
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ЖИРОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ РАЗНОГО СОСТАВА
И ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКИ-
РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ У КРЫС С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ**

© 2025 г. Ю. Ю. Борщев^{1,3,*}, И. Г. Зубков¹, С. М. Минасян^{1,2}, И. Ю. Буровенко¹,
В. Ю. Борщев², О. В. Борщева¹, Д. В. Буровенко⁴, Г. А. Шульмейстер¹,
Д. В. Королев¹, М. М. Галагудза^{1,2,5}

¹Институт экспериментальной медицины, ФГБУ “Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁵Институт аналитического приборостроения Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: borshchev_yuyu@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 03.03.2025 г.

После доработки 06.04.2025 г.

Принята к публикации 06.04.2025 г.

Цель настоящего исследования – сравнение эффектов внутрижелудочного введения насыщенных и ненасыщенных жиров растительного и животного происхождения в течение 37 дней на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и поведенческие реакции у крыс с системным воспалением. Параллельно оценивались массовая доля жира в головном мозге и уровни ряда цитокинов и биологически активных вещества в плазме крови. Эффекты жировой диеты разного состава на экспериментальные конечные точки сравнивали с эффектом пробиотической терапии. Животные распределялись в одну из 7 групп ($n = 8$ в каждой группе): 1) контроль; 2) химически индуцированный колит на 30-й день эксперимента и трехдневное введение антимикробных препаратов; 3) пробиотическая коррекция: в течение последних 8 дней эксперимента вводили смесь пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*; 4) подсолнечное масло и сахароза; 5) топленое масло и сахароза; 6) обезжиренный маргарин и сахароза; 7) топленый свиной жир и сахароза. Системный воспалительный ответ, возникающий при химически индуцированном колите в сочетании с транзиторным применением антимикробных препаратов, характеризовался увеличением количества лейкоцитов и повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также уменьшением массовой доли жира в головном мозге. Эти изменения уменьшали устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению, но превентивное введение различных жировых композиций не оказало влияния на этот процесс. С другой стороны, системный воспалительный ответ сопровождался значи-

мыми нарушениями условно-рефлекторной деятельности, ориентировочно-исследовательского поведения и координационно-двигательной функции, тогда как пробиотическая терапия и жируглевоводная диета разного состава частично корректируют эти нарушения. Наиболее выраженное влияние на выбранные экспериментальные конечные точки оказывала жируглевоводная диета, в которой жировой компонент был представлен гидрогенизированным растительным жиром.

Ключевые слова: жируглевоводная диета, жирные кислоты, пробиотики, миокард, поведение

DOI: 10.31857/S0869813925060047, **EDN:** TFHSCC

ВВЕДЕНИЕ

Первичное ожирение представляет собой типичное мультифакториальное заболевание, в этиологии которого играют роль как генетическая предрасположенность, так и приобретенные факторы риска. Для ожирения характерна дисфункция центральной меланокортиновой системы, проявляющаяся длительным положительным энергетическим балансом и увеличением содержания триглицеридов в организме человека [1]. Распространенность первичного ожирения в мире постоянно увеличивается, что приводит к взаимосвязанным негативным социальным, экономическим и медицинским последствиям [2]. Неблагоприятные эффекты избытка жировой ткани на организм многообразны и в первую очередь связаны с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку ожирение в большинстве случаев влечет за собой развитие первичной артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и атерогенной дислипидемии [3]. В частности, известно, что инфаркт миокарда у пациентов с морбидным ожирением развивается на 7.7 лет раньше, чем у людей с нормальной массой тела [4]. Вместе с тем экспериментальные и клинические данные о влиянии ожирения на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению (ИРП) весьма противоречивы. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что вызванное высокожировой диетой (ВЖД) ожирение у грызунов может оказывать кардиопротективный эффект за счет замедления нормализации внутриклеточного значения pH при реперфузии и иных механизмов [5]. В других работах, напротив, показано усиление ИРП миокарда у животных с ожирением [6] или отсутствие влияния последнего на размер инфаркта [7].

Наряду с соматическими осложнениями ожирение ассоциировано с нейropsychическими нарушениями. Во многих исследованиях было показано, что у пациентов с ожирением чаще наблюдаются эндогенная депрессия и тревожные расстройства [8]. Эти эпидемиологические данные находят подтверждение в экспериментальных исследованиях последних лет. Так, de Noronha и соавт. на модели ВЖД-индуцированного ожирения у мышей продемонстрировали усиление тревожного поведения, которое было обусловлено изменениями состава кишечной микробиоты, нарушениями передачи сигнала в оси “микробиота – кишечник – головной мозг” и изменениями серотонинергической нейротрансмиссии в дорсальном ядре шва [9]. Согласно другим данным, ожирение у грызунов сопровождается снижением ассоциативного обучения и памяти [10], а также спонтанной двигательной активности [11].

В роли одного из ключевых механизмов влияния ВЖД на обмен веществ и поведение выступает нарушение состава кишечной микрофлоры. Показано, что употребление обогащенной жирами и углеводами пищи сопровождается специфическими изменениями состава микробиоты [12]. Более того, паттерны изменения состава кишечной микробиоты, а следовательно, и физиологические последствия употребления ВЖД зависят от жирнокислотного состава пищи, а также присутствия в жирах дополнительных

химических компонентов. Например, преобладание ненасыщенных (олеиновой, линолевой) жирных кислот в составе нерафинированного оливкового масла сопряжено с благоприятными метаболическими и кардиоваскулярными последствиями его употребления по сравнению с насыщенными жирами животного происхождения эквивалентной калорической ценности. Известно, что только назначение жиров с высоким соотношением ω -6-полиненасыщенных жирных кислот к ω -3-жирным кислотам вызывает нарушение толерантности к глюкозе, нейровоспаление и тревожное поведение у мышей [13]. При этом жирнокислотный состав пищевых жиров может оказывать влияние на общее количество и состав липидов в ткани головного мозга, что иллюстрирует еще один возможный механизм, связывающий особенности рациона и центральной регуляции метаболизма [14].

Вместе с тем данные о влиянии пищевых жиров различного состава, который во многом зависит от их источника и способа обработки, на поведенческие особенности животных и устойчивость миокарда к ИРП в настоящее время практически отсутствуют. Учитывая важную роль кишечной микробиоты, выполняющей роль посредника между составом жирового рациона и физиологическими эффектами, предпринимаются отдельные попытки предотвращения неблагоприятных последствий употребления ВЖД и коррекции возникающих нарушений путем превентивного назначения пробиотических препаратов [15, 16]. В работах нашего коллектива ранее было показано, что пробиотическая терапия штаммами *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* уменьшает проявления системного воспаления и нормализует сниженную устойчивость миокарда к ИРП у крыс с химически индуцированным колитом, представляющим собой модель системного воспалительного ответа (СВО) [17]. В сочетании с данными литературы эти результаты позволили сформулировать гипотезу о том, что эффект жиρούглеродной диеты на тревожное, ориентировочно-исследовательское и локомоторное поведение, как и на толерантность миокарда к ИРП, может быть специфичным для определенного жирнокислотного состава пищевых жиров.

Целью настоящего исследования являлось сравнение эффектов внутрижелудочного введения насыщенных и ненасыщенных жиров растительного и животного происхождения в течение 37 дней на выраженность ИРП миокарда и поведенческие реакции у крыс с системным воспалением.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar улучшенного конвенционального статуса массой 238 ± 16 г, возраст 8–9 недель. Моделирование СВО подробно описано ранее [18].

