

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА РЕСВЕРАТРОЛА И L-КАРНИТИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ DBA/2J, РЕЗИСТЕНТНЫХ К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ

Шипелин В.А., Трусов Н.В., Гмошинский И.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения являются глобальной проблемой здравоохранения. Наряду с диетотерапией и физической активностью, перспективным считается применение специализированной пищевой продукции или биологически активных добавок к пище, содержащих в своём составе минорные биологически активные вещества (БАВ) пищи, такие как ресвератрол и l-карнитин [3,12]. Предполагается, что эти вещества с различными мишенями действия способны модулировать метаболические пути и энергетический обмен, снижать окислительный стресс и воспаление [5,6,10]. Однако эффективность комплексного применения ресвератрола и l-карнитина остаётся недостаточно изученной, в особенности, при генетически обусловленной предрасположенности или, напротив, резистентности к развитию алиментарного ожирения. Большинство исследований выполнено на животных, чувствительных к развитию диет-индуцированного ожирения, тогда как механизмы, позволяющие некоторым видам животных проявлять метаболическую стабильность на фоне высококалорийных рационов, практически не изучены. Мыши линии DBA/2J демонстрируют врождённую устойчивость к набору массы тела и развитию жировой ткани при употреблении высокоуглеводной высокожировой диеты [2], что делает их перспективной моделью для выявления компенсаторных механизмов и оценки влияния БАВ пищи при отсутствии фенотипа ожирения.

Цель. Анализ полнотранскриптомного профиля печени мышей DBA/2J, получавших комплекс ресвератрола и l-карнитина (КРК) в составе стандартного (СР) или высокоуглеводного высокожирового рациона (ВУВЖР, 30% жира, 20% фруктозы вместо воды).

Материалы и методы исследования. 6 групп мышей-самцов (n=6) в течение 64 суток получали СР или ВУВЖР, а также эти же рационы с низкой (КРКн – 25+300 мг/кг массы тела ресвератрола и l-карнитина, соответственно) или высокой (КРКв – 50+600 мг/кг массы тела) дозой КРК. Дифференциальную экспрессию (ДЭ) генов в печени оценивали методом полнотранскриптомного профилирования на ДНК-микрочипах (27122 гена). Идентификацию метаболических путей (KEGG) проводили в среде R. Статистическую обработку выполняли с использованием Т-теста с множественной коррекцией Benjamini-Hochberg.

Результаты и их обсуждение. Потребление ВУВЖР не привело к увеличению массы тела мышей, но привело к ДЭ 471 гена (1,7%). У животных, получавших КРКн+СР и КРКв+СР, ДЭ составила 170 (0,6%) и 294 (1,1%) генов

соответственно, а на фоне ВУВЖР – 109 (0,4%) и 223 (0,8%) генов. Выявлена разнонаправленная ДЭ в ответ на ВУВЖР и на обе дозы КРК+ВУВЖР для генов иммунного распознавания и функции жирозапасающих клеток: *Ccl24*, *Fabp7*, *Cd74*, *H2-Ab1*, *Igfbp6*, *Srebf1* (при ВУВЖР экспрессия снижалась, при добавлении КРК – восстанавливалась). Белок CD74 необходим для презентации антигенов макрофагами Т-лимфоцитам, его экспрессия связана с развитием стеатоза печени [8]. *H2-Ab1* кодирует антиген главного комплекса гистосовместимости, участвующий в презентации антигенов макрофагами Т-лимфоцитам в ходе вызванного ожирением воспаления [11]. Напротив, для группы генов, включающей *Ppard*, *Irs-1*, *Tsku*, *Cyp26b1*, *Il1r1*, *Per1*, *Rgs16*, *Klf9*, *Lpin1*, наблюдалась однонаправленная ДЭ на ВУВЖР и на КРК в составе СР, что свидетельствует о сходном гипополипидемическом эффекте. *Ppard* – ген ядерного рецептора, способствующего усилению β -окисления жирных кислот и предотвращающего развитие инсулинорезистентности [9,12]. *Irs1* является одним из основных звеньев инсулинового сигналинга, ингибирующего развитие диет-индуцированного ожирения [7]. Интересно, что у мышей DBA/2J знак ДЭ многих генов в ответ на ВУВЖР был противоположен наблюдаемому у ранее изученных линий, предрасположенных к ожирению (крысы Zucker, Wistar) [1,2,4]. Это подтверждает наличие компенсаторных механизмов, активируемых избытком жира и фруктозы. Анализ метаболических путей показал, что ВУВЖР активирует пути биосинтеза стероидов (mmu00100), обмена арахидоновой (mmu00590) и линолевой (mmu00591) кислот, Jak-STAT сигналинг (mmu04630). Комплекс КРК, особенно в высокой дозе, модулировал пути обмена ретиноидов (mmu00830), PPAR-сигналинга (mmu03320), презентации антигенов (mmu04612), восстанавливая нарушения, вызванные ВУВЖР. Данный результат качественно согласуется с полученными ранее на альтернативных мышинных и крысиных моделях [2].

