

**ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА К МИКРОФЛОРЕ****А.В.Попова, Б.С.Жолдыбаева*, Н.Н.Максимюк, Н.И.Яблочкина*****INFLUENCE OF EXPERIMENTAL OBESITY ON RESISTANCE OF THE MUCOUS
MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY TO MICROFLORA****A.V.Popova, B.S.Zholdybaeva*, N.N.Maksimiyuk, N.I.Yablochkina****Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, enfedotova@yandex.ru***Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан*

В эксперименте на 10 беспородных собаках была изучена динамика изменения устойчивости эпителия слизистой оболочки полости рта к микрофлоре на фоне развития экспериментального ожирения. Критерием для анализа являлись количественные показатели ключевых клеток в мазках из полости рта, выраженные в процентах. Моделирование ожирения проводили по разработанной нами методике, включающей введение за 10 минут до кормления 1 ЕД инсулина на 1 кг веса животного, с последующим питанием стандартными сбалансированными кормами в соответствии с нормативными показателями, а затем прием пищи, обогащенной животными жирами без ограничений. Установлено, что на фоне развития алиментарного ожирения отмечается стойкая тенденция увеличения количества ключевых клеток в исследуемом материале. При этом начиная с 21 суток различия стали достоверными ($P < 0,05$), а через 28 суток — возросли ($P < 0,05$). Динамика количества ключевых клеток в материале из полости рта свидетельствовала о том, что на фоне развития ожирения отмечается прогрессивная тенденция к снижению эффективности защитных свойств иммунной системы слизистых оболочек, что создает предпосылки для развития инфекционной патологии.

Ключевые слова: ожирение, эксперимент, ключевые клетки, резистентность, микрофлора

In an experiment on 10 purebred dogs, the dynamics of changes in the stability of the oral mucosa epithelium to microflora was studied against the background of the development of experimental obesity. The quantitative indicators of key cells in smears from the oral cavity expressed as a percentage were used as a criterion for analysis. Modeling obesity was carried out according to our methodology, which included administering 1 unit of insulin per 1 kg of animal weight 10 minutes before feeding, followed by feeding with standard balanced feeds in accordance with regulatory indicators, and then eating foods enriched with animal fats without restrictions. It has been established that against the background of the Diet-Induced Obesity, there is a persistent tendency to increase the number of key cells in the test material. Moreover, starting from 21 days, the differences became significant ($P < 0.05$), and after 28 days they increased ($P < 0.05$). The dynamics of the number of key cells in the material from the oral cavity indicated that, against the background of obesity, there is a progressive tendency to decrease the effectiveness of the protective properties of the immune system of the mucous membranes, which creates the prerequisites for the development of infectious pathology.

Keywords: obesity, experiment, key cells, resistance, microflora

Интерпретация понятия «ожирение» как хронического заболевания, характеризующегося избыточным накоплением и нарушением функционального состояния жировой ткани, было принято относительно недавно. В более ранних вариантах ожирение трактовали и как болезнь, и как состояние, и как симптом, и как синдром.

Ожирение рассматривается как синдром, обусловленный физическими, биохимическими и поведенческими изменениями, которые сопровождаются накоплением и избыточным отложением жира в различных органах, что приводит к изменению их функционального состояния в условиях постоянной перегрузки. Соответственно, происходит снижение шансов на долгую жизнь, а это отражает значимость широкого спектра разнообразных факторов. Именно разнообразие этих факторов играет определяющую роль в развитии и течении ожирения, что поднимает большое количество вопросов, которые затрагивают, казалось бы, не связанные между собой, но объединенные одной идеей направления.

Терминологически ожирение [1-5] неразрывно связано с такими понятиями, как образ жизни [5-8] и метаболический синдром [9-13], которые в совокупности породили новый вектор рассмотрения проблемы, объединенный в понятие «болезни цивилизации», или иначе «болезни образа жизни» [5], ставшие приоритетной проблемой современной медицины.

Соответственно, вне зависимости от локализации органа, генерализованное накопление жира и нарушение сначала жирового, а затем и других видов обмена создает предпосылки для развития нарушения локального гомеостаза, а затем и патологического состояния.

Таким образом, опираясь на фундаментальные принципы доминанты А.А.Ухтомского и теории функциональных систем П.К.Анохина, ожирение рассматривается как триггер, запускающий каскад реакций, приводящих к системной перестройке функционального состояния всех органов и систем организма, в результате чего создаются предпосылки для эндогенезации патологического процесса [5].