Дизайн эксперимента. Животные случайным образом распределялись в одну из семи групп ($n = 8$ в каждой группе) (рис. 1): 1) контроль (КТР): крысы получали стандартный гранулированный полнорационный корм и воду без ограничений; 2) группа СВО: в течение 37 дней крысам ежедневно внутрижелудочно вводили 4 мл физиологического раствора (ФР). На 30-й день моделировали СВО однократным введением в прямую кишку 1 мл смеси 3%-ного раствора уксусной кислоты и этанола, вызывая химически индуцированный колит. Далее, в течение трех дней перорально вводили по 1 мл смеси амоксициллина, метронидазола и кларитромицина в суточной дозе 15 мг для каждого препарата; 3) группа пробиотической коррекции (ПРК): крысам, прошедшим процедуры, описанные для предыдущей группы, дополнительно внутрижелудочно ежедневно вводили смесь пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* в дозе 10^8 КОЕ в 4 мл ФР на одно животное в течение 8 последних дней эксперимента; 4) группа с внутрижелудочным введением подсолнечного масла и сахарозы (ПМС): крысам на стандартной диете в течение

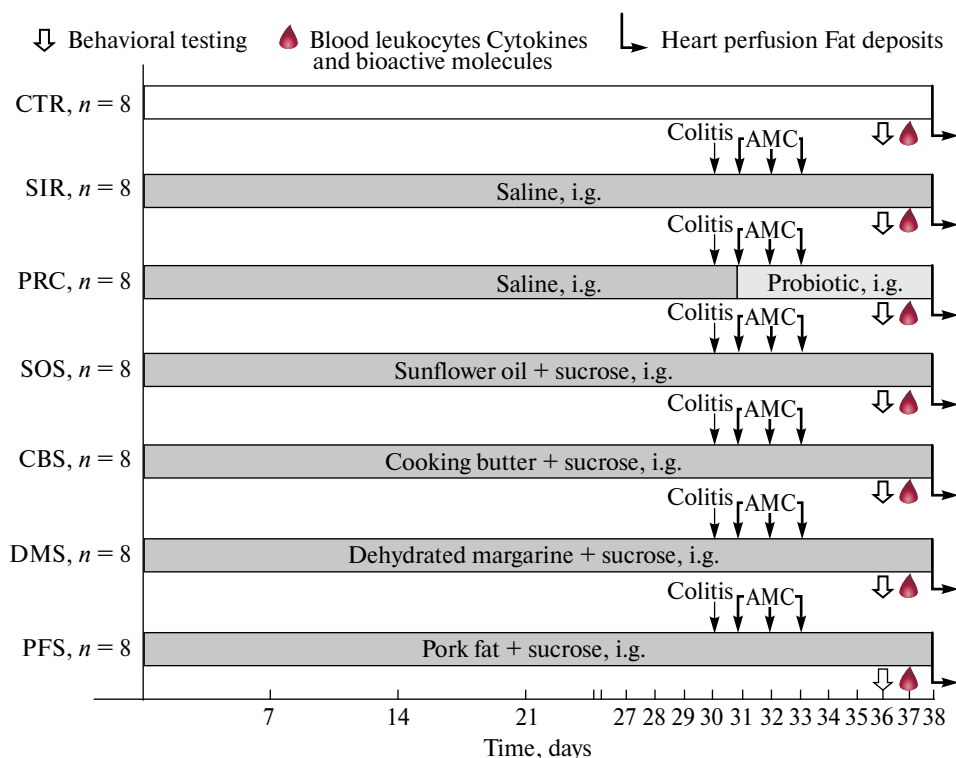


Рис. 1. Дизайн эксперимента. AMC – смесь антимикробных препаратов, в/ж (i.g.) – внутривентрикулярно; CTR – контроль, PRC – пробиотическая терапия, DMS – обезвоженный маргарин и сахароза, SOS – подсолнечное масло и сахароза, SIR – системный воспалительный ответ, CBS – топленое масло и сахароза, PFS – топленый свиной жир и сахароза.

37 дней ежедневно через зонд вводили в желудок 2 г подсолнечного масла и 1 г сахарозы в ФР, причем общий объем введения составлял 4 мл, а на 30-й день в этой и всех последующих группах моделировали СВО; 5) группа с внутривентрикулярным введением топленого масла и сахарозы (ТМС): протокол в этой группе и последующих группах был аналогичен таковому в предыдущей группе, но животные получали вместо подсолнечного масла топленое сливочное масло; 6) группа с введением в желудок обезвоженного маргарина (ОМС); 7) группа, получавшая топленый свиной жир (ТСЖ). Массу тела животных регистрировали в исходном состоянии, на 10-, 20-, 30- и 38-й день эксперимента.

Измерение лабораторных параметров. Через 5 дней после моделирования СВО, на 37-й день эксперимента, животных наркотизировали изофлураном, пунктировали большую подкожную вену и брали цельную кровь в объеме 1.5 мл для определения количества лейкоцитов, а также концентрации цитокинов и биологически активных веществ в крови. Количество лейкоцитов в периферической крови определяли на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic Group Co., Китай). Уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), мозгового нейротрофического фактора (МНТФ), дофамина и серотонина определяли в плазме крови иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

Тестирование поведения. Для адаптации животных к условиям поведенческого тестирования и формирования однородных групп перед началом рандомизации было проведено обучающее тестирование с использованием соответствующих методик и оборудования (ООО “НПК Открытая наука”, Россия). В ходе обучающего тестирования были исключены гипо- и гиперактивные особи. За 2 дня до выведения животных из эксперимента у всех крыс проводили оценку ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) в тесте “Открытое поле” (ОП); уровня тревожности – в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) “Минотавр”; способности к формированию условного рефлекса активного избегания (УРАИ) с использованием АПК “Шелтер” (ООО “НПК Открытая наука”). В заключение с помощью АПК “Ротарод” определяли двигательные нарушения по способности крыс удерживаться на вращающемся барабане в течение 5 мин.

Моделирование ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Глобальную ишемию-реперфузию изолированного сердца моделировали на модернизированной установке Лангендорфа [19]. Для этого животных наркотизировали изофлураном (SomnoSuite, Kent Scientific, США), фиксировали на термостатируемом столике и выполняли широкий двухсторонний чрездиафрагмальный разрез с обеспечением доступа к сердцу. Сердце удаляли и обеспечивали его ретроградную перфузию через аорту буфером Кребса–Хенселейта с высотой гидростатического столба 80 мм рт. ст. при температуре 37 °С. Непосредственно после начала перфузии в левый желудочек через митральный клапан помещали полиэтиленовый баллон, соединенный полиэтиленовой канюлей с датчиком давления и программно-аппаратным комплексом для регистрации гемодинамики (PhysExp Gold, “Кардиопротект”, Россия). Продолжительность глобальной ишемии составляла 30 мин, реперфузии – 90 мин. Через 15 мин стабилизации в исходном состоянии, а также на 15-, 30-, 60- и 90-й мин реперфузии регистрировали следующие значения – систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), коронарный поток (КП, мл/мин).

