

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ КАПСАИЦИНОИДОВ ПРИ МЕТАВОСПАЛЕНИИ У КРЫС ЛИНИИ Wistar С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Э.Н. Трушина^{1*}, Н.А. Ригер¹, О.К. Мустафина¹, А.Н. Тимонин¹, И.В. Аксенов¹, В.А. Тутельян^{1,2,3}

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Обоснование. Ожирение и избыточная масса тела занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения всего мира. Особую актуальность приобретает задача разработки эффективных методов лечения данной патологии, в том числе диетотерапии с применением биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Цель — изучение влияния капсаициноидов на иммунный статус на модели алиментарного ожирения у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar, которые были рандомизированы по массе тела на 3 группы (по 10 животных, исходная масса тела — 350 ± 10 г). Крысы получали полусинтетический стандартный рацион (группа 1) и высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) (группы 2 и 3). Животным внутривенно вводили ($3,33$ мл/кг массы тела) 3 раза в неделю подсолнечное масло (группы 1 и 2) или экстракт острого стручкового перца (капсаицин — 59%, дигидрокапсаицин — 31%, нордигидрокапсаицин — 4%) в подсолнечном масле (группа 3) в разовой дозе 15 мг капсаициноидов/кг массы тела. Гематологические исследования выполняли на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США). Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США). Содержание цитокинов в плазме крови крыс определяли методом мультиплексного иммуноанализа на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США).

Результаты. У крыс 2-й группы по сравнению с контрольной выявлено наличие нейтрофильного лейкоцитоза ($1,20 \pm 0,13$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) и лимфоцитоза ($8,78 \pm 0,95$ vs $7,37 \pm 0,89 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у крыс 2-й группы выявило повышение относительного содержания Т-хелперов ($61,41 \pm 1,31$ vs $53,30 \pm 3,25\%$; $p < 0,05$) и величины иммунорегуляторного индекса (ИРИ): ($1,94 \pm 0,15$ vs $1,55 \pm 0,14$; $0,05 < p < 0,10$) по сравнению с показателями контрольной группы. Введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к нормализации данных показателей. У животных 2-й группы обнаружено достоверное повышение в плазме крови уровней цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, и MCP-1 и снижение содержания IL-2 и TNF- α по сравнению с контрольной группой. Капсаициноиды, вводимые крысам 3-й группы, обеспечили возрастание ($p < 0,05$) уровней: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α и TNF- α и снижение ($p < 0,05$) содержания IL-12(p70) и MIP-2 по сравнению со 2-й и 1-й группами. За счет этого влияния значительно увеличилась медиана соотношения уровня IL-10 к IL-12(p70) ($1,52$ vs $0,29$ и $0,23$), но оставалась достоверно меньше контрольного значения медиана IL-10/17A ($1,54$ vs $3,07$).

Заключение. Установлено противовоспалительное действие капсаициноидов экстракта острого стручкового перца при алиментарном ожирении у крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алиментарное ожирение; метавоспаление; капсаициноиды; клеточный иммунитет; цитокины.

IMMUNOMODULATORY EFFECT OF CAPSAICINOIDS ON METAINFLAMMATION IN Wistar RATS WITH NUTRITIONAL OBESITY

© Eleonora N. Trushina^{1*}, Nikolay A. Riger¹, Oksana K. Mustafina¹, Andrey N. Timonin¹, Ilya V. Aksenov¹, Victor A. Tutelyan^{1,2,3}

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

BACKGROUND. Obesity and overweight occupy one of the leading places in the structure of morbidity in the population around the world. Of particular relevance is the task of developing effective methods for treating this pathology, including diet therapy using biologically active substances with antioxidant and anti-inflammatory properties.

AIM was to study the effect of capsaicinoids on the immune status in a model of nutritional obesity in rats.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. The study was carried out on male Wistar rats, which were randomized by body weight into 3 groups (10 animals each, initial body weight 350 ± 10 g). The rats received a semisynthetic standard diet (group 1) and a high-calorie choline-deficient diet (HCChDD) (groups 2 and 3). Animals were intragastrically administered (3.33 ml/kg body weight) 3 times a week sunflower oil (groups 1 and 2) or hot pepper extract (capsaicin — 59%, dihydrocapsaicin — 31%, nordihydrocapsaicin — 4%) in sunflower oil (group 3) in a single dose of 15 mg capsaicinoids/kg body weight. Hematological studies were performed on a Coulter ACTTM 5 diff OV hematological analyzer (Beckman Coulter, USA). The study of the subpopulation composition of lymphocytes was carried out using a flow cytometer FC-500 (Beckman Coulter, USA). The content of cytokines in the blood plasma of rats was determined by multiplex immunoassay using a Luminex 200 analyzer (Luminex Corporation, USA).

