

## ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ ПИЩЕВОЙ НАГРУЗКЕ ЖИРАМИ

Линецкая О.И.<sup>1</sup>, Эткина Э.И.<sup>1</sup>, Нургалеева Е.А.<sup>1</sup>, Фазылова А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Уфа, e-mail: olineckaya@list.ru

Цель исследования - уточнить влияние высокожировой диеты на обмен гормонов грелина и лептина, а также уровень рецепторов к ним в жировой ткани и головном мозге у лабораторных животных, в том числе в условиях проведения синбиотической коррекции. В эксперименте использованы лабораторные животные (крысы линии Вистар) второго поколения, препубертатного возраста, которые были разделены на 3 группы (по 7 особей в каждой группе). В первую группу включены крысы, находившиеся на рационе питания с избыточным содержанием жира (51% от общего рациона), во вторую - лабораторные животные с тем же типом питания на фоне коррекции синбиотиком. Группу контроля составили крысы со сбалансированным питанием. Эксперимент продолжительностью 7 недель от начала рождения животных завершался декапитацией с последующим забором крови для биохимических (глюкоза, печеночные ферменты, липидный профиль) и иммуноферментных (уровень грелина, лептина в плазме крови, рецепторов к ним в жировой ткани и веществе головного мозга) исследований обмена веществ. В ходе эксперимента установлено, что увеличение потребления жиров, помимо очевидных изменений показателей липидного и углеводного обмена, статистически значимо повышало уровень лептина в плазме крови, а также плотность рецепторов к нему в жировой ткани. У крыс, получавших синбиотическую коррекцию, несмотря на патологическую нагрузку жирами, ряд важных показателей углеводного и жирового обменов оставался в пределах нормы (глюкоза, Апо-А1, ЛПНП, плотность рецепторов к лептину и грелину в жировой ткани). Следовательно, применение синбиотика, содержащего штаммы *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* BB-12 в соотношении с фруктоолигосахаридами 1:1, способно оказывать протективное действие в отношении нарушений липидного и углеводного обмена на фоне высокожировой диеты.

Ключевые слова: грелин, лептин, рецепторы лептина, рецепторы грелина, высокожировая диета, синбиотик.

## LIPID METABOLISM IN AN EXPERIMENT WITH INCREASED NUTRITIONAL LOAD OF FATS

Linetskaya O.I.<sup>1</sup>, Etkina E.I.<sup>1</sup>, Nurgaleeva E.A.<sup>1</sup>, Fazilova A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: olineckaya@list.ru

The aim of the study was to clarify the effect of a high-fat diet on the metabolism of the hormones ghrelin and leptin, as well as the level of their receptors in adipose tissue and brain in laboratory animals, including under conditions of synbiotic correction. The experiment used laboratory animals (Wistar rats) of the second generation, prepubescent age, which were divided into 3 groups. The first group included rats on a diet with an excess fat content (51% of the total diet), the second included laboratory animals with the same type of diet on the background of synbiotic correction. The control group consisted of rats with a balanced diet. The experiment lasting 7 weeks from the beginning of the animals' birth ended with decapitation, followed by blood collection for biochemical (glucose, liver enzymes, lipid profile) and enzyme immunoassay (ghrelin, leptin levels in blood plasma, receptors for them in adipose tissue and brain matter) studies of metabolism. During the experiment, it was found that an increase in fat intake, in addition to obvious changes in lipid and carbohydrate metabolism, significantly increased the level of leptin in blood plasma, as well as the density of its receptors in adipose tissue. In rats receiving synbiotic correction, despite the pathological load of fats, a number of important indicators of carbohydrate and fat metabolism remained within the normal range (glucose, Apo-A1, LDL, density of leptin and ghrelin receptors in adipose tissue). Therefore, the use of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 strains in a 1:1 ratio with fructooligosaccharides can have a protective effect against lipid and carbohydrate metabolism disorders on the background of a high-fat diet.