Оценка размера зоны некроза миокарда. После завершения реперфузии сердце разрезали на пять поперечных срезов толщиной 2 мм, которые инкубировали при 37 °С в 1%-ном растворе трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) в течение 15 мин для выявления нежизнеспособных участков миокарда, о которых судили по отсутствию окрашивания. После этого срезы фотографировали цифровой камерой, сопряженной со стереомикроскопом, а изображения кодировали. Исследователь, не знающий порядка кодирования изображений, проводил планиметрическую оценку зоны некроза миокарда с использованием программы ImageJ. Размер зоны некроза для каждого сердца выражали в виде усредненного по пяти срезам процента площади ТТХ-негативных зон от общей площади срезов.

Оценка количества висцеральной жировой ткани и определение массовой доли жира в головном мозге. Посмертно у животных тщательно изымали мезентериальную, забрюшинную и эпидидимальную жировую ткань и определяли ее массу, которую суммарно представляли как массу депозитов висцерального жира ($M_{\text{ДВЖ}}$) [20]. Рассчитывали массовый коэффициент ДВЖ ($МК_{\text{ДВЖ}}$) к массе тела за вычетом массы слепой кишки по формуле

$$МК_{\text{ДВЖ}} = (M_{\text{ДВЖ}} / M_{\text{тела}} - M_{\text{СЛК}}) \times 100,$$

где M_O – масса органа, $M_{\text{тела}}$ – масса тела, $M_{\text{СЛК}}$ – масса слепой кишки. Массовую долю жира в головном мозге крыс определяли следующим образом. Замороженный при –20 °С головной мозг взвешивали, переносили в ступку и смешивали с 1 г обезжиренного $MgSO_4$ с последующей гомогенизацией. В подготовленный патрон на дно помещали обезжиренную вату, сверху перетертый мозг и закрывали слоем ваты.

Загруженный патрон взвешивали и помещали в экстрактор Сокслета, присоединенный к колбе объемом 250 мл с 120–130 мл гексана с конденсатором. Нагреванием достигали кипения гексана с его конденсацией и экстракцией на патроне. При заполнении экстрактора гексан с экстрагированными жирами сливали. Цикл повторяли в течение 3 ч с 4–5 сливами в час. По окончании экстракции патрон извлекали из экстрактора и после сушки и охлаждения взвешивали для определения массовой доли жира (%) в образце головного мозга.

Статистический анализ. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 12.0. Статистический анализ дискретных значений осуществляли с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для обнаружения статистически значимых различий, с последующим попарным сравнением с использованием U-критерия Манна–Уитни и соответствующих поправок в составе пакета для множественных сравнений. Статистически значимыми различия считали при p меньше критического уровня значимости, определенного программой для каждого измерения. Результаты дискретных измерений приведены в виде медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартиля (25%; 75%). Результаты динамических изменений (масса тела, гемодинамические параметры изолированного сердца) представлены в виде среднего (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика массы тела, висцеральные депозиты жира, массовая доля жира в головном мозге и количество лейкоцитов в крови. До начала моделирования СВО, т.е. до 30-го дня эксперимента масса тела значимо не различалась между всеми исследованными группами животных (рис. 2а). В конце наблюдения масса тела животных в группе СВО составила 298 (205; 340) г, что значимо ниже, чем в группе КТР (346 (340; 375) г, $p < 0.05$). Кроме того, в конце эксперимента имелось значимо более высокое значение массы тела животных в группе ОМС (359 (318; 370) г) по сравнению с группой СВО ($p < 0.05$). При этом $M\dot{K}_{\text{ДВЖ}}$ не отличаясь между группами КТР, СВО и ПРК, был значимо выше во всех группах, получавших жируглеводную диету разного состава, в сравнении с группой СВО ($p < 0.05$, рис. 2б). Эти результаты свидетельствуют о том, что назначение жируглеводной диеты, за исключением варианта использования обезжиренного маргарина и сахарозы, приводит не к абсолютному приросту массы тела, а к перераспределению жировой ткани в пользу висцеральных депо.

В группе КТР массовая доля жира в головном мозге составила 19.8 (18.6; 22.0)% (рис. 2с). В группе СВО данный показатель был значимо меньше (15.9 (14.1; 17.0)%, $p < 0.05$ в сравнении с контролем), а в группе ОМС он составил 23.3 (22.3; 26.3)%, что выше соответствующего значения в группе СВО ($p < 0.05$). В других группах, получавших жируглеводную диету, массовая доля жира в головном мозге не отличалась от таковой в группе СВО, служащей группой сравнения. Количество лейкоцитов в крови в группе СВО было значимо выше, чем в группе КТР (3.66 (3.40; 3.85) и 2.20 (1.85; 2.55), $p < 0.05$, рис. 2д). При этом по сравнению с группой СВО количество лейкоцитов в группе ПМС было значимо ниже (2.30 (2.20; 2.50), $p < 0.05$). Других различий между группами сравнения и группами, получавшими жируглеводную диету, отмечено не было.

Гемодинамические параметры изолированного сердца и размер зоны некроза. Значения ЧСС, КП и СДЛЖ в конце периода стабилизации, а также в ходе 90-минутного периода реперфузии представлены в табл. 1. Статистически значимых отличий между группами отмечено не было. Размер зоны некроза в группе СВО был на 23% больше, чем в группе КТР (49 (46; 55)% и 38 (36; 43)% соответственно, $p < 0.05$). При этом размер зоны некроза в группе ПРК составил 38 (37; 45)%, что несколько меньше, чем