RESULTS. In rats of the 2nd group, compared with the control, the presence of neutrophilic leukocytosis (1.20 ± 0.13 vs $0.72 \pm 0.07 \times 10^9/l$; $p < 0.05$) and lymphocytosis (8.78 ± 0.95 vs $7.37 \pm 0.89 \times 10^9/l$; $p < 0.05$). A study of the subpopulation composition of lymphocytes in rats of the 2nd group revealed an increase in the relative content of T-helpers (61.41 ± 1.31 vs $53.30 \pm 3.25\%$; $p < 0.05$) and the value of the immunoregulatory index (IRI): (1.94 ± 0.15 vs 1.55 ± 0.14 ; $0.05 < p < 0.10$) compared to the control group. Administration of capsaicinoids to rats of the 3rd group led to the normalization of these indicators. In animals of the 2nd group, a significant increase in the blood plasma levels of cytokines was found: IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, and MCP-1 and a decrease in the content of IL-2 and TNF- α according to compared with the control group. Capsaicinoids administered to rats of group 3 provided an increase ($p < 0.05$) in the levels of: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α and TNF- α and a decrease ($p < 0.05$) in the content of IL-12(p70) and MIP-2 compared to groups 2 and 1. Due to this influence, the median ratio of the level of IL-10 to IL-12(p70) increased significantly (1.52 vs 0.29 and 0.23), but the median IL-10/17A remained significantly lower than the control value (1.54 vs 3.07).

CONCLUSION. The anti-inflammatory effect of capsaicinoids in the extract of hot capsicum on nutritional obesity in rats has been established.

KEYWORDS: *nutritional obesity; metainflammation; capsaicinoids; cellular immunity; cytokines.*

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела занимают одно из ведущих мест в мире и являются серьезной проблемой здравоохранения. Результаты исследований механизмов нарушения метаболизма при ожирении убедительно показывают, что иммунная система принимает активное участие в регуляции обмена веществ [1]. С одной стороны, это сохранение целостности органов и тканей, контролирующей метаболизм, с другой — влияние метаболического статуса организма на эффекторные способности самих иммунных клеток [2]. Взаимосвязь метаболизма и иммунитета на системном и клеточном уровнях в настоящее время активно изучается и определяется как иммунометаболизм [3]. Воспалительный процесс в жировой ткани опосредован как дисфункциональными адипоцитами, которые секретируют провоспалительные адипокины, так и иммунными клетками, экспрессирующими цитокины и хемокины [4]. Установлено, что при ожирении, помимо жировой ткани, активированные иммунные клетки инфильтрируют скелетные мышцы, головной мозг, кишечник, поджелудочную железу [5]. Наличие хронического вялотекущего системного воспаления при ожирении доказывают обнаруженные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов, метаболическими нарушениями и клиническими проявлениями [6]. Помимо лимфоцитов, существенную роль в поддержании воспалительного процесса (метавоспаления) играет активация макрофагов, дендритных клеток, NK-клеток (естественные киллеры) и других клеток, экспрессирующих медиаторы воспаления [7]. Установлено, что цитокины вносят существенный вклад в развитие нарушений метаболизма глюкозы и липидов. Задействованные механизмы до конца не изучены, но имеются данные, подтверждающие взаимосвязь цитокинового профиля с накоплением липидов в органах и тканях, включая жировую ткань и печень, измене-

ниями в энергетическом обмене и экспрессией провоспалительных сигналов, поступающих от различных типов клеток, включая иммунные. Изменения уровней циркулирующих цитокинов могут служить биомаркерами для раннего выявления метаболических нарушений [8].

В настоящее время особую актуальность приобретают разработка и внедрение новых методов в терапии ожирения, которые должны быть эффективными, безопасными и широко доступными. Применение биологически активных веществ, полученных из растительного сырья, позволяет сформировать комплексный подход в терапии данной патологии [9, 10]. Капсаициноиды, в том числе капсаицин, являются биологически активными веществами, содержащимися в различных видах стручкового перца *Capsicum*. Капсаицин активно применяется в терапии ожирения, сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний в качестве обезболивающего, противовоспалительного, антиоксидантного, антиканцерогенного средства [11–13]. К основным механизмам, лежащим в основе положительного влияния капсаицина в терапии ожирения, относят повышение чувства насыщения и снижение аппетита, регулируемые гипоталамусом, положительное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом, усиление термогенеза и активация процессов окисления липидов [14–17]. Подтверждением этого может служить экспериментальное исследование на мышах C57BL/6J, получавших высокожировую рацион [18]. Пероральное введение гранул капсаицина, оказало статистически значимое влияние на биомаркеры ожирения за счет увеличения содержания адипонектина и снижения уровней лептина, свободных жирных кислот и инсулина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой мышей, потреблявших стандартный рацион. В исследованных группах не было отмечено изменений массы печени, при этом наблюдалось значительное снижение количества белой жировой ткани

у мышей основной группы. Несмотря на большое количество исследований, опубликованных в оригинальных статьях и обзорах, посвященных механизмам протективного влияния капсаициноидов на метаболические процессы при ожирении, вопрос иммуномодулирующего влияния данных биологически активных веществ остается открытым.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияния капсаициноидов на иммунный статус на модели алиментарного ожирения у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Виварий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Время исследования. Эксперимент проведен с 27 сентября по 21 ноября 2023 г.

Исследуемые популяции — изучалась одна популяция.

Критерии включения: для участия в эксперименте были выбраны крысы-самцы линии Wistar с исходной массой тела 350 ± 10 г.

Критерии исключения: не применялись.

Способ формирования выборки — произвольный.

Дизайн исследования

Данное исследование было одноцентровое, экспериментальное, одномоментное, одновыборочное сравнительное, контролируемое, рандомизированное.