Keywords: ghrelin, leptin, leptin receptors, ghrelin receptors, high-fat diet, synbiotic.

## Введение

Ожирение является сложным многофакторным заболеванием. Распространённость избыточной массы тела и ожирения за последние десятилетия удвоилась и охватывает в настоящее время почти треть населения мира. Независимо от географического местоположения, этнической принадлежности и социально-экономического статуса показатели распространённости ожирения увеличились как среди лиц женского, так и мужского пола во всех возрастных группах [1].

Ожирение является пятым по значимости фактором риска смертности в мире. Многочисленные исследования показали, что ожирение тесно связано с различными хроническими заболеваниями, а именно с сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями. Ожирение в детском возрасте способствует развитию тревожности и депрессивных состояний [2].

Одним из основных факторов, влияющих на развитие детского ожирения, является роль родителей в формировании образа жизни и обеспечении правильного питания, особенно в первые годы жизни (до 5 лет). Именно установившиеся в детстве неправильные пищевые привычки, в частности употребление высококалорийных продуктов питания, в дальнейшем способствуют развитию ожирения [3].

Наиболее распространённой программой по снижению массы тела стали диеты и физические нагрузки, однако ни одна из этих программ до сих пор в полной мере не доказала свою эффективность.

Общепризнано, что ожирение возникает в результате стабильного положительного энергетического баланса, когда потребление энергии с пищей превышает энергетические потери. Избыточная энергия используется в синтезе триглицеридов, которые, накапливаясь в клетках жировой ткани, увеличивают жировые отложения, потенцируя нарастание массы тела. В настоящее время пищевая индустрия производит высококалорийные, более переработанные и доступные по цене продукты питания с низким содержанием натуральных питательных веществ, что и является основной движущей силой эпидемии ожирения [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Известно также, что гипоталамус, расположенный в основании мозга, играет одну из ключевых ролей в контроле потребления пищи. Вентромедиальный отдел гипоталамуса ответственен за сытость и подавление чувства голода, тогда как латеральный гипоталамус связан с увеличением потребления пищи. Гормон лептин, вырабатываемый адипоцитами, регулирует потребление пищи с помощью нервных цепей через рецепторы (Lep-R), в основном расположенные в гипоталамических нейронах. Рецепторы к грелину, известные как рецепторы секреторного гормона роста (GHS-R), находятся в мембранах переднего гипофиза

[4]. Следует отметить, что у людей с ожирением и у пациентов после бариатрической операции обнаружены низкие уровни грелина [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Установлено, что уровень грелина положительно коррелирует с сывороточными маркерами воспаления у пациентов с активными воспалительными заболеваниями кишечника [5]. При этом значительное влияние на обмен веществ, включая выработку гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид (GLP-1) и пептид YY (PYY), оказывает микробиота кишечника. Эти гормоны играют ключевую роль в регуляции аппетита, секреции инсулина и чувствительности к лептину [8]. В частности, нормализация уровня *Bifidobacterium* spp. в желудочно-кишечном тракте ассоциируется с положительными изменениями в метаболических процессах. Увеличение их численности может стимулировать секрецию GLP-1 и PYY, которые, в свою очередь, помогают снизить риск развития инсулинорезистентности [9].

Изучение роли микробиоты в обмене лептина и грелина начато относительно недавно, в ходе проведенных исследований получены неоднозначные результаты, что делает настоящее исследование актуальным.

#### **Цель исследования**

Уточнить влияние высокожировой диеты на обмен грелина и лептина, а также уровень рецепторов к ним в жировой ткани и головном мозге у лабораторных животных, в том числе в условиях проведения синбиотической коррекции.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено на базе кафедры патологической физиологии и кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. Экспериментальные животные содержались в виварии с достаточным дневным освещением, вентиляцией, оптимальной температурой (до 24 °С) и влажностью 50-55%. Для каждой экспериментальной группы использовались клетки из полипропилена размером 460x300x160 мм.