Динамика количества ключевых клеток на фоне моделирования ожирения

Исследуемый материал	Время исследования				
	До ожирения	7 суток	14 суток	21 сутки	28 суток
Правая щека	4,62±0,07	4,98±0,09	5,06±0,08*	5,37±0,12*	6,22±0,11*
Левая щека	4,83±0,08	4,86±0,08	5,12±0,09	5,34±0,11*	6,03±0,12*

* достоверность различий между группами

В контексте нашей работы мы сделали акцент на изучении патогенетических особенностей нарушения резистентности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта на фоне моделирования экспериментального ожирения

Материалы и методы исследования

В основу нашего исследования был положен анализ динамики результатов микроскопического исследования окрашенных по Грамму мазков из полости рта, взятых у 10 беспородных собак, на фоне моделирования экспериментального ожирения.

Экспериментальные исследования проводились на базе центральной учебно-научной лаборатории в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ, под наблюдением врачей городской ветеринарной клиники Великого Новгорода.

До моделирования ожирения животным перорально вводили обладающий широким спектром антигельминтного действия препарат Caniquantelplus однократно из расчета 1 таблетка, содержащая 50 мг празиквантела и 500 мг фенбендазола, на 10 кг веса животного.

Моделирование ожирения проводили по разработанной нами методике, заключающейся в том, что за 10 минут до кормления животного производят инъекционное введение 1 ЕД инсулина на 10 кг веса животного. При этом кормление производят 3 раза в сутки стандартными по количеству для данного веса животного сбалансированными кормами и дополнительно кормом с высоким содержанием животных жиров без ограничения и его содержания в условиях гиподинамии [14].

Моделирование ожирения по данной методике обеспечивало в течение 1 месяца увеличение веса животного на 20–25% от исходного, зарегистрированного до начала эксперимента.

Критериями для анализа являлись количественные показатели ключевых клеток в исследуемом материале из полости рта, выраженные в процентах.

Забор материала для исследования производили из складок слизистых оболочек правой и левой щеки до начала эксперимента и через 7, 14, 21 и 28 суток на фоне развития алиментарного ожирения. Мазки фиксировали и окрашивали по Грамму, затем производили подсчет количества эпителиальных клеток и ключевых клеток в исследуемом материале. После этого определяли процентное содержание ключевых клеток в исследуемом материале из полости рта.

Анализ динамики количества ключевых клеток в исследуемом материале позволяет оценить особенности развития патологического процесса [15].

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики, рассчитывали среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической и оценивали достоверность различий с показателями до начала моделирования ожирения по формуле и таблице Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ результатов определения ключевых клеток в исследуемом материале из полости рта показал, что до начала эксперимента их количество составило справа 4,62±0,07%, а слева — 4,93±0,11% (см. табл.). При этом результаты между собой достоверно не различались ($P > 0,05$).

На фоне моделирования ожирения отмечалась тенденция к увеличению количества ключевых клеток в исследуемом материале из полости рта. При этом различия с показателями до начала эксперимента как справа, так и слева были недостоверными ($P > 0,05$).

В отличие от этого, на фоне увеличения количества ключевых клеток показатели слева недостоверно превосходили индивидуальный стандарт ($P > 0,05$), но справа они стали достоверными ($P < 0,05$).

Следует отметить, что начиная с 21 суток как слева, так и справа количество ключевых клеток продолжало прогрессивно возрастать и достоверно превосходить результаты до начала ожирения ($P < 0,05$).

Особого внимания заслуживает то, что между собой количество ключевых клеток с исследуемым материалом слева и справа достоверно не различалось ($P > 0,05$).

Таким образом, динамика количества ключевых клеток в материале из полости рта свидетельствовала о том, что на фоне развития ожирения отмечается прогрессивная тенденция к снижению эффективности защитных свойств иммунной системы слизистых оболочек, что создает предпосылки для развития инфекционной патологии.

1. Вебер В.Р., Копина М.Н. Ожирение (этиология, патогенез, клинические рекомендации). В. Новгород, 2011. 203 с.
2. Brug J., Crawford J. Theobesity pandemic. Isitbadorworse // Eur. J. Public. Health. 2009. V.19. №6. P.570-571.
3. Butler D. Health experts find obesity measures too light-weight // Nature. 2004. V.428. P.244.
4. Heindel J.J., Schug T.T. The Perfect Storm for Obesity // Obesity. 2013. V.21. Issue 6. P.1079-1080.
5. Friedman J.M. Obesity: causes and control of excess body fat // Nature. 2009. V.459. P.340-342.
6. Салехов С.А., Пак И.В., Маратова А.М. и др. Влияние экспериментального ожирения на состояние периферического кровообращения в различных тканях по данным оксиметрии // Вестн. Новг. гос. ун-та. 2015. №3(86). Ч.1. С.64–66.