Эксперимент проводили в течение 8 недель на 3-х группах крыс самцов линии Wistar (по 10 животных, исходная масса тела 350 ± 10 г), полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА». Животных содержали по 2 особи в пластиковых клетках на подстилке из древесных стружек при искусственном освещении с равной продолжительностью ночного и дневного периодов. Крысы получали полусинтетический стандартный рацион (группа 1) и высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) (группы 2 и 3, *ad libitum*) [19]. Животным внутривенно (3,33 мл/кг массы тела) вводили 3 раза в неделю подсолнечное масло (группы 1 и 2) и экстракт острого стручкового перца (капсаицин — 59%, дигидрокапсаицин — 31%, нордигидрокапсаицин — 4%; Hunan Insen Biotech Co., Ltd., HNP) в подсолнечном масле (группа 3) в разовой дозе 15 мг капсаициноидов/кг массы тела. Данная дозировка в пересчете [20] приближается к верхнему уровню возможного поступления капсаициноидов с рационом человека [21] и находится в диапазоне доз, используемых в экспериментах на животных и клинических исследованиях на добровольцах [22, 23].

Гематологические исследования выполняли на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов производства этой же фирмы. Экспрессию рецепторов CD45R, CD3, CD4, CD8a, CD161 на лимфоцитах периферической крови крыс определяли методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными

красителями: APC, FITC, PE («Miltenyi Biotec GmbH», Германия). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США). Содержание CD45R+ клеток (В-лимфоциты), CD3+ (Т-лимфоциты) и CD161+ (NK-клетки) выражали в % от общего числа проанализированных клеток; содержание CD3+CD4+ (Т-хелперов) и CD3+CD8+ (Т-цитотоксических лимфоцитов) выражали в % от общего числа CD3+ клеток. Рассчитывали безразмерный иммунорегуляторный индекс (ИРИ), представляющий собой отношение количества CD4+/CD8+ лимфоцитов.

Содержание цитокинов (пг/мл): интерлейкины (IL) — IL-10, IL-17A, IL-12p70, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ (интерферон- γ), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), MIP-1 α (воспалительный белок макрофагов — 1 α), MIP-2 (воспалительный белок макрофагов — 2) и TNF- α (фактор некроза опухоли- α) в плазме крови крыс определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополняемого реагентами Bio-Plex Pro™ производства фирмы "Bio-Rad Laboratories, Inc." (США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с программным обеспечением Luminex xPONENT Version 3.1. Относительные показатели IL-10/IL-12(p70) и IL-10/IL-17A вычисляли как отношение уровней IL-10 к абсолютным цифрам в плазме крови IL-12(p70) и IL-17A.

Статистический анализ

При статистической обработке результатов использовали пакеты программ Excel 365 и SPSS 20.0. Значения всех определяемых показателей после статистической обработки были представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$), медианы (Me), максимального (max) и минимального (min) значений. Достоверность различий между группами определяли с использованием двустороннего t-теста Стьюдента. Непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни использовали для проверки гипотезы о различии распределений. Соответствие распределения изучаемых показателей нормальному закону проверяли согласно непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова. Различия признавались достоверными (нуль-гипотеза отвергалась) на уровне значимости $p < 0,05$.

Соответствие нормам этики

Исследование получило одобрение Этического комитета ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и осуществлялось в соответствии с рекомендациями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Оценка влияния капсаициноидов на показатели клеточного иммунитета крыс

Результаты общего анализа крови свидетельствуют о наличии лейкоцитоза у крыс 2-й группы, потреблявшей ВКХДР, за счет повышения уровней нейтрофильных лейкоцитов ($1,20 \pm 0,13$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) и лимфоцитов ($8,78 \pm 0,95$ vs $7,37 \pm 0,89 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) по сравнению

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови крыс

Table 1. Subpopulation composition of rat peripheral blood lymphocytes

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	ВКХДР	ВКХДР+Капсаициноиды
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD45RA+ (В-лимфоциты)	27,12±1,49	28,91±2,84	29,96±2,06
CD3+ (Т-лимфоциты)	63,92±4,38	56,55±4,66	57,40±4,05
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	53,30±3,25	61,41±1,31*	49,78±2,05**
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты)	35,43±2,28	31,79±2,19	31,83±1,88
CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс)	1,55±0,14	1,94±0,15#	1,61±0,13
CD161a+ (NK-клетки)	6,43±1,09	7,37±1,65	5,28±0,44

Примечание. Данные представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$), % от количества наблюдений (n) в группе. ВКХДР — высококалорийный холинодефицитный рацион.

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя с 1-й гр. (контроль);

** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя со 2-й гр. (ВКХДР);

— различия на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) показателя с 1-й гр. (контроль).

Note: Data are presented as average values and their standard error ($M \pm m$), % of the number of observations (n) in the group. HCChDD — high-calorie choline-deficient diet.

* — statistically significant differences ($p < 0.05$) in the indicator from the 1st group. (control);

** — statistically significant differences ($p < 0.05$) in the indicator from the 2nd group. (HCChDD);

— differences at the trend level ($0.05 < p < 0.10$) of the indicator from the 1st group. (control).