Эксперимент проводился на половозрелых крысах линии Wistar (n=44) обоих полов весом 250-300 г и их потомстве от рождения до 7-недельного возраста весом 45-58 г. В контрольную группу вошли крысята, рождённые от матерей, получавших физиологическое сбалансированное питание. Соотношение макронутриентов: белки - 23,3%, жиры - 11,6%, углеводы - 65,1%, соответствовало разработанным нормам [10]. После рождения эти крысята также находились вначале на лактотрофном питании, а в последующем - на сбалансированном питании взрослого типа.

В питание беременных самок было включено свиное сало (51% суточного калоража) в соответствии с рекомендациями по моделированию высокожировой диеты [10]. После рождения потомство отделяли от матерей, при этом сохраняли те же экспериментальные

условия перекорма жирами. В возрасте 5 недель животные были разделены на две подгруппы. В основную группу вошли крысы, находившиеся на исключительно высокожировом типе питания. В группу сравнения включены крысы с аналогичным типом диеты, но дополнительно получавшие синбиотик «Нормобакт» (ОАО «Акрихин», Россия), содержащий штаммы *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium* BB-12 вместе с фруктоолигосахаридами в соотношении 1:1. Препарат вводился один раз в день в течение 14 дней с помощью зонда, дозировка рассчитывалась в зависимости от массы животного.

В возрасте 7 недель все крысы выводились из эксперимента путём декапитации под эфирным наркозом, проводился забор крови, жировой ткани и материалов головного мозга с последующей центрифугацией. Эксперименты над животными осуществлялись в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, а также с Федеральным законом от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

Биохимический анализ плазмы крови, включавший основные параметры жирового и углеводного обмена, выполнялся на автоматическом анализаторе CA-400 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием диагностических наборов от DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Германия). Содержание грелина в плазме определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с набором ELISA для крыс, а уровень лептина - с помощью сэндвич-метода иммуноферментного анализа с использованием набора для лептина от Cloud-Clone Corp. (Китай). Подготовка тканей для анализа проводилась с помощью гомогенизации и ультразвуковой обработки (Bioruptor UCD-200, Diagenode, США), а затем центрифугирования при 10 000 g и 5 °C. Уровень рецепторов к грелину (GHS-R) и лептину (LEPR) в мозговом веществе и жировой ткани измеряли с помощью наборов SEC516Ra и SEA083Ra для крыс (Cloud-Clone Corp., Китай). Фотометрическое измерение осуществлялось с использованием многоканального микропланшетного ридера (Tecan infinite f50, Австрия). Отбор животных для эксперимента, методы исследования и протоколы вывода животных из эксперимента были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ (протокол № 5 от 22.05.2019 г.). Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0, достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием U-критерия Манна - Уитни, также проводился корреляционный анализ по Пирсону. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Использование рациона с высоким содержанием жиров животного происхождения привело к значительным изменениям в биохимических показателях плазмы крови лабораторных крыс по сравнению с контрольной группой. Установлено статистически значимое повышение содержания глюкозы, АЛТ, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижение уровня Апо-А1, ЛПВП (табл.).

