от прямого противовирусного действия в отношении вирусов герпеса, гриппа, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, кори до способности поляризовать иммунный ответ в сторону Th1 и оказывать адъювантное действие при вакцинации [10].

Использование инновационных фармацевтических и нутрицевтических продуктов для целенаправленного воздействия на ведущие звенья патогенеза метаболической болезни, контроля микробной колонизации и поддержания здорового микробного сообщества кишечника может предотвратить возникновение воспалительных процессов и метаболических расстройств.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на мышах C57Bl/6, самцах, массой 18-20 г, полученных из Центрального питомника лабораторных животных «Андреевка». Животных содержали при свободном доступе к воде и корму. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативным документам. Все процедуры по рутинному уходу выполнялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Исследования у экспериментальных животных проведены на моделях, основанных на длительном выпаивании мышей 20% водным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина (модель ГГ – МС) или внутрибрюшинном введении мышам полоксамера 407 (Р407 – модель ГЛ) [1, 6].

Контрольная группа мышей получала стандартный полусинтетический корм и воду для питья в режиме *ad libitum*.

В качестве лекарственного средства (ЛС) использована новая оригинальная фармацевтическая композиция (комбинация полиизопреноидов) на основе ППФ и БСС в виде суспензии.

Введение ЛС проводили в течение 2-х месяцев 5 раз в неделю, интрагастрально через зонд по 0,2 мл суспензии на мышь.

Содержание липопротеинов высокой и низкой (ЛПНП) плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter 680 (Beckman Coulter, США). Для определения лептина и адипонектина в сыворотке крови мышей использовали коммерческие наборы фирмы AssayPro, инсулина – фирмы Ray-Biotech (США), измерения проводили методом ELISA на спектофотометре Multiskan FC Termo Fisher (Termo Fisher Scientific, США) с использованием программы SkanItSoftware 3.0 (Termo Fisher Scientific, США).

Микробиотический пейзаж дистального отдела толстого кишечника оценивали по количественным и родовым показателям микробных популяций: грам-положительные бактерии группы *Firmicutes*, включая *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, и грам-отрицательные бактерии рода *Enterobacter*, в том числе *E. coli lac+*, *E. coli lac-*, грибы *Candida*. Для оценки популяционного и количественного состава микробиоты исследуемый материал высевали на дифференциально-диагностические среды. Количество бактерий в биоматериале выражали в единицах lg(КОЕ/г) или lg(КОЕ/мл) [2].

Оценка субпопуляционного состава спленоцитов мышей проведена методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител с флуоресцентными красителями Anti-Mouse CD19-PE (BD Biosciences, США) и Anti-Mouse CD4-APC, CD8-PE (eBioscience, США). Для оценки экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 спленоциты метили конъюгатом моноклональных антител с флуоресцентными красителями Anti-Mouse CD4-FITC, Anti-Mouse CD25-APC и Anti-Mouse FoxP3-PE в соответствии с инструкцией производителя (eBioscience Mouse Regulatory T Cell Staining Kit). Рассчитывали средние значения экспрессии CD25 и транскрипционного фактора FoxP3 в CD4 Т-клетках селезенки мышей в группе.

Анализ клеток проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD Biosciences, США). Обработку данных осуществляли в программе FACSDiva 6.1.3 (BD Biosciences, США).

Функциональную активность спленоцитов оценивали в реакции бласттрансформации в присутствии конканавалина А (Sigma, США) в конечной концентрации 4,0 мкг/мл или липополисахарида (Sigma, США) в дозе 200 мкг/мл по включению ^{3}Н-тимидина с активностью 1 мкКи/мл (Изотоп, Россия). Подсчет радиоактивности осуществляли на сцинтилляционном счетчике MicroBeta2 (Perkin-Elmer, США) в течение 1 мин.

Каждая группа животных включала 5-8 мышей. Эксперименты проводили в двух-трёх повторах.