с данными показателями у крыс контрольной группы. Внутрижелудочное введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к снижению уровней нейтрофилов и лимфоцитов, которые не отличались от показателей контрольной группы (нейтрофилы — $0,98 \pm 0,15$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты — $7,76 \pm 0,55$ vs $7,37 \pm 0,89$, $\times 10^9/\text{л}$). Данные исследования клеточного иммунитета крыс представлены в таблице 1.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, потребление крысами ВКХДР привело к развитию воспалительного процесса, о чем свидетельствует статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного содержания Т-хелперов и величины ИРИ ($0,05 < p < 0,10$) по сравнению с показателями контрольной группы. Внутрижелудочное введение крысам капсаициноидов в 3-й группе инициировало снижение ($p < 0,05$) процента Т-хелперов в периферической крови относительно величины данного показателя у крыс 2-й группы до уровня, не имеющего достоверного различия с показателем крыс 1-й группы. На популяцию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток потребление крысами ВКХДР и введение капсаициноидов не оказало существенного влияния.

2. Оценка влияния капсаициноидов на цитокиновый профиль плазмы крови крыс

Употребление животными ВКХДР привело к повышению в плазме крови уровней IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, и MCP-1 по сравнению с контрольной группой (рис. 1; $p < 0,05$). Напротив, уровни IL-2 и TNF- α при тех

же условиях содержания животных достоверно снизились (рис. 1; $p < 0,05$). Содержание остальных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-12(p70), MIP-1 α и MIP-2) во 2-й группе крыс достоверно не изменились по сравнению с 1-й группой. Кормление животных 2-й группы ВКХДР также не оказало влияния на величину соотношения уровня IL-10 в плазме крови к уровню IL-12(p70) по сравнению со значениями в контрольной группе (табл. 2). Показателем активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) является соотношение уровней IL-10/17A, которое у крыс с алиментарным ожирением уменьшилось более чем в два раза по сравнению с контрольной группой (табл. 2; $p < 0,05$).

Внутрижелудочное введение капсаициноидов крысам, потреблявшим ВКХДР (3-я гр.), вызвало изменения уровней цитокинов в плазме крови как по сравнению с контролем, так и со 2-й группой крыс, которых содержали на ВКХДР. Достоверно выросли уровни IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α и TNF- α (рис. 2a; $p < 0,05$). Напротив, введение крысам капсаициноидов снизило в плазме крови значения IL-12(p70) и MIP-2 по сравнению со 2-й и 1-й группами животных (рис. 2b; $p < 0,05$). За счет этого влияния значительно увеличилось соотношение уровня IL-10 к IL-12(p70), но оставалась достоверно меньше контрольного значения медиана IL-10/17A (табл. 2; $p < 0,05$). Введение животным капсаициноидов не оказало значимого влияния на повышенные уровни IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 (рис. 2b), а также на показатель IL-10/17A, которые статистически не отличались от значений во 2-й группе (табл. 2).

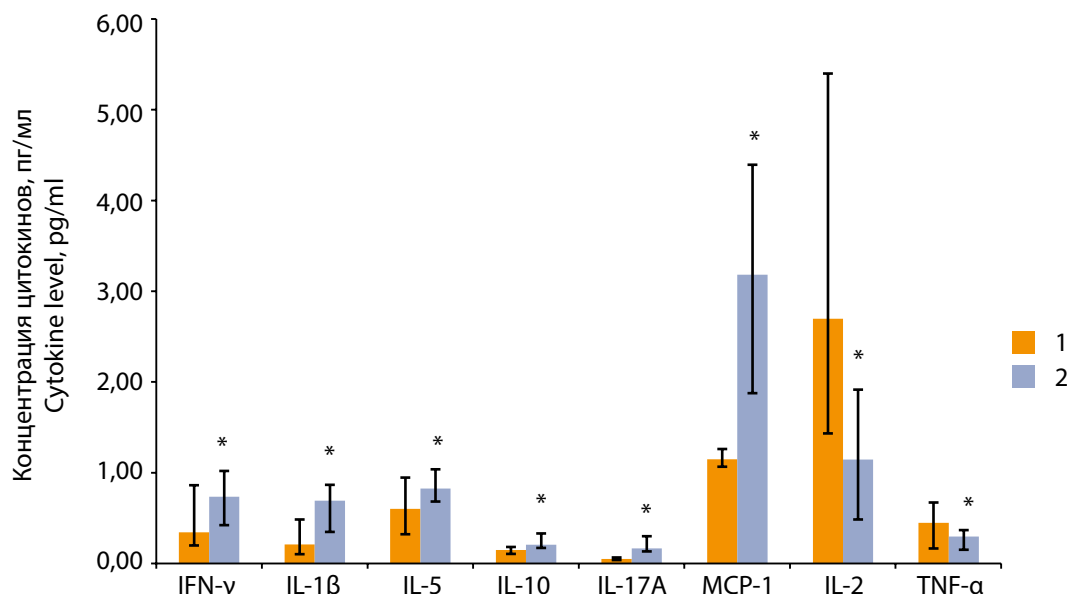


Рисунок 1. Влияние ВКХДР на уровни цитокинов в плазме крови крыс.

Примечание. IFN-γ — интерферон-гамма; IL — интерлейкины; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок — 1; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * — между 1-й и 2-й группами.

Figure 1. Effect of HCCChDD on plasma cytokine levels in rats.

Note. IFN-γ — interferon-γ; IL — interleukins; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein; TNF-α — tumor necrosis factor alpha.

Statistically significant differences ($p < 0,05$): * — between groups 1 and 2.