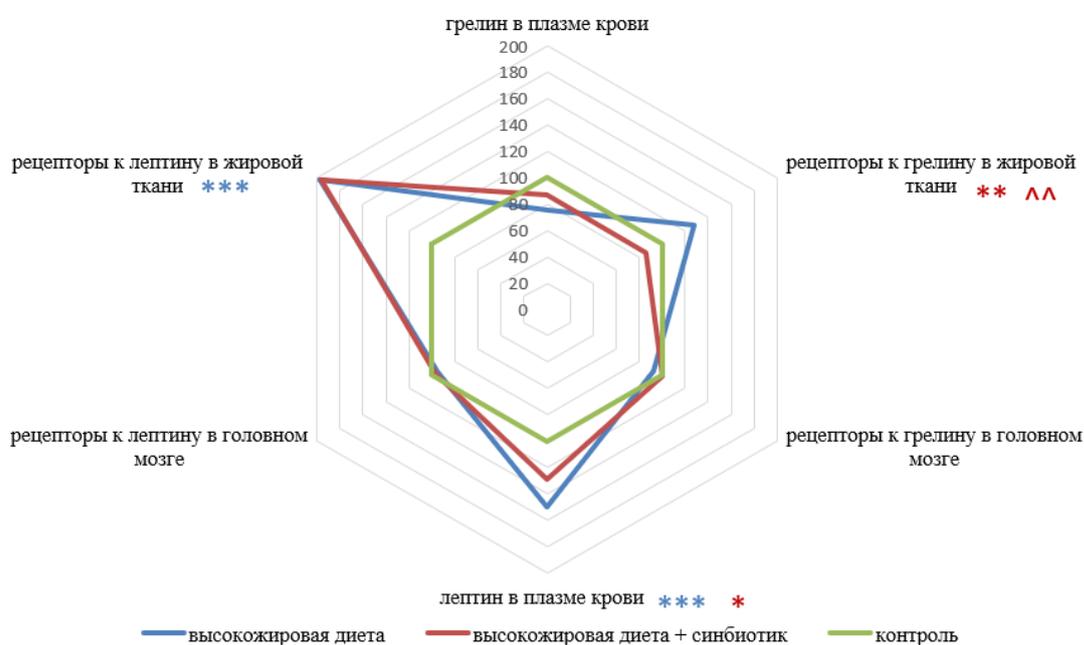
Наиболее значимые биохимические показатели плазмы крови крыс с исключительно высокожировым типом питания и с высокожировым типом питания, скорректированным синбиотиком, Me [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа (высокожировой тип питания)	Группа сравнения (высокожировой тип питания + синбиотик)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Глюкоза, ммоль/л	6,99 [6,70; 7,10]	10,05 [8,80; 10,70]	6,90 [6,80; 7,20]	<u>0,0003</u>	<u>0,0004</u>	0,7623
АЛТ, Ед/л	47,50 [45,0; 50,0]	52,50 [50,0; 56,0]	50,50 [49,00-54,00]	<u>0,0065</u>	0,2413	0,1212
Холестерин, ммоль/л	1,75 [1,60-2,10]	2,40 [2,30-2,50]	2,39 [2,30-2,50]	<u>0,0002</u>	0,8798	<u>0,0002</u>
Триглицериды, ммоль/л	0,955 [0,920-0,970]	1,175 [1,050-1,250]	1,025 [1,000-1,100]	<u>0,0001</u>	<u>0,0450</u>	<u>0,0001</u>
Апо-А1-протеин	0,045 [0,04-0,05]	0,03 [0,01-0,03]	0,05 [0,04-0,05]	<u>0,0376</u>	<u>0,0211</u>	0,6231
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01 [1,01-1,040]	0,880 [0,760-0,930]	0,97 [0,82 – 0,99]	<u>0,0001</u>	<u>0,0451</u>	<u>0,0002</u>
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,665 [0,66-0,67]	0,73 [0,69-0,98]	0,65 [0,60-0,67]	<u>0,0004</u>	<u>0,0013</u>	0,7054
Примечание: *P <sub>1</sub> - статистическая значимость различий «контрольная группа – основная группа»; **P <sub>2</sub> – статистическая значимость различий «основная группа - группа сравнения»; ***P <sub>3</sub> – статистическая значимость различий «контрольная группа - группа сравнения».						

Источник: составлено авторами.

У крыс, получавших пищевую нагрузку жирами в сочетании с синбиотической коррекцией, также подтверждено повышение показателей холестерина, триглицеридов, АЛТ и снижение уровня ЛПВП ( $p \leq 0,005$ ). При этом уровень глюкозы, ЛПНП и Апо-А1-протеина оставались в пределах нормы ( $p \leq 0,005$ ).