Выводы. Мыши DBA/2J имеют врождённые механизмы компенсации метаболических нарушений, вызванных избытком жира и фруктозы, что проявляется в противоположной направленности ДЭ генов по сравнению с чувствительными к развитию ожирения линиями. Комплекс ресвератрола и L-карнитина оказывает разнонаправленное и, в целом, нормализующее влияние на транскриптом печени, модулируя метаболические пути PPAR, ретиноидов и иммунного ответа. Полученные данные целесообразно учитывать при трансляции результатов доклинических исследований в практику персонализированной диетотерапии ожирения.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние гиперкалорийного рациона и кверцетина на полно-транскриптомный профиль ткани печени крыс линии Zucker-LEPRfa /

Н. В. Трусов, С. А. Апрытин, А. Ю. Горбачев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 6. – С. 371–382.

2. Сравнительная оценка влияния ресвератрола и карнитина на полнотранскриптомный профиль ткани печени мышей с различной предрасположенностью к развитию алиментарного ожирения / Н. В. Трусов, С. А. Апрытин, А. Н. Тимонин [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2021. – № 54. – С. 83–115.

3. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины / В. А. Тутельян, Т. Л. Киселёва, А. А. Кочеткова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 84, № 4. – С. 46–60.

4. Comparative whole transcriptome profiling of liver tissue from Wistar rats fed with diets containing different amounts of fat, fructose, and cholesterol / S. A. Apryatin, N. V. Trusov, A. Yu. Gorbachev [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2019. – Vol. 84, № 9. – P. 1093–1106.

5. Borra, M. T. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol / B. C. Smith, J. M. Denu // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280, № 17. – P. 17187–17195.

6. SIRT1 Activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice / S. Ma, J. Feng, R. Zhang [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4602715.

7. Insulin receptor substrate-1 inhibits high-fat diet-induced obesity by browning of white adipose tissue through miR-503 / X. F. Man, N. Hu, S. W. Tan [et al.] // FASEB Journal. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 12308–12323.

8. Role of antigen presenting cell invariant chain in the development of hepatic steatosis in mouse model / A. Mishra, S. Iyer, A. Kesarwani [et al.] // Experimental Cell Research. – 2016. – Vol. 346, № 2. – P. 188–197.

9. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function / V. A. Narkar, M. Downes, R. T. Yu [et al.] // Nuclear Receptor Signaling. – 2015. – Vol. 13. – P. E001.

10. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats / S. K. Panchal, H. Poudyal, L. C. Ward [et al.] // Food & Function. – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 2496–2506.

11. Adipose tissue dendritic cell signals are required to maintain T cell homeostasis and obesity-induced expansion / C. E. Porsche, J. B. Delproposto, E. Patrick [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2020. – Vol. 505. – P. 110740.

12. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) β/δ agonist GW501516 inhibits IL-6-induced signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation and insulin resistance in human liver cells / L. Serrano-Marco, E. Barroso, I. El Kochairi [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 743–751.

13. Sun, N. N. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment / N. N. Sun, T. Y. Wu, C. F. Chau // Molecules. – 2016. – Vol. 21, № 10. – P. 1351.