При математической обработке результатов (M±m) достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований при моделировании МС у животных выявлен характерный симптомокомплекс нарушений. Результаты биохимических исследований свидетельствуют о выраженной дислипидемии в опытных группах животных. Обнаружены более глубокие нарушения липидного обмена при внутрибрюшинном введении мышам Р407, о чем свидетельствует высокий уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП. По сравнению с контрольной группой, у мышей, получавших фруктозу в комплексе с холестерином, в отличие от группы с Р407, наблюдается существенный рост уровня глюкозы в сыворотке крови. Выявлены различия в содержании основных гормонов, регулирующих жировой и углеводный обмен: лептина, адипонектина и инсулина в сыворотке крови, дистрофические изменения и развитие признаков воспаления ткани печени мышей опытных групп, по сравнению с контрольной.

Анализ экспрессии поверхностных антигенов спленоцитами показывает, что в группе мышей с интрагастральным введением Р407 (модель ГЛ) наблюдается снижение количества CD3, CD4 и увеличение CD8 Т-клеток по сравнению с контрольной группой животных (рис. 1, $p < 0,05$). При этом отношение количества клеток CD4 к CD8 ниже показателей контрольной группы.

Анализ экспрессии маркеров Т-регуляторных клеток свидетельствует, что количество $CD4^{+}$Т-клеток, экспрессирующих CD25, FoxP3 и $CD25^{+}FoxP3^{+}$, в группе животных с введением Р407 (модель ГЛ) существенным образом не отличалось от показателей контрольной группы (рис. 2).

При введении мышам с ГЛ на фоне снижения количества $CD4^{+}$Т-клеток ЛС отмечено увеличение числа $CD8^{+}$Т-клеток, при этом количество $CD4^{+}$Т-клеток, экспрессирующих CD25, FoxP3, увеличивается по сравнению с контрольной группой, что свидетельсвует об активации Treg клеток (рис. 2).

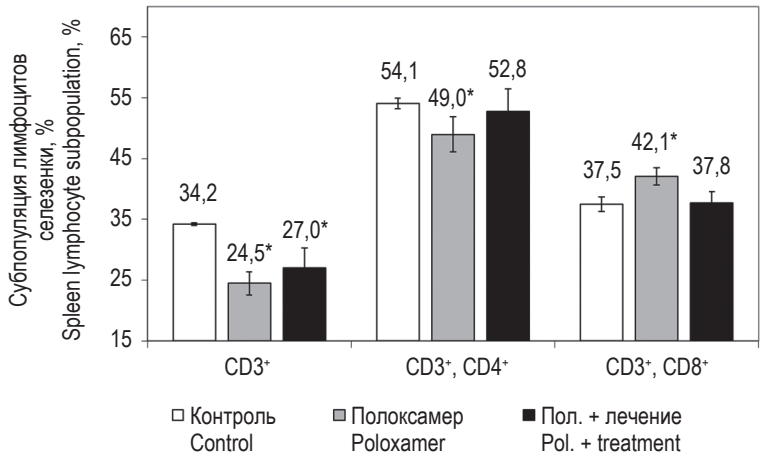

Рисунок 1. Субпопуляционный состав клеток селезенки мышей при введении Pol407 (M±m)
Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контролем (p < 0,05).

Figure 1. Subpopulation composition of mouse spleen cells upon administration Pol407 (M±m)
Note. *, significance of differences compared to control (p < 0.05).

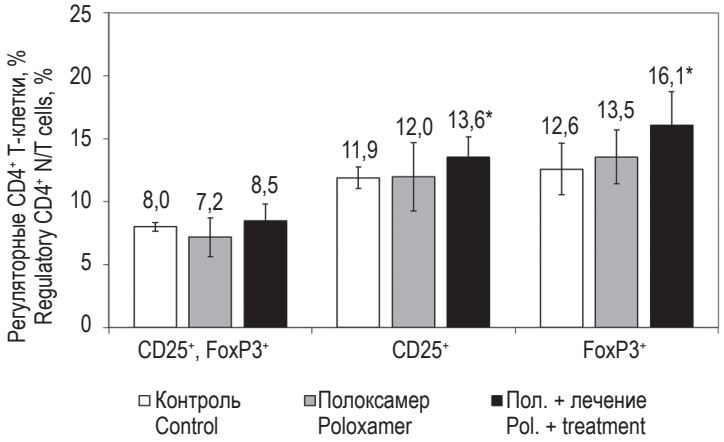

Рисунок 2. Уровень CD25 и транскрипционного фактора FoxP3 в CD4+Т-клетках селезенки мышей при введении Pol 407 (M±m)
Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контролем (p < 0,05).