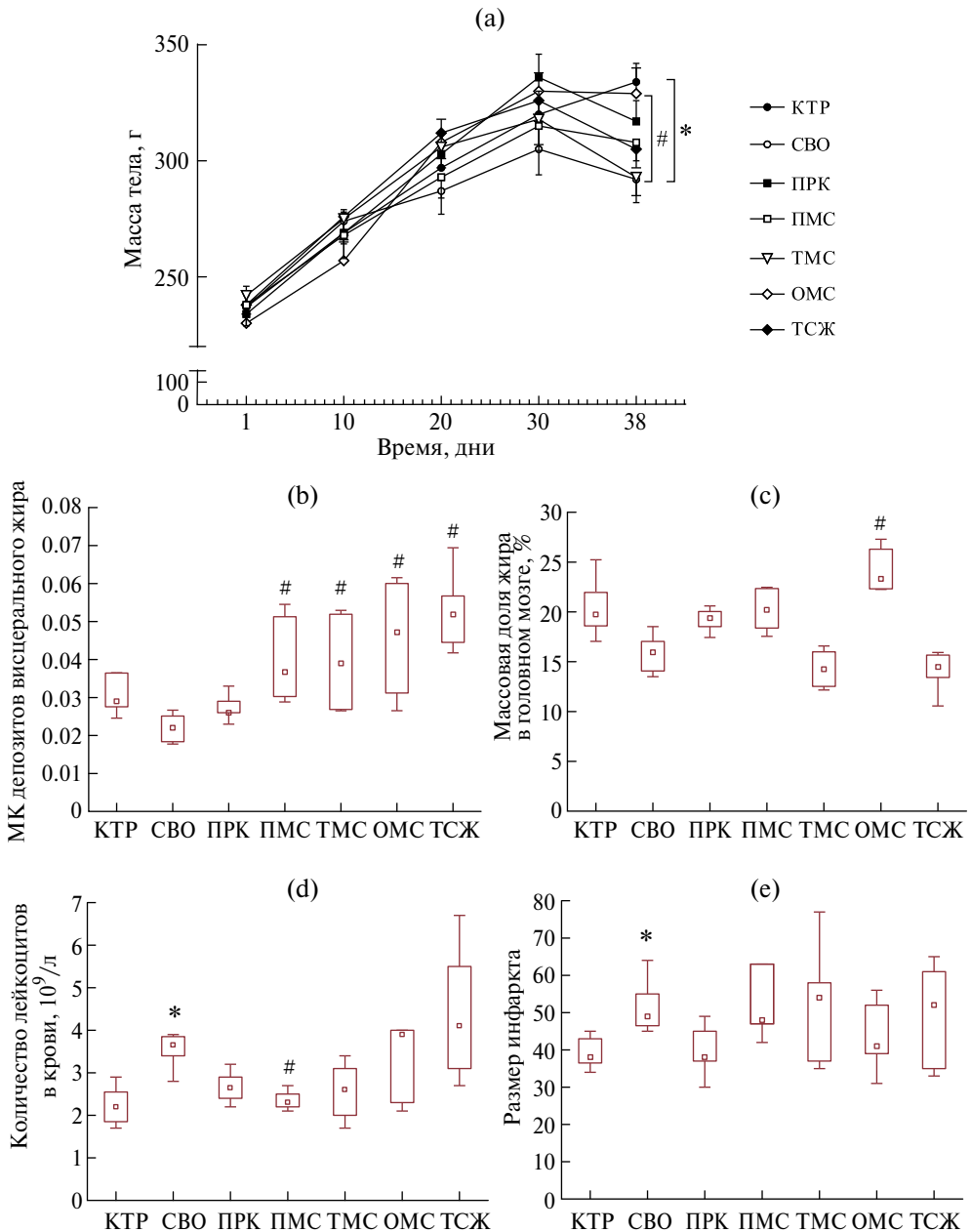


Рис. 2. Влияние жируглеводной диеты разного состава и пробиотических штаммов на массу тела крыс, количество жировой ткани, количество лейкоцитов и размер зоны некроза. (а) – Динамика массы тела животных; (б) – массовый коэффициент депозитов жировой ткани; (с) – массовая доля жира в головном мозге; (д) – количество лейкоцитов в крови; (е) – размер зоны некроза. * – $p < 0.05$, в сравнении с группой КТР; # – $p < 0.05$, в сравнении с группой СВО при попарном сравнении с поправкой. Обозначения групп см. на рис. 1.

в группе СВО, хотя разница не достигла уровня статистической значимости ($p = 0.067$). Размер зоны некроза в группах ПМС, ТМС, ОМС и ТСЖ не отличался от группы СВО и составил соответственно 48 (47; 63), 54 (37; 58), 41 (39; 52) и 52 (35; 61)% (рис. 2е).

Таблица 1. Гемодинамические параметры изолированного сердца в исходном состоянии и в периоде реперфузии ($M \pm SEM$)

Группа	Исходно	Реперфузия			
		15 мин	30 мин	60 мин	90 мин
Частота сердечных сокращений, уд./мин					
КТР	295 ± 21	282 ± 24	215 ± 38	219 ± 32	202 ± 25
СВО	257 ± 33	228 ± 31	227 ± 23	209 ± 52	193 ± 29
ПРК	254 ± 25	242 ± 28	230 ± 27	222 ± 19	216 ± 21
ПМС	248 ± 20	198 ± 35	204 ± 29	212 ± 24	213 ± 23
ТМС	267 ± 17	251 ± 33	243 ± 30	235 ± 21	207 ± 16
ОМС	282 ± 44	261 ± 32	273 ± 51	244 ± 48	236 ± 38
ТСЖ	276 ± 35	294 ± 47	258 ± 42	230 ± 37	211 ± 36
Коронарный поток, мл/мин					
КТР	14 ± 3	7 ± 3	7 ± 4	6 ± 3	4 ± 1
СВО	16 ± 4	9 ± 2	10 ± 3	8 ± 3	6 ± 3
ПРК	11 ± 3	8 ± 3	7 ± 4	7 ± 3	5 ± 2
ПМС	17 ± 6	10 ± 4	9 ± 4	7 ± 4	7 ± 2
ТМС	15 ± 5	9 ± 3	10 ± 4	9 ± 2	8 ± 3
ОМС	12 ± 4	6 ± 3	7 ± 2	6 ± 3	5 ± 3
ТСЖ	16 ± 7	11 ± 5	12 ± 5	10 ± 4	9 ± 4
Систолическое давление в левом желудочке, мм рт. ст.					
КТР	144 ± 16	102 ± 38	105 ± 31	94 ± 23	96 ± 19
СВО	132 ± 20	94 ± 33	92 ± 29	83 ± 17	84 ± 22
ПРК	128 ± 23	100 ± 27	112 ± 32	99 ± 24	78 ± 30
ПМС	138 ± 12	93 ± 18	98 ± 25	103 ± 24	87 ± 33
ТМС	140 ± 34	115 ± 35	109 ± 38	91 ± 23	90 ± 26
ОМС	137 ± 31	104 ± 41	95 ± 35	90 ± 23	81 ± 27
ТСЖ	135 ± 29	84 ± 28	93 ± 25	93 ± 17	89 ± 24

Примечание. $n = 8$ в каждой группе.

Параметры поведенческого тестирования. При оценке УРАИ было обнаружено, что у животных в группе СВО значимо снижается способность к выработке условного рефлекса на предъявление стимула по отношению к группе КТР, что проявляется значимым увеличением времени цикла, общего расстояния передвижений и времени активных передвижений (табл. 2). Для крыс в группе ПРК отмечено значимое сокращение общего времени активности по сравнению с группой СВО. Крысы в группе ОМС демонстрировали значимое сокращение времени цикла, общего расстояния и времени активности при сравнении с группой СВО.

Таблица 2. Параметры выработки условного рефлекса активного избегания

Группа Параметр	КТР	СВО	ПРК	ПМС	ТМС	ОМС	ТСЖ
Время цикла, с	20.8 (20.0; 21.3)	22.4 (21.8; 23.3)*	21.5 (20.5; 21.8)	21.5 (20.5; 21.8)	21.7 (20.4; 22.6)	20.6 (19.3; 21.5) [#]	22.1 (21.8; 22.8)
Общее расстояние, м	5.8 (5.0; 6.3)	7.5 (7.0; 8.3)*	6.4 (5.8; 7.6)	6.6 (6.3; 6.7)	6.7 (5.4; 7.6)	5.6 (4.3; 6.5) [#]	7.1 (6.8; 7.8)
Средняя скорость, м/с	0.08 (0.06; 0.09)	0.08 (0.07; 0.09)	0.07 (0.06; 0.08)	0.07 (0.06; 0.07)	0.07 (0.04; 0.09)	0.07 (0.06; 0.08)	0.08 (0.06; 0.09)
Общее время активности, с	125 (120; 128)	134 (129; 140)*	119 (115; 124) [#]	130 (127; 130)	130 (123; 136)	124 (116; 127) [#]	133 (131; 137)

Примечания. $n = 8$ в каждой группе; * – $p < 0.05$ по отношению к группе КТР; [#] – $p < 0.05$ по отношению к группе СВО.