Интересные данные получены при изучении обмена грелина и лептина у лабораторных животных. При высокожировом типе питания у крыс препубертатного возраста зафиксированы изменения уровней этих гормонов в плазме крови, а также плотности рецепторов к ним в головном мозге и жировой ткани (рис.).



*Уровни лептина, грелина в плазме крови, плотность рецепторов к ним в жировой ткани и веществе головного мозга у крыс в зависимости от типа питания*

Примечание: \* статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля (\*  $p < 0,05$ ); \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ); ^ статистическая значимость различий в сравнении с группой пищевой нагрузки жирами в сочетании с синбиотиком (^  $p < 0,05$ ; ^^  $\leq 0,01$ ).

Высокожировая диета способствовала существенному повышению уровня лептина в плазме ( $p \leq 0,001$ ) и рецепторов к нему в жировой ткани ( $p \leq 0,001$ ), а также тенденции к снижению плотности лептиновых рецепторов в головном мозге ( $p > 0,05$ ). Кроме того, получены данные о снижении грелина в плазме на фоне уменьшения плотности его рецепторов в тканях головного мозга и повышения - в жировой ткани ( $p > 0,05$ ).

У животных, получивших синбиотическую коррекцию, также определен высокий уровень лептина ( $p < 0,05$ ), сниженный уровень грелина ( $p > 0,05$ ) в плазме крови. При этом установлены данные, свидетельствующие в пользу патогенетической обоснованности применения синбиотической коррекции на фоне нагрузки жирами. Так, у животных, получивших синбиотик, плотность рецепторов к лептину в жировой ткани статистически значимо не отличалась от контрольной группы крыс, находившихся на сбалансированном типе питания. Также в эксперименте получен статистически значимо более низкий уровень плотности рецепторов к грелину в жировой ткани в сравнении с контролем и с показателями крыс, находившихся на высокожировой диете без коррекции.

Помимо представленных данных, у крыс с пищевой нагрузкой жирами в сочетании с синбиотиком обозначена положительная тенденция к более высокому уровню плотности рецепторов к лептину и грелину в головном мозге. Возможно, в целях достижения статистически значимых значений выявленного эффекта, а также повышения эффективности действия синбиотика необходима пролонгация курса приема препарата.

Для более детального изучения патогенетических механизмов нарушений обмена веществ у лабораторных животных в условиях высокожировой нагрузки проведен корреляционный анализ биохимических параметров плазмы крови, показателей грелина, лептина в плазме крови, а также их центральных и периферических рецепторов.

Выявлена статистически значимая положительная корреляция между содержанием лептина в плазме и важными биохимическими параметрами, такими как общий холестерин ( $r=0,6794$ ,  $p=0,031$ ), триглицериды ( $r=0,77664$ ,  $p=0,010$ ) и глюкоза ( $r=0,8103$ ,  $p=0,004$ ). Определена отрицательная корреляция между значениями лептина и холестерином ЛПВП ( $r=-0,7461$ ,  $p=0,013$ ).

Анализ корреляции содержания грелина в плазме с биохимическими показателями крови показал отрицательную корреляцию уровня данного гормона с глюкозой ( $r=-0,8716$ ,  $p=0,001$ ) и триглицеридами ( $r=-0,8053$ ,  $p=0,005$ ), положительную - с холестерином ЛПВП ( $r=0,8644$   $p=0,001$ ).

Полученные данные позволили установить, что у крыс препубертатного возраста, находившихся на исключительно высокожировом типе питания, выявленные в работе отклонения основных показателей жирового и углеводного обмена коррелировали с уровнями лептина и грелина в плазме крови.

Изучению влияния лептина и грелина на жировой и углеводный обмен посвящено большое количество научных исследований [11; 12]. Грелин и лептин оказывают широкий спектр краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных регуляторных действий на центральном и периферическом уровнях, включая эффекты метаболического

программирования, которые обуславливают правильное развитие и участие жировой ткани в энергетическом гомеостазе [13].