Figure 2. The level of CD25 and transcription factor FoxP3 in CD4+T cells of the mouse spleen upon administration Pol407 (M±m)
Note. *, significance of differences compared to control (p < 0.05).

Длительное выпаивание животных водным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина вызывает увеличение количества $CD3^+$Т-клеток и снижение $CD8^+$Т-клеток по сравнению с показателями контрольной группы (рис. 3). Не выявлено увеличения количества $CD4^+$Т-клеток, экспрессирующих маркеры CD25, а также $CD25^+$, экспрессирующих FoxP3 ($CD25^+FoxP3^+$) (рис. 4). Результаты свидетельствуют о более выраженных изменениях популяционного состава и активации Treg-клеток селезенки мышей при моделировании ГЛ сравнительно с показателями на модели ГГ – МС.

Получены данные о развитии в патогенезе МС дисбиотических нарушений, проявляющихся увеличением количества бактерий группы *Firmicutes* – грам+ бактерий, участвующих в расщеплении углеводов (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*), представленности условно патогенной флоры *S.aureus*, грибов рода *Candida,* неферментирующих *E. coli lac-* и снижением содержания облигатной грам- флоры –

бактерий рода *Enterobacter* и *E. coli lac*+, необходимой для утилизации белковой и растительной пищи.

Указанные изменения служат предпосылкой развития хронического воспаления, выступающего одним из основных патогенетических проявлений метаболической болезни.

Для изучения терапевтического действия ЛС животным с экспериментальными ГЛ и ГГ в течение 2-х месяцев интрагастрально 5 раз в неделю вводили ЛС.

При лечебном введении ЛС наблюдаются снижение холестерина, триглицеридов, нормализация ЛПНП и активности АСТ, АЛТ.

При введении ЛС мышам группы 3 (ГГ – МС) отмечен рост количества облигатной флоры кишечника – *Bifidobacterium* и ферментирующих *E. coli lac*+ ($p < 0,05$) на фоне снижения *E. coli lac*- ($p < 0,05$), а также непатогенных *S.epidermidis.* Выявлено снижение числа бактерий *Enterococcus* ($p < 0,05$). Содержание бактерий рода *Lactobacillus* и *Staphylococcus spp.*, в том числе *S.aureus*, грибов рода *Candida*, соответствует таковому в контрольной группе (табл. 1).

Введение ЛС мышам с ГЛ (группа 5 в табл. 1) восстанавливает состояние микробиоты ЖКТ, что проявляется нормализацией качественных и количественных показателей облигатной, транзиторной и условно патогенной флоры:

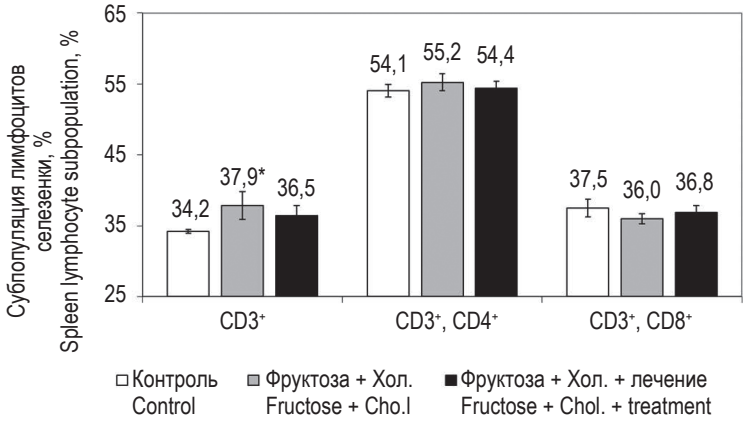

Рисунок 3. Субпопуляционный состав клеток селезенки мышей при выпаивании 20% фруктозой (M±m)
Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Figure 3. Subpopulation composition of mouse spleen cells fed of 20% fructose (M±m)
Note. *, significance of differences compared to control ($p < 0.05$).