7. Borell A.-L., Leblanc X., Alméras N. et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity // *Thorax*. 2012. V.67. P.735-741.
8. Howes F., Warnecke E., Nelson M. Barriers to lifestyle risk factor assessment and management in hypertension: a qualitative study of Australian general practitioners // *J. of Human Hypertension*. 2013. V.27. P.474-478. doi:10.1038/jhh.2013.9
9. Hollingworth W., Hawkins J., Lawlor D.A. et al. Economic evaluation of lifestyle interventions to treat overweight or obesity in children // *Int J. Obes*. 2012. V.36. P.559-566. doi:10.1038/ijo.2011.272
10. Бебер В.Р., Копина М.Н. Половые и возрастные особенности распространенности метаболического синдрома и отдельных факторов его развития // *Рос. мед. журн*. 2007. №2. С.10-12.
11. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models // *Diabetes Care*. 1991. V.14. P.195-202.
12. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barceló A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea // *ERJ*. 2012. V.39. №5. P.1136-1143.
13. Hamnvik O.P., Liu X., Petrou M. et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study // *Metabolism*. 2011. V.60. P.987-993.
14. Патент РФ №2015111713. Способ моделирования ожирения в эксперименте / С.А.Салехов, М.П.Салехова, Н.Н.Максимиук и др. Бюл. №12. Опубл. 27.04.2016.
15. Салехов С.А., Максимиук Н.Н., Долгих В.Р. и др. Заявка на изобретение РФ №2015129290. Способ оценки состояния иммунной системы слизистых оболочек при инфекционных заболеваниях. Бюл. №2. Заявл. 20.01.2017.
6. Salekhov S.A., Pak I.V., Maratova A.M. et al. Vlianie eksperimental'nogo ozhireniia na sostoianie perifericheskogo krovoobrashcheniia v razlichnykh tkaniakh po dannym oksimetrii [The influence of experimental obesity on the state of peripheral blood circulation in various tissues according to oximetry data]. *Vestnik NovSU*, 2015, no. 3(86), part 1, pp. 64-66.
7. Borell A.-L., Leblanc X., Alméras N. et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*, 2012, v.67, pp.735-741.
8. Howes F., Warnecke E., Nelson M. Barriers to lifestyle risk factor assessment and management in hypertension: a qualitative study of Australian general practitioners. *J. of Human Hypertension*, 2013, vol. 27, pp. 474-478. doi:10.1038/jhh.2013.9
9. Hollingworth W., Hawkins J., Lawlor D.A. et al. Economic evaluation of lifestyle interventions to treat overweight or obesity in children. *Int J. Obes.*, 2012, vol. 36, pp. 559-566. doi:10.1038/ijo.2011.272
10. Veber V.R., Kopina M.N. Polovye i vozrastnye osobennosti ras-prostranennosti metabolicheskogo sindroma i otdel'nykh faktorov ego razvitiia [Sex and age features of prevalence of a metabolic syndrome and separate factors of its development] *Ross. med. Zhurn [Russian Open Medical Journal]*, 2007, no. 2, pp.10-12.
11. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care*, 1991, vol. 14, pp.195-202.
12. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barceló A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *ERJ.*, 2012. v.39, no.5, p.1136-1143.
13. Hamnvik O.P., Liu X., Petrou M. et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. *Metabolism*, 2011, vol. 60, pp. 987-993.
14. Patent of the RF №2015111713. Sposob modelirovaniia ozhireniia v eksperimente [Method of obesity modeling in the experiment] / S.A.Salekhov, M.P. Salekhova, N.N. Maksimiuk et al. *Bulletin no. 12*. Published 27.04.2016.
15. Salekhov S.A., Maksimiuk N.N., Dolgikh V.R. et al. Zaiavka na izobretenie RF №2015129290. Sposob otsenki sostoiianiia immunnnoi sistemy slizistykh obolochek pri infektsionnykh zabolevaniiah [Application for invention of the Russian Federation No. 2015129290. Method for assessing the state of the immune system of mucous membranes in infectious diseases]. *Bulletin no. 2*. Application of 20.01.2017.

References

1. Veber V.R., Kopina M.N. Ozhirenie (etiologiia, patogenez, klinicheskie rekomendatsii) [Obesity (etiology, pathogenesis, clinical recommendations)]. V. Novgorod, 2011. 203 p.
2. Brug J., Crawford J. Theobesity pandemic. Isitbadorse. *Eur. J. Public. Health*, 2009, vol.19, no. 6, pp. 570-571.
3. Butler D. Health experts find obesity measures too light-weight. *Nature*, 2004, vol. 428. P.244.
4. Heindel J.J., Schug T.T. The Perfect Storm for Obesity. *Obesity*, 2013, vol. 21, iss. 6, pp. 1079-1080.
5. Friedman J.M. Obesity: causes and control of excess body fat. *Nature*, 2009, vol. 459, pp. 340-342.