В тесте “Открытое поле” оценивали ориентировочно-исследовательскую реакцию по времени активности и пройденному расстоянию, по числу заглядываний в норки и по числу вертикальных стоек (табл. 3). У животных группы СВО было отмечено значимое снижение всех параметров ориентировочно-исследовательской реакции по отношению к контролю. В группе ПРК фиксировали увеличение числа заглядываний в норки и вертикальных стоек в сравнении с группой СВО. В группе ОМС происходило значимое увеличение количества стоек при сравнении с СВО.

Таблица 3. Параметры ориентировочно-исследовательской реакции в тесте «Открытое поле»

Группа Параметр	КТР	СВО	ПРК	ПМС	ТМС	ОМС	ТСЖ
Время активности, с	104 (90; 113)	45 (39; 51)*	85 (65; 110)	81 (69; 89)	41 (39; 44)	64 (60; 72)	46 (38; 50)
Пройденное расстояние, м	15.0 (13.5; 15.5)	8.4 (6.9; 10.6)*	12.0 (9.0; 15.0)	12.0 (11.0; 13.0)	7.5 (7.2; 7.6)	12.0 (11.0; 14.0)	8.6 (7.1; 11.2)
Количество стоек	12 (11; 14)	4 (4; 6)*	9 (8; 13) [#]	9 (8; 9)	5 (4; 6)	10 (9; 11) [#]	5 (5; 6)
Количество заглядываний в норки	7 (6; 7)	4 (4; 6)*	8 (6; 8) [#]	5 (4; 6)	4 (4; 5)	2 (2; 3)	2 (2; 3)

Примечание. $n = 8$ в каждой группе; * – $p < 0.05$ по отношению к группе КТР; [#] – $p < 0.05$ по отношению к группе СВО.

В тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” оценивали степень тревожности, возникающую в результате стресса, вызванного высотой и помещением животного на открытое освещенное пространство (табл. 4). Такие параметры, как общее время активности животных, количество стоек, время активности в закрытых и открытых руках, а также в центральной зоне, значимо не отличались между группами.

Таблица 4. Параметры тревожности в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”

Группа Параметр	КТР	СВО	ПРК	ПМС	ТМС	ОМС	ТСЖ
Общее время активности, с	103 (89; 109)	85 (80; 96)	95 (89; 107)	104 (80; 110)	82 (78; 102)	105 (90; 120)	83 (70; 98)
Время активности в закрытых рукавах, с	72 (65; 81)	61 (54; 69)	68 (62; 73)	80 (71; 85)	59 (52; 64)	90 (80; 97)	69 (64; 73)
Время активности в центральной зоне, с	16 (12; 33)	11 (7; 18)	14 (10; 19)	13 (10; 15)	8 (5; 11)	8 (7; 12)	7 (6; 13)
Время активности в открытых рукавах, с	15 (12; 25)	12 (8; 17)	12 (10; 15)	11 (9; 14)	16 (13; 18)	9 (7; 14)	7 (5; 11)
Количество стоек	33 (27; 49)	22 (20; 26)	28 (25; 31)	24 (18; 31)	21 (17; 23)	30 (26; 33)	17 (15; 18)

Примечание. $n = 8$ в каждой группе.

Двигательно-координационные нарушения у животных оценивали с использованием АПК “Ротарод” по способности удерживаться на вращающемся барабане. Значение пробега без падения в группе КТР составило 358 (340; 370) см, тогда как в группе СВО эта величина была значимо меньше (290 (274; 316) см, $p < 0.05$). Соответствующие значения в группах ПРК, ПМС, ТМС, ОМС и ТСЖ составили 330 (309; 358), 307 (308; 342), 321 (283; 344), 280 (277; 312) и 365 (351; 380) см, причем в последней группе дистанция пробега была значимо выше, чем в группе СВО ($p < 0.05$). Количество падений было значимо выше в группе СВО, чем в контроле (11 (10; 12) против 17 (15; 18), $p < 0.05$). Количество падений в группах ПРК, ПМС, ТМС, ОМС и ТСЖ составило 13 (12; 15), 12 (11; 13), 19 (11; 23), 14 (13; 16) и 13 (11; 15), причем в группе ПМС этот параметр был значимо меньше, чем в группе СВО ($p < 0.05$).

Уровни цитокинов и биологически активных веществ. Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 была значимо выше в группе СВО по сравнению с группой КТР (табл. 5). Кроме того, в группах ПРК и ОМС отмечалась нормализация уровня ИЛ-10 по сравнению с группой СВО; в группе ТМС был более высоким уровень серотонина относительно группы СВО. Прочие показатели значимо не отличались от таковых в группе СВО.

Таблица 5. Концентрация цитокинов и биологически активных веществ в плазме крови животных

Группа Параметр	КТР	СВО	ПРК	ПМС	ТМС	ОМС	ТСЖ
ИЛ-6, пг/мл	27 (23; 32)	46 (34; 66)*	30 (22; 41)	83 (61; 137)	64 (57; 74)	17 (6; 51)	82 (68; 105)
ИЛ-10, пг/мл	13 (12; 16)	23 (21; 23)*	13 (11; 15)#	22 (17; 25)	21 (19; 24)	17 (16; 22)#	19 (18; 20)
ТФР- β , нг/мл	2.5 (2.1; 2.7)	3.9 (3.7; 4.2)	2.4 (2.1; 3.2)	9.0 (3.6; 9.0)	6.4 (4.2; 7.9)	9.3 (6.9; 12.1)	6.3 (5.9; 7.0)
МНТФ, нг/мл	0.34 (0.23; 0.40)	0.57 (0.48; 0.70)	0.39 (0.28; 0.41)	0.89 (0.66; 1.18)	1.05 (0.58; 1.36)	0.46 (0.42; 0.51)	0.77 (0.49; 0.97)
Дофамин, пг/мл	171 (160; 176)	125 (105; 143)	148 (130; 170)	103 (99; 110)	110 (88; 112)	69 (30; 80)	82 (68; 98)
Серотонин, нг/мл	55 (51; 61)	43 (33; 49)	54 (48; 61)	86 (84; 90)	72 (69; 76)#	75 (46; 76)	60 (55; 63)

Примечание. $n = 8$ в каждой группе; * – $p < 0.05$ по отношению к группе КТР; # – $p < 0.05$ по отношению к группе СВО.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования показали влияние жиρούглеводной диеты различного состава на ряд параметров, нарушенных в результате индукции системного воспалительного ответа. В работе сравнивали эффекты жиров растительного и животного происхождения с различным соотношением насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в сочетании с углеводной нагрузкой. Используемый дизайн эксперимента предусматривал как превентивное, так и терапевтическое действие жиρούглеводной диеты, поскольку внутрижелудочное введение жиρούглеводных композиций начинали за 30 дней до моделирования химически индуцированного колита и продолжали в течение недели после него. Модулирующие эффекты жиρούглеводной диеты на проявления СВО сравнивали с эффектами пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий, которые оказывали только терапевтическое действие, так как назначались после индукции СВО. В ранее выполненном исследовании нами было показано существенное влияние качественного состава жиров, а именно гидрогенизированного растительного жира, растительного масла, животного и молочного жира, на устойчивость миокарда к ИРП и ряд иммунологических и биохимических показателей, а также на количественный и качественный состав кишечной микробиоты [21]. В настоящем исследовании основной задачей являлось изучение влияния состава жиρούглеводной диеты на ориентировочно-исследовательское поведение животных, уровень тревожности, способность к формированию условного рефлекса активного избегания и двигательнo-координационные способности.