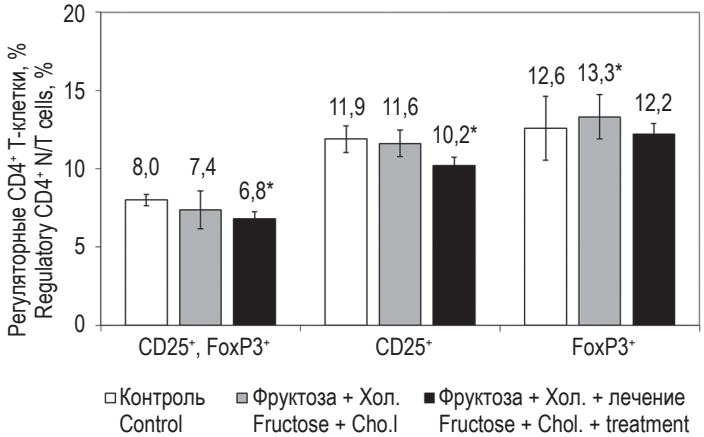

Рисунок 4. Уровень CD25 и транскрипционного фактора FoxP3 в CD4+Т-клетках селезенки мышей при выпаивании 20%фруктозой (M±m)

Figure 4. The level of CD25 and transcription factor FoxP3 in CD4+T cells of the mouse spleen fed 20% fructose (M±m)

ТАБЛИЦА 1. МИКРОФЛОРА БИОМАТЕРИАЛА ФЕКАЛИЙ МЫШЕЙ (lg (КОЕ/г), M±m)

TABLE 1. MICROFLORA OF MOUSE FECAL BIOMATERIAL (lg (CFU/g), M±m)

Бактерии Bacteria	**Группа 1 Контроль** Group 1 Control	**Группа 2 выпаивание мышей 20%-ным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина** Group 2 feeding 20% Fruct. + Chol.	**Группа 3 выпаивание мышей 20%-ным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина + ЛС** Group 3 feeding 20% Fruct. + Chol. + Treatment	**Группа 4 внутрибрюшинное введение Р 407** Group 4 intraperiton. adm. P407	**Группа 5 внутрибрюшинное введение Р 407 + ЛС** Group 5 intraperiton. adm. P407+ Treatment
E. coli lac+	5,55±0,05	4,88±0,04*	6,01±0,05*	4,08±0,01*	4,74±0,22
E. coli lac-	3,56±0,06	5,92±0,06*	2,73±0,11*	4,92±0,04*	3,54±0,15*
Bifidobacterium	8,36±0,21	8,72±0,01	9,04±0,11*	7,89±0.04*	8,94±0,02
Lactobacterium	7,96±0,02	8,16±0,04*	7,80±0,06	8,25±0,04*	8,59±0,15*
Enterococcus	7,46±0,06	7,88±0,01*	6,91±0,07*	7,97±0,03*	6,94±0,01
***Staphylococcus* spp.**	7,46±0,06	7,91±0,35	7,85±0,09	7,47±0,02	5,72±0,01*
S. epidermidis	6,39±0,02	6,68±0,01	7,57±0,03*	5,19±0,01*	6,11±0,12
S. aureus	1,88±0,04	4,62±0,03*	2,38±0,02	3,94±0,11*	2,46±0,32
Колиформы Coliforms	5,12±0,07	4,49±0,33*	4,81±0,05	3,84±0,12*	4,89±0,05
Candida	3,36±0,02	4,58±0,04*	3,76±0,07	4,98±0,02*	6,25±0,02*

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контролем (p < 0,05).

Note. *, significance of differences compared to control (p < 0.05).

грам- (*E. coli lac*+, *Bifidobacterium*, бактерий рода *Enterobacter*) и грам+ (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *S.epidermidis* и *S.aureus*) (табл. 1). Отмечено снижение количества неферментирующих *E. coli lac*- (p < 0,05), *Enterococcus* (p < 0,05), *S.aureus* (p < 0,05) по сравнению с группой животных, не получавших ЛС.

Как видно из представленных данных, введение животным ЛС приводит к нормализации качественного и количественного состава микробиоты. Восстанавливаются представительство и количественный состав грам+ и грам- облигатной флоры, транзиторной флоры и условно патогенных бактерий. Количественные показатели *E. coli lac+, E. coli lac-, Enterococcus, S.epidermidis* и *S.aureus* соответствуют наблюдаемым в контрольной группе животных.