Существенные нарушения обмена грелина и лептина наблюдаются при целом ряде заболеваний и патологических состояний, и в первую очередь при ожирении [6]. Полученные авторами настоящей статьи данные о повышении уровня лептина и снижении грелина в плазме крови в условиях избыточного питания согласуются с рядом современных исследований [11; 12].

В настоящее время основное внимание исследователями уделяется изучению механизмов реализации лептина через центральную нервную систему, при этом количество работ, посвящённых изучению рецепторов к лептину и грелину в жировой ткани, ограничено [14-16]. Основными рецепторами лептина в жировой ткани являются LepR-b, плотность которых влияет на реализацию конечных эффектов этого регуляторного пептида. Так, у грызунов с дефицитом питания и исходно низким уровнем лептина установлено, что лептин стимулирует транспорт глюкозы в клетки мышц и бурой жировой ткани, способствует снижению глюкозы и инсулина в крови, а также усиливает липолиз в белой жировой ткани. У грызунов в условиях избытка питания и повышенного уровня лептина описаны противоположные эффекты [17].

Полученные в настоящем эксперименте данные позволяют предположить, что описанная выше неоднозначность действия лептина в условиях его исходно низкого и высокого базального уровня объясняется разной плотностью рецепторов лептина в жировой ткани. Так, в условиях нагрузки жирами и гиперлептинемии установленные отклонения жирового и углеводного обмена сопровождались статистически значимым повышением плотности лептиновых рецепторов адипоцитов.

Раздел настоящей работы, посвящённый исследованию роли микробиоты в патологическом обмене веществ, включая особенности метаболизма лептина и грелина, в условиях избыточной нагрузки пищевыми жирами, также представляет немаловажный научный интерес. Положительное влияние нормальной микробиоты на биохимические процессы в условиях избытка жиров в пище и развития алиментарного ожирения доказано как в экспериментальных, так и клинических работах [8; 9]. Это объясняет важность её изучения в контексте лечения метаболических заболеваний. В настоящем эксперименте у «высокожировых» крыс синбиотическая коррекция способствовала сохранению нормального уровня глюкозы, ЛПНП и Апо-А1-протеина в сыворотке крови.

Исследование, проведённое на животных моделях с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, показало, что микробиота может влиять на чувствительность к лептину и грелину [9]. В настоящей работе это положение получило подтверждение - использование синбиотика в

условиях нагрузки пищевыми жирами позволило предотвратить патологическое увеличение плотности рецепторов к лептину и грелину в жировой ткани и, следовательно, способствовало сохранению их чувствительности на физиологическом уровне.

### **Заключение**

Применение высокожировой диеты позволяет создать оптимальную модель нарушений обмена веществ у экспериментальных животных.

Изучение важнейших регуляторов обмена жиров - лептина и грелина - подтверждает патогенетические механизмы развития ожирения, а также выявляет роль нормальной микробиоты в его профилактике.

Высокожировая диета способствует существенному повышению уровня лептина в плазме и плотности рецепторов к нему в жировой ткани. Анализ корреляционных данных позволяет выдвинуть гипотезу об участии лептина и грелина не только в регуляции липидного, но и углеводного обмена в условиях экспериментальной патологической пищевой нагрузки жирами.

Применение синбиотика, содержащего штаммы *Lactobacillus acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium BB-12* в соотношении с фруктоолигосахаридами 1:1, на фоне высокожировой диеты предупреждает ряд отклонений углеводного и жирового обмена, а также патологическое увеличение количества рецепторов к лептину и грелину в жировой ткани в эксперименте. Полученные данные позволяют выдвинуть положение о том, что использование синбиотиков может способствовать повышению эффективности патогенетической терапии ожирения в клинической практике.