Внутрижелудочное введение четырех различных жиρούглеводных композиций на протяжении 30 дней интактным животным не сопровождалось значимым увеличением общей массы тела, что может быть связано как с недостаточной продолжительностью назначения высококалорийной диеты, так и с компенсаторным уменьшением потребления стандартного корма. У животных с СВО в конце эксперимента отмечалось значимое уменьшение массы тела относительно контроля, что объясняется катаболическими и анорексигенными эффектами повышенных концентраций цитокинов в крови. Примечательно, что только назначение животным гидрогенизированного растительного жира (группа ОМС) сопровождалось значимо более высоким, чем в группе СВО, значением массы тела в конце эксперимента. При этом значение $MK_{двж}$ было значимо выше по сравнению с группой СВО во всех группах, получавших жиρούглеводные диеты, что свидетельствует о перераспределении жировой ткани в пользу висцеральных депо.

При оценке влияния различных примененных воздействий на толерантность миокарда к ИРП было подтверждено увеличение размера инфаркта при наличии СВО, что согласуется с данными литературы и, наиболее вероятно, связано с увеличением концентрации в крови провоспалительных цитокинов. Хорошо известно, что инактивация генов основных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- α и ИЛ-6, приводит к уменьшению размера инфаркта и улучшению постишемического восстановления функции левого желудочка у мышей [22]. Аналогичным эффектом обладает введение антител против цитокинов и антагонистов их рецепторов [23]. Провоспалительные цитокины обладают собственным повреждающим действием на миокард, включающим запуск апоптоза, оксидативный стресс, усиление лейкоцитарной инфильтрации, повреждение митохондриальной ДНК, которое суммируется с ИРП и потенцирует его. Согласно ранее опубликованным данным, применение определенных штаммов пробиотических бактерий в условиях СВО обеспечивает противовоспалительный и кардиопротективный эффект [24]. В настоящем исследовании пробиотик не вызвал значимого уменьшения размера зоны некроза, несмотря на наличие некоторой тенденции. Аналогичным образом ни один из вариантов жиρούглеводной диеты не повлиял на размер зоны некроза и постишемическую динамику функции левого желудочка при сравнении с группой СВО. Таким образом, в примененных

экспериментальных условиях жиρούглеводная диета не оказала модулирующего действия на системное воспаление и сопряженное с ним усиление ИРП миокарда.

Результаты поведенческого тестирования, выполненного в конце эксперимента, свидетельствуют о значимых нарушениях ориентировочно-исследовательского поведения, двигательной-координационной функции и способности к формированию условного рефлекса активного избегания при СВО. При этом показатели тревожности не отличались в группе СВО от таковых в контроле. Пробиотическая терапия способствовала нормализации ориентировочно-исследовательского поведения и процесса выработки условного рефлекса активного избегания в условиях системного воспаления, но лишь по некоторым параметрам.

В последние годы отмечается усиление интереса к вопросу о возможной коррекции сопутствующих ожирению изменений компонентного состава тела, метаболических и нейропсихических нарушений посредством применения пробиотиков и использования других подходов, направленных на изменение состава кишечной микробиоты. Так, Raff и соавт. показали, что введение *Lactiplantibacillus plantarum* 299v крысам с ожирением, индуцированным стандартной ВЖД, не оказывало влияния на динамику массы тела, но при этом значимо уменьшало уровни таких цитокинов, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста, интерферон- γ , ИЛ-2, -4, -5, -6 и ИЛ-17A [25]. Используя системы высокопроизводительного скрининга *in vitro*, Guo с соавт. отобрали четыре наиболее перспективных мультиштаммовые комбинации бактерий-симбионтов для коррекции ожирения и его последствий из 649 исходных вариантов [26]. Дальнейшие эксперименты на животных показали, что применение всех отобранных комбинаций сопровождалось уменьшением уровня холестерина в крови, снижением накопления триглицеридов в жировой ткани и ослаблением депрессивно-подобного поведения у мышей с ВЖД-индуцированным ожирением.

Изолированное либо совмещенное с физической нагрузкой использование пробиотического штамма *L. rhamnosus* GG у мышей с ВЖД-индуцированным ожирением сопровождалось значимым уменьшением массы тела, депозитов висцерального жира и тревожного поведения, оцениваемого в тестах “Открытое поле” и “Приподнятый крестообразный лабиринт” [27]. Среди протестированных вариантов жиρούглеводной диеты наиболее интенсивный эффект на поведенческие параметры оказала композиция, включавшая гидрогенизированный растительный жир – маргарин. Так, в группе ОМС были отмечены значимые изменения таких параметров выработки условного рефлекса активного избегания, как время цикла, общее расстояние и общее время активности.

При анализе эффектов использованных воздействий на массовую долю жира в головном мозге нами было обнаружено значимое снижение этого показателя в группе СВО по сравнению с группой КТР. При этом массовая доля жира в головном мозге была значимо выше относительно СВО только в группе животных, получавших гидрогенизированный растительный жир в сочетании с сахарозой. Ожирение ассоциировано с уменьшением общего объема головного мозга и гиппокампа, а в поперечных исследованиях у людей индекс массы тела обратно коррелировал с когнитивным статусом [28, 29]. ВЖД быстро вызывает изменения липидома головного мозга у мышей, причем некоторые изменения сохраняются даже после нормализации массы тела [30]. Сравнение эффектов ВЖД и высокоуглеводной диеты (ВУД) у мышей показало, что ВЖД приводит к более быстрому накоплению жирных кислот в головном мозге, чем ВУД, но проявления нейровоспаления были выше при последней диете [31]. Полученные нами данные показывают, что СВО сопровождается изменением такого интегрального показателя, как массовая доля жира в головном мозге, с возможностью его нормализации при использовании определенного состава пищевых жиров, характеризующегося оптимальным соотношением насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот.

Подводя итог результатам проведенной работы, можно констатировать, что наиболее выраженное влияние на выбранные экспериментальные конечные точки оказывала

жироуглеводная диета, в которой жировой компонент был представлен гидрогенизированным растительным жиром. В этой группе животных было отмечено: 1) протективное действие жироуглеводной диеты в отношении потери массы тела, вызванной СВО; 2) нормализация сниженной при СВО массовой доли жира в головном мозге; 3) нормализация СВО-индуцированных нарушений формирования условного рефлекса активного избегания и ориентировочно-исследовательского поведения по количеству стоек. Предположительно, сочетание этих эффектов обусловлено сбалансированным жирнокислотным составом гидрированного растительного жира, включающим около 50% полиненасыщенных жирных кислот и приблизительно одинаковое количество насыщенных и моновенасыщенных жирных кислот.