Таким образом, интрагастральное введение ЛС обусловливает нормализацию состояния микробиоты толстого кишечника, в том числе восстанавливается количество облигатных бактерий *E. coli lac*+ и родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, при этом количество последних превышает показатели контрольной группы (p < 0,05).

На модели ГГ – МС апробировано профилактическое введение ЛС. С этой целью препарат вводили мышам 2 раза в неделю одновременно с выпаиванием животных 20% водным раствором фруктозы и добавлением в корм холестерина.

В толстом кишечнике мышей данной группы наблюдается снижение общей бактериальной обсемененности на фоне количественного роста комменсальных бактерий рода *Lactobacillus*. Отмечены существенно более низкие показатели уровня бактерий *S. epidermidis, S. aureus, Enterobacter, E. coli lac*+ по сравнению с показателями контрольной группы.

Лечение метаболического дисбиоза применением исследованного в работе экспериментального ЛС проявляется количественной и качественной коррекцией кишечного микробиотического пейзажа в сторону восстановления нормального, физиологического состава и функционального состояния кишечной микробиоты, нарушаемого в инициальной фазе развития патогенетических проявлений МС.

Введение выбранных комбинаций полиизопреноидов по профилактической схеме аналогично приводит к восстановлению состояния нормофлоры. Новое комплексное биологически активное соединение (лечебное средство) обладает противовоспалительной активностью, способностью нормализовать липидный обмен, перспективно в плане дальнейших исследований для коррекции первичных проявлений МС.

Введение ЛС приводило к снижению ряда показателей, характерных для развития симптомокомплекса МС, в обеих использованных модельных системах. Нами ранее было показано, что полиизопреноиды (фосфаты полипренолов хвои), стимулируя продукцию ИФН I типа, подавляют активность транскрипционного фактора SREBP2 (белка 2, связывающегося со стерол-регулирующими элементами) и, как следствие, синтез холестерина низкой плотности [12].

Создание подобных препаратов является актуальной задачей антимикробной терапии и медицинской микробиологии.

Получен патент на изобретение «Средство для профилактики и лечения метаболического синдрома».

Заключение

Таким образом, длительное выпаивание мышей 20%-ным водным раствором фруктозы с добавлением в корм холестерина и внутрибрюшинном введении мышам полоксамера 407 позволяет воссоздать экспериментальную модель метаболического синдрома и гиперлипидемии.

Изучение особенностей данной модели позволило выявить как изменение популяционного состава спленоцитов, так и нарушение продукции IL-15 и IL-22, а также липидного и углеводного обмена, что определяли по уровням адипонектина, лептина и инсулина. Выявленные изменения показательны для хронического воспаления, которое служит патогенетическим признаком метаболического синдрома.

Также с помощью данной модели удалось обнаружить характерные для проявления метаболического дисбиоза изменения микробиоты кишечника мышей.

Для коррекции указанных нарушений использовано комплексное лечебное средство, включающее в себя полипренилфосфат натрия и бета-ситостерин растительного происхождения. Применение данного лечебного средства способствовало как снижению признаков воспаления и нормализации липидного обмена, так и восстановлению состояния кишечной нормофлоры.

Полученные данные свидетельствуют о том, что данное комплексное средство может быть использовано для фармакокоррекции симптомокомплекса метаболического синдрома.

Список литературы / References

1. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений, экспериментальный метаболический синдром // Лабораторные животные для научных исследований, 2018. № 1. С. 79-91. [Makarova M.N., Makarov V.G. Diet-induced models of metabolic disturbances. Report 2: experimental obesity. *Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science, 2018, no. 1, pp. 79-91.* (In Russ.)]

2. Николаева Т.Н., Чекнёв С.Б., Кожевникова Т.Н., Вострова Е.И., Сосновская О.Ю., Сарычева М.А., Козлов В.В., Григорьева Е.А., Востров А.В., Санин А.В., НаровлянскийА.Н., ПрониА.В. Сравнительная оценка состояния микробиоты кишечника, показателей липидного обмена и морфологических изменений печени на экспериментальных моделях метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2023. № 217 (9). С. 117-124. [Nikolaeva T.N., Cheknev S.B., Kozhevnikova T.N., Vostrova E.I., Sosnovskaya O.Yu., Sarycheva M.A., Kozlov V.V., Grigorieva E.A., Vostrov A.V., Sanin A.V., NarovlyanskyA.N., Pronin A.V. Microbiota state of the gastro-intestinal tract of laboratory animals with signs of metabolic dysbiosis during treatment with experimental medical drug. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology, 2023, no. 217 (9), pp. 117-124.* (In Russ.)]