### **Список литературы**

1. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity // *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
2. Lindberg L., Hagman E., Danielsson P., Marcus C., Persson M. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden // *BMC Med*. 2020. Vol. 30. P. 30. DOI: 10.1186/s12916-020-1498-z.
3. Abdoli M., Rosato M.S., Cipriano A., Napolano R., Cotrufo P., Barberis N., Cella S. Affect, body, and eating habits in children: a systematic review // *Nutrients*. 2023. Vol. 27. Vol. 15. № 15. P. 3343. DOI: 10.3390/nu15153343.
4. Пашутина Е.Н., Улукбекова А.О. Избыточная масса тела и ожирение - риски сегодняшнего дня // *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2021. № 3 (7). С. 60-63.

5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лавров Н.В., Морозов В.И. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18. № 1. С. 5-22. DOI: 10.17816/RCF1815-22.
6. Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Кравчук Е.Н., Корнюшин О.В. Оценка эффективности снижения массы тела и возврата потерянного веса после продольной резекции желудка в отдаленные сроки // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18. № 4. С. 447-455.
7. Sahin M., Erdogan K.E., Tekingündüz E. Correlation between the tissue ghrelin presence, disease activity and laboratory parameters in ulcerative colitis patients; immunohistochemical study // *PLoS One*. 2022. Vol. 17. № 11. P. e0276065 DOI: 10.1371/journal.pone.0276065.
8. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B.A., Verchere C.B., Raalte D.H., Herrema H. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes // *Front Immunol*. 2020. Vol. 16. № 11. P. 571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731.
9. Cheng Z., Zhang L., Yang L., Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity // *Front. Endocrinol*. 2022. Vol. 13. P. 1025706. DOI: 10.3389/fendo.2022.1025706.
10. Lecomte V., Kaakoush N.O., Maloney C.A., Raipuria M., Huinao K. D., Mitchell H.M., Morris M.J. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 5. P. e0126931. DOI: 10.1371/journal.pone.0126931.
11. Mendoza-Herrera K., Florio A.A., Moore M., Marrero A., Tamez M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. The leptin system and diet: a mini review of the current evidence // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 749050. DOI: 10.3389/fendo.2021.749050.
12. Li J., Huang P., Xiong J., Liang X., Li M., Ke H., Chen C., Han Y., Huang Y., Zhou Y., Luo Z., Feng D., Chen C. Serum levels of ghrelin and LEAP2 in patients with type 2 diabetes mellitus: correlation with circulating glucose and lipids // *Endocr. Connect*. 2022. Vol. 11. № 5. P. e220012. DOI: 10.1530/EC-22-0012.
13. Picó C., Palou M., Pomar C.A., Rodríguez A.M., Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2022. Vol. 23. № 1. P. 13-30. DOI: 10.1007/s11154-021-09687-5.
14. Liu H., Du T., Li C., Yang G. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance // *Nutrit. Metab*. 2021. Vol. 18. № 1. P. 39. DOI: 10.1186/s12986-021-00569-w.
15. Yeo G.S.H., Chao D.H.M., Siegert A.M., Koerperich Z.M., Ericson M.D., Simonds S.E., Larson C.M., Luquet S., Clarke I., Sharma S., Clément K., Adan R.A.H. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy // *Mol. Metab*. 2021. Vol. 48. P. 101206. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101206.

16. Biglari N., Gaziano I., Schumacher J., Radermacher J., Paeger L., Klemm P., Chen W., Corneliussen S., Wunderlich C.M., Sue M., Vollmar S., Klöckener T., Sotelo-Hitschfeld T., Abbasloo A., Edenhofer F., Reimann F., Gribble F.M., Fenselau H., Kloppenburg P., Wunderlich F.T., Brüning J.C. Functionally distinct POMC-expressing neuron subpopulations in hypothalamus revealed by intersectional targeting // *Nat. Neurosci.* 2021. Vol. 24. № 7. P. 913-929. DOI: 10.1038/s41593-021-00854-0.
17. Гвазава И.Г., Каримова М.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Сахарный диабет 2 типа: особенности патогенеза и экспериментальные модели на грызунах // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2022. Т. 14. № 3. С. 57-68. DOI: 10.32607/actanaturae.11751.