Таблица 2. Влияние рационов на соотношение иммунорегуляторных цитокинов: IL-10, IL-12(p70) и IL-17A

Table 2. Effect of diets on the ratio of immunoregulatory cytokines: IL-10, IL-12(p70) and IL-17A

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	ВКХДР	ВКХДР+Капсаициноиды
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
IL-10, пг/мл	0,15 [0,10;0,19]	0,21 [0,17; 0,33]	0,39 [0,18; 0,67]
IL-12(p70), пг/мл	0,64 [0,42; 0,91]	0,74 [0,63; 1,68]	0,26 [0,19; 0,40]
IL-17A, пг/мл	0,05 [0,04; 0,07]	0,17 [0,13; 0,30]	0,23 [0,19; 0,43]
IL-10/IL-12(p70)	0,23 [0,16; 0,30]	0,29 [0,20; 0,34]	1,52 [0,67; 3,20]**, #
IL-10/IL-17A	3,07 [1,56; 4,18]	1,29 [0,56; 1,99]*	1,54 [0,75; 2,84]**

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений Me [min; max]. ВКХДР — высококалорийный холинодефицитный рацион. Интерлейкины: IL-10, IL-12(p70), IL-17A. Соотношения интерлейкинов: IL-10/IL-12(p70), IL-10/IL-17A.

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя с 1-й гр. (контроль);

** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя со 2-й гр. (ВКХДР);

— различия на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) показателя с 1-й гр. (контроль).

Note. Data are presented as a median indicating the minimum and maximum values Me [min; max]. HCCChDD — high-calorie choline-deficient diet. Interleukins: IL-10, IL-12(p70), IL-17A. Interleukin ratios: IL-10/IL-12(p70), IL-10/IL-17A.

* — statistically significant differences ($p < 0,05$) in the indicator from the 1st group. (control);

** — statistically significant differences ($p < 0,05$) in the indicator from the 2nd group. (HCCChDD);

— differences at the trend level ($0,05 < p < 0,10$) of the indicator from the 1st group. (control).

ОБСУЖДЕНИЕ

Характерные метаболические нарушения, которые формируются при ожирении, являются патогенетическим фактором развития хронического вялотекущего системного воспаления — метавоспаления, которое является причиной иммунной дисфункции [24]. Наличие выраженного лейкоцитоза за счет повышения содержания нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, рост относительного содержания в периферической крови

T-хелперов с соответствующим повышением величины ИРИ у крыс 2-й группы, потреблявших ВКХДР (табл. 1), свидетельствует о наличии воспалительного процесса [25]. Введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к нормализации данных показателей.

Полученные результаты определения уровней цитокинов (табл. 2, рис. 1, 2) у животных, потреблявших ВКХДР, подтверждают тесную взаимосвязь нарушений метаболического гомеостаза с изменениями в иммунной системе. Иммунная система регулирует механизмы