Таким образом, системный воспалительный ответ, возникающий при химически индуцированном колите в сочетании с транзитным применением антимикробных препаратов, характеризуется увеличением количества лейкоцитов и повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также уменьшением массовой доли жира в головном мозге. Эти изменения уменьшают устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению, но превентивное введение различных жироуглеводных композиций не влияет на этот процесс. С другой стороны, системный воспалительный ответ сопровождается значимыми нарушениями условно-рефлекторной деятельности, ориентировочно-исследовательского поведения и координационно-двигательной функции, тогда как пробиотическая терапия и жироуглеводная диета разного состава частично корректируют эти нарушения,

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (Ю. Ю. Б., М. М. Г.), сбор данных (Ю. Ю. Б., С. М. М., З. И. Г., И. Ю. Б., Г. А. Ш., В. Ю. Б., О. В. Б.), анализ и обработка данных (Ю. Ю. Б., И. Ю. Б., Д. В. Б., Д. В. К., М. М. Г.), написание и редактирование манускрипта (Ю. Ю. Б., И. Ю. Б., М. М. Г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (протокол № П323_9_V2 от 06.09.2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sweeney P, Gimenez LE, Hernandez CC, Cone RD (2023) Targeting the central melanocortin system for the treatment of metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol* 19(9): 507–519. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00855-y>
2. Zhou XD, Chen QF, Yang W, Zuluaga M, Targher G, Byrne CD, Valenti L, Luo F, Katsouras CS, Thaher O, Misra A, Ataya K, Oviedo RJ, Pik-Shan Kong A, Alswat K, Lonardo A, Wong YJ,

- Abu-Abeid A, Al Momani H, Ali A, Molina GA, Szepletowski O, Jumaev NA, Kızılkaya MC, Viveiros O, Toro-Huamanchumo CJ, Yen Kok KY, Ospanov O, Abbas SI, Robertson AG, Fouad Y, Mantzoros CS, Zhang H, Méndez-Sánchez N, Sookoian S, Chan WK, Treeprasertsuk S, Adams L, Ocamo P, Ryan JD, Perera N, Sharara AI, Al-Busafi SA, Opio CK, Garcia M, Lim-Loo MC, Ruiz-Ucar E, Prasad A, Casajoana A, Abdelbaki TN, Zheng MH* (2024) Burden of disease attributable to high body mass index: An analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine* 76: 102848.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102848>
3. *Дружилов МА, Дружилова ОЮ, Бетелева ЮЕ, Кузнецова ТЮ* (2015) Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Рос кардиол журн* (4): 111–117. [*Druzhilov MA, Druzhilova OY, Beteleva YuE, Kuznetsova TY* (2015) Obesity as a cardiovascular risk factor: Emphasis on the quality and functional activity of adipose tissue. *Ros Cardiol J* (4): 111–117. (In Russ)].
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-111-117>
 4. *Demirci D, Demirci DE, Chi G* (2022) Association between obesity grade and the age of the first acute coronary syndrome: Prospective observational study. *Int J Cardiol* 351: 93–99.
 5. *Inserte J, Aluja D, Barba I, Ruiz-Meana M, Miró E, Poncelas M, Vilardosa U, Castellano J, Garcia-Dorado D* (2019) High-fat diet improves tolerance to myocardial ischemia by delaying normalization of intracellular PH at reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 133: 164–173.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.06.001>
 6. *Liu J, Lloyd SG* (2013) High-fat, low-carbohydrate diet alters myocardial oxidative stress and impairs recovery of cardiac function after ischemia and reperfusion in obese rats. *Nutr Res* 33(4): 311–321.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.02.005>
 7. *Borshchev YY, Minasian SM, Burovenko IY, Borshchev VY, Protsak ES, Semenova NY, Borshcheva OV, Galagudza MM* (2019) Effects of tetracycline on myocardial infarct size in obese rats with chemically-induced colitis. *PLoS One* 14(11): e0225185.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225185>
 8. *Jebeile H, Gow ML, Baur LA, Garnett SP, Paxton SJ, Lister NB* (2019) Association of Pediatric Obesity Treatment, Including a Dietary Component, With Change in Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173(11): e192841.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2841>
 9. *De Noronha SISR, de Moraes LAG, Hassell JE Jr, Stamper CE, Arnold MR, Heinze JD, Foxx CL, Lieb MM, Cler KE, Karns BL, Jaekel S, Loupy KM, Silva FCS, Chianca-Jr DA, Lowry CA, de Menezes RC* (2024) High-fat diet, microbiome-gut-brain axis signaling, and anxiety-like behavior in male rats. *Biol Res* 57(1): 23.
<https://doi.org/10.1186/s40659-024-00505-1>
 10. *Dharavath RN, Arora S, Bishnoi M, Kondepudi KK, Chopra K* (2019) High fat-low protein diet induces metabolic alterations and cognitive dysfunction in female rats. *Metab Brain Dis* 34(6): 1531–1546.
<https://doi.org/10.1007/s11011-019-00459-4>
 11. *Wong CK, Botta A, Pither J, Dai C, Gibson WT, Ghosh S* (2015) A high-fat diet rich in corn oil reduces spontaneous locomotor activity and induces insulin resistance in mice. *J Nutr Biochem* 26(4): 319–326.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.11.004>
 12. *Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM* (2015) Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18(5): 515–520.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000209>
 13. *Sanchez C, Colson C, Gautier N, Noser P, Salvi J, Villet M, Fleuriet L, Peltier C, Schlich P, Brau F, Sharif A, Altintas A, Amri EZ, Nahon JL, Blondeau N, Benani A, Barrès R, Rovère C* (2024) Dietary fatty acid composition drives neuroinflammation and impaired behavior in obesity. *Brain Behav Immun* 117: 330–346.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.01.216>
 14. *Demers G, Roy J, Machuca-Parra AI, Dashtehei Pour Z, Bairamian D, Daneault C, Rosiers CD, Ferreira G, Alquier T, Fulton S* (2020) Representative of consortium. Fish oil supplementation alleviates metabolic and anxiodepressive effects of diet-induced obesity and associated changes in brain lipid composition in mice. *Int J Obes (Lond)* 44(9): 1936–1945.
<https://doi.org/10.1038/s41366-020-0623-6>
 15. *Raff H, Hainsworth KR, Woyach VL, Weihrach D, Wang X, Dean C* (2024) Probiotic and high-fat diet: Effects on pain assessment, body composition, and cytokines in male and female adolescent and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 327(2): R123–R132.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00082.2024>