3. Bekkering S., Domiguez-Andres J., Joosten L.A., Riksen N.P., Netea M.G.Trained Immunity in Health and Dissease. *Annu. Rev. Immunol., 2021, Vol. 39, no. 1, pp. 667-693.*

4. Chavakis T. Immunomebolism:Where Immunology and metabolism Meet. *J. Innate Immun., 2022, Vol. 14, pp. 1-3.*

5. Ferreira A.V., Domiguez-Andres J., Netea M.G. The Role of Cell Metabolism in Innate Immune Memory. *J. Innate Immun., 2022, 14, pp. 42-50.*

6. Johnston T.P. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date. *J. Cardiovasc. Pharmacol., 2004, Vol. 43, no. 4, pp. 595-606.*

7. Karlsson E.A., Sheridan P.A., Beck M.A. Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific $CD8^+$ memory T cells. *J. Nutr., 2010, Vol. 140, pp. 1691-1697.*

8. Lee Y.S., Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes Dev., 2021, Vol. 35, no. 5-6, pp. 307-328.*

9. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pesoa S. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio:a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients. *Nutrients, 2020, Vol. 12, no. 5, 1474.* doi: 10.1530/JOE-20-0473.

10. Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V., Veselovsky V.V., Danilov L.L., Sedov A.M., Ershov F.I. Isoprenoids: Polyprenols and Polyprenyl Phosphates as Physiologically Important Metabolic Regulators. Nova Science Publishers, Inc, NY, USA, 2018.

11. Nobs S.P., Zmora N., Elinav E. Nutrition regulates innate immunity in health and disease. *Annu. Rev. Nutr., 2020, Vol. 40, pp. 189-219.*

12. Pronin A.V., Danilov L.L., Narovlyansky A.N., Sanin A.V. Plant polyisoprenoids and control of cholesterol level. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 2014, Vol. 62, no. 1, pp. 31-39.*

13. Regnier M., van Hul M.,Knauf C., Cani P.D.Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J. Endocrinol., 2021, Vol. 248, pp. R67-R82*

14. Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F. Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J. Nutr Biochem, 2019, Vol. 70, pp. 1-27.*

Авторы:

Пронин А.В. *— д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Чекнев С.Б. *— д.м.н., заместитель директора, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Николаева Т.Н. *— д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией естественного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Козлов В.В. *— научный сотрудник лаборатории естественного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Кожевникова Т.Н. *— к.м.н., научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Вострова Е.И. *— научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Authors:

Pronin A.V., *PhD, MD (Biology), Professor, Deputy Director for Science, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Cheknev S.B., *PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Science, Head, Laboratory of Cell to Cell Interactions, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Nikolaeva T.N., *PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Head, Laboratory of Natural Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Kozlov V.V., *Research Associate, Laboratory of Natural Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Kozhevnikova T.N., *PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Cellular Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Vostrova E.I., *Research Associate, Laboratory of Cell to Cell Interactions, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Григорьева Е.А. *— к.б.н., научный сотрудник лаборатории естественного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Grigorieva E.A., *PhD, (Biology), Research Associate, Laboratory of Natural Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Сосновская О.Ю. *— к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Sosnovskaya O.Yu., *PhD, (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Сарычева М.А. *— научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Sarycheva M.A., *Research Associate, Laboratory of Cell to Cell Interactions, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Востров Ф.В. *— ведущий инженер лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Vostrov A.V., *Leading Engineer, Laboratory of Cell to Cell Interactions, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Наровлянский А.Н. *— д.б.н., профессор, заведующий лабораторией цитокинов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Narovlyansky A.N., *PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Cytokines, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Санин А.В. *— д.б.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Sanin A.V., *PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Cellular Immunity, N. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

Поступила 29.03.2024
Отправлена на доработку 05.04.2024
Принята к печати 22.04.2024

Received 29.03.2024
Revision received 05.04.2024
Accepted 22.04.2024