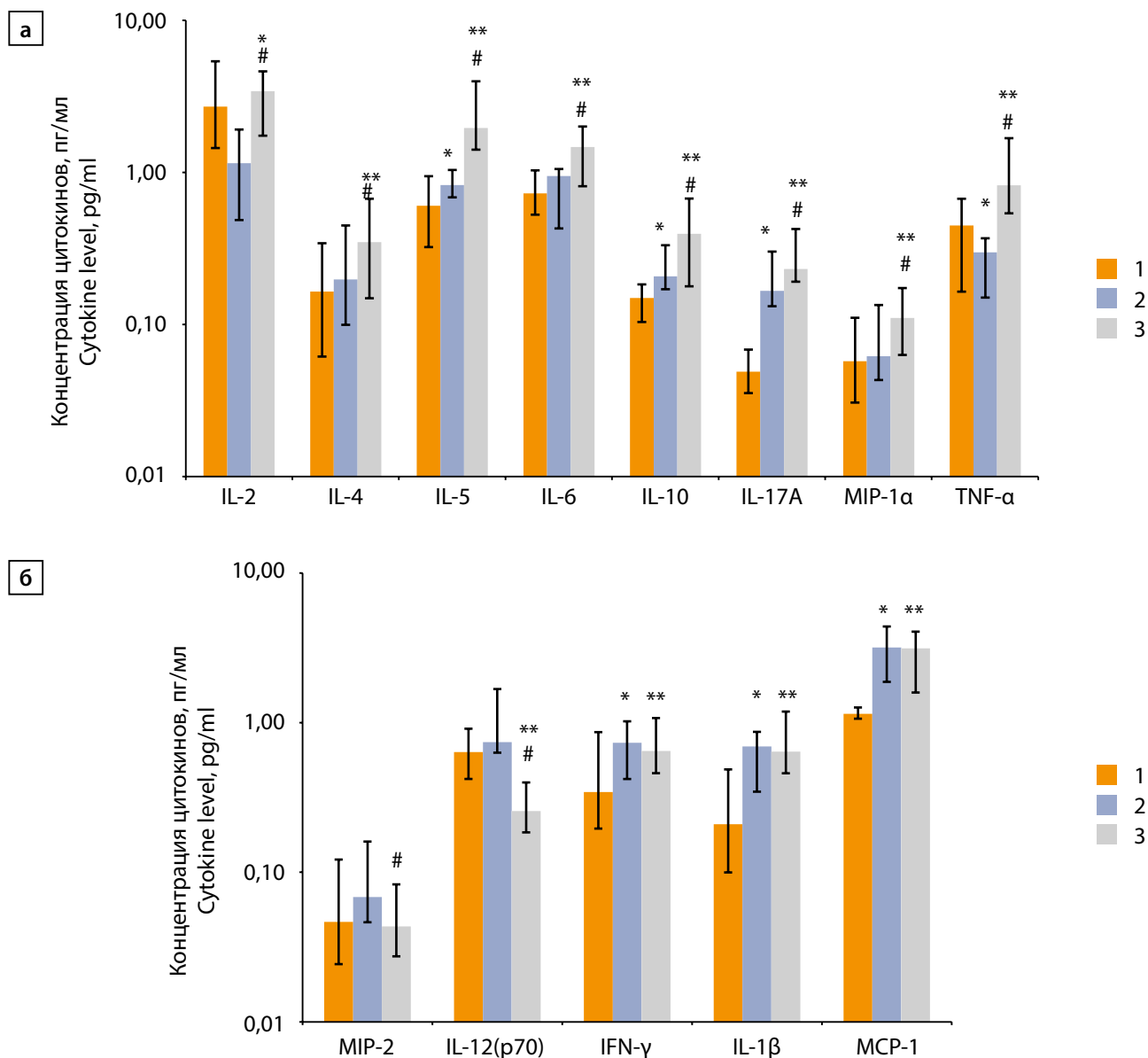


Рисунок 2. Особенности влияния капсаициноидов на цитокиновые профили в плазме крови крыс исследуемых групп.

а) положительное влияние на цитокиновые профили; **б)** отрицательное влияние/отсутствие влияния на цитокиновые профили.

Примечание. IL — интерлейкины; MIP 1α — макрофагальный белок воспаления 1 альфа; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа; MIP 2 — макрофагальный белок воспаления 2; IFN-γ — интерферон-гамма; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок — 1.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$)

* — между 1-й и 2-й группами; ** — между 1-й и 3-й группами; # — между 2-й и 3-й группами.

Figure 2. Features of the effect of capsaicinoids on cytokine profiles in the blood plasma of rats of the studied groups.

a) positive effect on cytokine profiles; b) negative effect/no effect on cytokine profiles.

Note. IL — interleukins; MIP 1α — macrophage inflammatory protein 1alpha; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; MIP 2 — macrophage inflammatory protein 2; IFN-γ — interferon-gamma; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein — 1.

Statistically significant differences ($p < 0.05$)

* — between groups 1 and 2; ** — between the 1st and 3rd groups; # — between the 2nd and 3rd groups.

развития метавоспаления как на системном уровне, так и в очагах полиорганного адипогенеза, и обеспечивает прогрессирование метаболических расстройств [26, 27]. Запуск сигнальных путей провоспалительных цитокинов за счет преобладания активированных Th1 (Т-хелперов 1 типа) и трижды позитивных (F4/80+, CD11b+ и CD11c+) M1 макрофагов, мигрирующих в области избыточного роста жировой ткани, способствует нарастанию экспрессии провоспалительных и супрессорных факторов [28]. Этот процесс является основой для формирования рези-

стентности организма к инсулину. При этом спектр изменений цитокиновых профилей как на тканевом уровне, так и системно во многом зависит от моделей исследования, состава высококалорийных рационов и длительности периода исследований [29, 30]. В частности, уровни многих цитокинов в крови крыс могут как резко возрастать, так и достаточно значительно снижаться, что было продемонстрировано в наших предыдущих исследованиях [19, 31] и отражено в литературных обзорах, отражающих механизмы нарушений иммунорегуляции при

ожирении и метаболическом синдроме [29, 30]. В подтверждение вышеизложенного в нашем исследовании на фоне потребления крысами ВКХДР обнаружен достоверный рост уровней провоспалительных цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-17A, и MCP-1 в плазме крови. Несмотря на повышение содержания IL-5 и IL-10, уменьшение Me соотношения IL-10/17A (табл. 2; $p < 0,05$) можно рассценивать как супрессию активности Treg-популяций лимфоцитов и механизмов противовоспалительного потенциала иммунной системы.

Установлено, что основной причиной иммунной дисфункции является прогрессирующее снижение чувствительности клеток, в том числе эффекторов иммунной системы, к инсулину. В клинических исследованиях и работах *in vitro* показано супрессорное влияние гипергликемии на продукцию цитокинов. Так, в культуре мононуклеаров периферической крови, находившихся в среде с повышенным уровнем глюкозы, выделенных у больных с ожирением и лиц без метаболических нарушений, обнаружены значительные различия в их способности к синтезу цитокинов [32, 33]. Основными путями передачи сигналов инсулина являются митогенный и метаболический, которые осуществляются по механизмам обратной связи, которые могут быть как положительными, так и отрицательными. Нарушения в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс являются следствием нарушения передачи сигнала от инсулинового рецептора к его мишеням по механизму отрицательной обратной связи во внутриклеточных инсулинзависимых сигнальных каскадах [26, 27]. Инсулиновый каскад включает рецептор инсулина (INSR), субстрат инсулинового рецептора (белок IRS), PI3-киназный каскад и систему активации глюкозного транспортера Glut-4 [34]. При ожирении большинство цитокинов снижают чувствительность тканей к инсулину путем активации ряда киназ: NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор каппа B), IKK (ингибитор κ B киназы), JNK (с-Jun N-терминальная киназа). Указанные киназы используют IRS как один из субстратов, фосфорилируя его по нескольким сериновым остаткам, переводя в неактивное состояние и прерывая передачу сигнала по инсулиновому каскаду [26, 27].