16. Cai H, Wang Q, Han X, Zhang H, Wang N, Huang Y, Yang P, Zhang R, Meng K (2024) In Vitro Evaluation of Probiotic Activities and Anti-Obesity Effects of *Enterococcus faecalis* EF-1 in Mice Fed a High-Fat Diet. *Foods* 13(24): 4095.
<https://doi.org/10.3390/foods13244095>
17. Борщев ЮЮ, Сонин ДЛ, Буровенко ИЮ, Борщев ВЮ, Чебуркин ЮВ, Борщева ОВ, Галагудза ММ (2022) Влияние пробиотических штаммов на размер инфаркта миокарда, биохимические и иммунологические параметры у крыс с синдромом системного воспалительного ответа и полиморбидностью. *Рос физиол журн* 108(12): 1639–1654 [Borshchev YuYu, Sonin DL, Burovenko IYu, Borshchev VYu, Cheburkin YuV, Borshcheva OV, Galagudza MM (2022) The Effect of Probiotic Strains on Myocardial Infarction Size, Biochemical and Immunological Parameters in Rats with Systemic Inflammatory Response Syndrome and Polymorbidity. *Russ J Physiol* 108(12): 1639–1654. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0869813922120020>
18. Борщев ЮЮ, Буровенко ИЮ, Карасева АБ, Минасян СМ, Борщев ВЮ, Семенова НЮ, Борщева ОВ, Половинкин ВВ, Родионов ГГ, Суворов АН, Галагудза ММ (2020) Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Мед иммунол* 22(1): 87–98 [Borshchev YuYu, Burovenko IYu, Karaseva AB, Minasyan SM, Borshchev VYu, Semenova NYu, Borshcheva OV, Polovinkin VV, Rodionov GG, Suvorov AN, Galagudza MM (2020) Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats. *Med Immunol (Russia)* 22(1): 87–98. (In Russ)].
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOS-1839>
19. Минасян СМ, Галагудза ММ, Сонин ДЛ, Боброва ЕА, Зверев ДА, Королев ДВ, Дмитриев ЮВ, Васильева МС, Григорова ЮН, Власов ТД (2009) Методика перфузии изолированного сердца крысы. *Регион кровообращ микроциркул* 4(32): 54–59. [Minasyan SM, Galagudza MM, Sonin DL, Bobrova EA, Zverev DA, Korolev DV, Dmitriev YuV, Vasilyeva MS, Grigorova YuN, Vlasov TD (2009) Methodology of perfusion of isolated rat heart. *Region Blood Circul Microcircul* 4(32): 54–59. (In Russ)].
20. Соколова ИБ, Лобов ГИ (2024) Влияние глибенкламида на функциональную активность КАТФ-каналов церебральных артерий у крыс со стрептозототиновым сахарным диабетом. *Сахарн диабет* 27(4): 304–312. [Sokolova IB, Lobov GI (2024) The Effect of Glibenclamide on the Functional Activity of KATP Channels of Cerebral Arteries in Rats with Streptozotocin Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus* 27(4): 304–312. (In Russ)].
<https://doi.org/10.14341/DM13103>
21. Борщев ЮЮ, Буровенко ИЮ, Карасева АБ, Минасян СМ, Протсак ЕС, Борщев ВЮ, Семенова НЮ, Борщева ОВ, Суворов АН, Галагудза ММ (2021) Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа. *Мед иммунол* 23(5): 1089–1104. [Borshchev YuYu, Burovenko IYu, Karaseva AB, Minasyan SM, Protsak ES, Borshchev VYu, Semenova NYu, Borshcheva OV, Suvorov AN, Galagudza MM (2021) 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. *Med Immunol (Russia)* 23(5): 1089–1104. (In Russ)].
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOT-2166>
22. Maekawa N, Wada H, Kanda T, Niwa T, Yamada Y, Saito K, Fujiwara H, Sekikawa K, Seishima M (2002) Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor- α . *J Am Coll Cardiol* 39(7): 1229–1235.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01738-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01738-2)
23. Gu Q, Yang XP, Bonde P, DiPaula A, Fox-Talbot K, Becker LC (2006) Inhibition of TNF- α reduces myocardial injury and proinflammatory pathways following ischemia-reperfusion in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 48(6): 320–328.
<https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000250079.46526.38>
24. Borshchev YY, Burovenko IY, Karaseva AB, Minasian SM, Protsak ES, Borshchev VY, Semenova NY, Borshcheva OV, Suvorov AN, Galagudza MM (2022) Probiotic Therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. *Microorganisms* 10(11): 2293.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10112293>
25. Raff H, Hainsworth KR, Woyach VL, Weihrach D, Wang X, Dean C (2024) Probiotic and high-fat diet: Effects on pain assessment, body composition, and cytokines in male and female adolescent and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 327(2): R123–R132.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00082.2024>

26. Guo D, Deng Y, Yang Q, Li M, Wang X, Wan X, He J, Xu Y, Huang W, Lin G, Xu Y, Sun Y, Zhang R, Chen WH, Liu Z (2024) Symbiotic probiotic communities with multiple targets successfully combat obesity in high-fat-diet-fed mice. *Gut Microbes* 16(1): 2420771. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2420771>
27. Foroozan P, Koushkie Jahromi M, Nemati J, Sepehri H, Safari MA, Brand S (2021) Probiotic Supplementation and High-Intensity Interval Training Modify Anxiety-Like Behaviors and Corticosterone in High-Fat Diet-Induced Obesity Mice. *Nutrients* 13(6): 1762. <https://doi.org/10.3390/nu13061762>
28. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, Ruidavets JB (2006) Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 67(7): 1208–1214. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238082.13860.50>
29. Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A (2012) Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics* 130(4): e856–64. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0324>
30. Sighinolfi G, Clark S, Blanc L, Cota D, Rhouiri-Frih B (2021) Mass spectrometry imaging of mice brain lipid profile changes over time under high fat diet. *Sci Rep* 11(1): 19664. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97201-x>
31. Gimenez da Silva-Santi L, Masetto Antunes M, Mori MA, Biesdorf de Almeida-Souza C, Vergílio Visentainer J, Carbonera F, Rabello Crisma A, Nunes Masi L, Massao Hirabara S, Curi R, Barbosa Bazotte R (2018) Brain Fatty Acid Composition and Inflammation in Mice Fed with High-Carbohydrate Diet or High-Fat Diet. *Nutrients* 10(9): 1277. <https://doi.org/10.3390/nu10091277>

Effects of Different Fat-Carbohydrate Dietary Compositions and Probiotic Correction on the Severity of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Behavioral Responses in Rats with Systemic Inflammation

Yu. Yu. Borshchev^{a,c,*}, I. G. Zubkov^a, S. M. Minasyan^{a,b}, I. Yu. Burovenko^a,
V. Yu. Borshchev^b, O. V. Borshcheva^a, D. V. Burovenko^d, G. A. Shul'meyster^a,
D. V. Korolev^a, and M. M. Galagudza^{a,b,c}

^aAlmazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

^bPavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

^cFederal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

^dMoscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

^eThe Institute for Analytical Instrumentation, Saint Petersburg, Russia

*e-mail: borshchev_yuyu@almazovcentre.ru

The aim of this study was to compare the effects of intragastric administration of saturated and unsaturated fats of vegetable and animal origin for 37 days on behavioral characteristics in rats with a systemic inflammatory response (SVR). In parallel, the severity of ischemic-reperfusion injury (IRF) of the myocardium was evaluated using the global ischemia-reperfusion model of an isolated heart, as well as the mass fraction of fat in the brain and the levels of a number of cytokines and biologically active substances in blood plasma. The effects of a fat-carbohydrate diet of different composition on experimental endpoints were compared with the effect of probiotic therapy. The animals were assigned to one of 7 groups ($n = 8$ in each group): 1) control; 2) chemically induced colitis on the 30th day of the experiment and three-day administration of antimicrobial drugs; 3) probiotic correction: during the last 8 days of the experiment, a mixture of probiotic strains of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* was administered; 4) sunflower oil and sucrose; 5) ghee and sucrose; 6) dehydrated margarine and sucrose; 7) ghee + sucrose. The systemic inflammatory response that occurs in chemically induced colitis in combination with the transient use of antimicrobial drugs was characterized by an increase in the number of white blood cells and an increase in the level of proinflammatory cytokines in the blood, as well as a decrease in the mass fraction of fat in the brain. These changes reduced the resistance of the myocardium to ischemic reperfusion injury, but the preventive administration of various fat-carbohydrate compositions had no effect on this process. On the other hand, the systemic inflammatory response was accompanied by significant impairments of conditioned reflex activity, exploratory behavior, and coordination and motor function, whereas probiotic therapy and a fat-carbohydrate diet of different composition partially correct these impairments. The most pronounced effect on the selected experimental endpoints was exerted by the fat-carbohydrate diet, in which the fat component was represented by hydrogenated vegetable fat.

Keywords: fat-carbohydrate diet, fatty acids, probiotics, myocardium, behavior