Внутрижелудочное введение крысам с алиментарным ожирением капсаициноидов изменяет цитокиновый профиль с преобладанием регуляторных и противовоспалительных факторов: IL-2, IL-4, IL-5 и IL-10. В первую очередь возрастает до контрольных значений уровень основного регулятора пролиферации и дифференцировки Т-клеток — IL-2 (рис. 2а), секреция которого подавляется при избытке калорий, гиперлипидемии и резистентности к инсулину [32, 33]. О возможной супрессии капсаициноидами механизмов регуляции метавоспаления в собственно жировой ткани и дистрофически измененных неадипозных органах свидетельствует достоверный рост уровня IL-10 с активацией Th2 (Т-хелперы 2 типа)-зависимых реакций и увеличением в плазме крови уровней IL-4 и IL-5 (рис. 2а). Подтверждением этих процессов становится значительное увеличение ($p < 0,05$) соотношения IL-10/IL-12(p70) и положительная динамика показателя IL-10/IL-17A (табл. 2). Эти изменения происходят вследствие выраженного уменьшения в плазме крови животных 3-й группы IL-12(p70) и значительно мень-

шего увеличения уровня IL-17A по сравнению с IL-10. Соотношение медиан показателей у животных 3-й группы ко 2-й группе (Me3/Me2) для IL-10 составило 1,9, а для IL-17A — 1,3. Очевидно, что капсаициноиды, обладая способностью модулировать внутриклеточные киназы, оказывают влияние на активацию и реализацию функций иммунокомпетентных клеток. Это, по-видимому, позволяет капсаициноидам участвовать в контроле над развитием и функционированием T reg, Th1 и Th17 (Т-хелперы17) лимфоцитов [35]. Напротив, у крыс 2-й группы обнаружен более выраженный рост уровня IL-17A (Me2/Me1 — 3,4) по сравнению с IL-10 (Me2/Me1 — 1,4) и, соответственно, достоверно сниженный показатель IL-10/IL-17A (табл. 2).

Иммунорегуляторное влияние капсаицина активно изучается. Установлено, что капсаицин является потенциальным агонистом ваниллоидного рецептора 1 (TRPV1) и может рассматриваться как биологически активное вещество, влияющее на термогенез в терапии ожирения [9, 10]. TRPV1 также играет важную роль в регуляции метаболизма, в том числе углеводного и липидного обмена, что оказывает существенное влияние на массу тела и состояние сердечно-сосудистой системы [36, 37]. Активация TRPV1 капсаициноидами может нормализовать гомеостаз глюкозы за счет стимуляции секреции инсулина и повышения уровня GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) [38]. Кроме того, на модели алиментарного ожирения у мышей показано, что капсаицин может модулировать функцию адипоцитов и подавлять провоспалительную активность макрофагов жировой ткани путем инактивации ядерного фактора- κ B (NF- κ B) и активацией рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- γ (PPAR- γ) [39]. В результате происходит угнетение адипогенеза, уменьшается миграция макрофагов и снижается интенсивность воспалительных реакции в жировой ткани [9, 10]. TRPV1 широко экспрессируется в различных тканях у млекопитающих и обнаружен на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах, NK-клетках и нейтрофилах. Таким образом, капсаицин потенциально может влиять на все эффекторные звенья метавоспаления при ожирении и, в том числе, на их секреторную активность, модулируя экспрессию цитокинов, хемокинов и способность клеток к фагоцитозу и миграции [35, 40]. Результаты нашего исследования свидетельствуют об изменении в плазме крови крыс 3-й группы уровней как цитокинов: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-12(p70) и TNF- α , так и хемокинов MIP-1 α и MIP-2 (рис. 2а, б). Однако, аналогичного влияния на уровни IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 при введении крысам капсаициноидов в проведенном исследовании обнаружено не было (рис. 2б). Уровни перечисленных факторов в 3-й группе животных достоверно не отличались от показателей во 2-й группе, но оставались достоверно выше, чем в контроле. В то же время снизились уровни провоспалительных факторов IL-12(p70) и MIP-2 (рис. 2б; $p < 0,05$). Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании индуцированное введением капсаициноидов повышение уровней таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-10, торможение дальнейшего роста содержания в плазме крови IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 и достоверное уменьшение IL-12(p70) и MIP-2 может ослаблять/отменять провоцируемое ожирением комплексное возлействие цитокинов:

IL-1 β , IL-6, IL-12(p70), IFN- γ , TNF- α , MIP-2 и MCP-1, снижающих чувствительность тканей к инсулину в результате нарушений передачи сигналов по инсулиновому каскаду.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют о перспективе использования капсаициноидов для снижения активности воспалительного процесса при ожирении.

Направления дальнейших исследований

Результаты исследования свидетельствуют о перспективе дальнейшего изучения и научного обоснования применения капсаициноидов в качестве дополнительного средства диетотерапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс с алиментарным ожирением установлено наличие метавоспаления, маркерами которого являются нейтрофильный лейкоцитоз и лимфоцитоз с повышением относительного содержания Т-хелперов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста. Внутривенное введение крысам капсаициноидов нормализует лейкоцитарные показатели и субпопуляционный уровень Т-лимфоцитов. Капсаициноиды, являясь прямыми активаторами TRPV1, оказывают существенное влияние на цитокиновую сеть, обеспечивая торможение или отмену передачи сигналов по воспали-

тельным каскадам, регулируемым с участием IKK/NF- κ B и JNK-киназ. Таким образом, установлено противовоспалительное действие исследованных капсаициноидов экстракта острого стручкового перца при алиментарном ожирении у крыс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема № FGMF-2022-0003).

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

Участие авторов. Существенный вклад: в концепцию или дизайн исследования — Тутьяна В.А., Аксенов И.В., в получение, анализ данных и интерпретацию результатов — Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., в написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи — Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Тутьяна В.А. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»: Гусевой Г.В., Трусову Н.В., Авреньева Л.И. и Балакиной А.С. за помощь в проведении исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(9):553–565. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity.* 2017;47(3):406–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
- Makowski L, Chaib M, Rathmell JC. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunity Rev.* 2020;295(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12858>
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):375–391. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549–1564. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
- Dunbar CL, Aukema HM, Calder PC, et al. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2023;48(7):484–497. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2022-0276>
- Li Y, Wang F, Imani S, et al. Natural Killer Cells: Friend or Foe in Metabolic Diseases? *Front Immunol.* 2021;12: 614429. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614429>
- Shi J, Fan J, Su Q, et al. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Zheng J, Zheng S, Feng Q, et al. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep.* 2017;37(3):BSR20170286. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20170286>
- Li R, Lan Y, Chen C, et al. Anti-obesity effects of capsaicin and the underlying mechanisms: a review. *Food & Function.* 2020;11(9):7356–7370. doi: <https://doi.org/10.1039/D0FO01467B>
- O'Neill J, Brock C, Olesen AE, et al. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev.* 2012;64:939–971. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.112.006163>
- Periferakis AT, Periferakis A, Periferakis K, et al. Antimicrobial Properties of Capsaicin: Available Data and Future Research Perspectives. *Nutrients.* 2023;15(19):4097. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15194097>
- Lu M, Chen C; Lan Y. et al. Capsaicin—the major bioactive ingredient of chili peppers: Bio-efficacy and delivery systems. *Food Funct.* 2020;11:2848–2860. doi: <https://doi.org/10.1039/d0fo00351d>
- Thornton T, Mills D, Bliss E. Capsaicin: A Potential Treatment to Improve Cerebrovascular Function and Cognition in Obesity and Ageing. *Nutrients.* 2023;15(6):1537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061537>
- Xiang Y, Xu X, Zhang T, et al. Beneficial effects of dietary capsaicin in gastrointestinal health and disease. *Exp Cell Res.* 2022;417(2):113227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113227>
- Rosca AE, Ilesanu MI, Zahiu CDM, et al. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease. *Molecules.* 2020; 25(23):5681. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25235681>
- Gong T, Zhou Y, Zhang L, et al. Capsaicin combined with dietary fiber prevents high-fat diet associated aberrant lipid metabolism by improving the structure of intestinal flora. *Food Sci Nutr.* 2022;11(1):114–125. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3043>
- Shanmugham V. and Subban R. Comparison of the Anti-Obesity Effect of Enriched Capsanthin and Capsaicin from *Capsicum annum* L. Fruit in Obesity-Induced C57BL/6J Mouse Model. *Food Technol Biotechnol.* 2022;60(2):202–212. doi: <https://doi.org/10.17113/ftb.60.02.22.7376>
- Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К. и др. Влияние карнозина и α -липоевой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар. // *Вопросы питания.* — 2020. — Т. 89. — № 5 — С. 6–16. [Trushina EN, Riger NA, Mustafina OK et al. Effect of carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in induced fatty liver disease in Wistar rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020;89(5):6–16. (In Russ.)] doi: <https://www.doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10061>
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Хабриева Р.У. 2-е издание, перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Ed by Khabriev R.U. 2nd edition, revision and supplement. Moscow: JSC «Izdatelstvo «Medicine»; 2005. (In Russ.)]

21. Bley K, Boorman G, Mohammad B, et al. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol.* 2012;40(6):847-873. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623312444471>
22. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr.* 2003; 90(3):651-659. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn2003938>.
23. Szallasi A. Capsaicin for Weight Control: «Exercise in a Pill» (or Just Another Fad)? *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(7):851. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15070851>
24. Cable J, Rathmell JC, Pearce EL, et al. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer—a Keystone Symposia report. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2023;1523(1):38–50. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14976>
25. Ярец Ю.И. *Интерпретация результатов иммунограммы.* — Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; 2020. [Yarets Yu I. *Interpretation of immunogram results.* Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 2020. (In Russ.)] https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf
26. Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3-17. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
27. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):236. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
28. Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation Is Necessary for Long-Term but Not Short-Term High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes.* 2011;60(10):2474–2483. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0194>
29. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
30. Shi J, Fan J, Su Q and Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front. Endocrinol.* 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
31. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К. и др. Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α-липовой кислоты. // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — № 3. — С. 6–19. [Rieger NA, Trushina EN, Mustafina OK, et al. Pathogenetic mechanisms of the development of hematological disorders in induced fatty liver dystrophy in Wistar rats and assessment of the regulatory effect of carnosine and α-lipoic acid. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021;90(3):6–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-6-19>
32. Reinhold D, Ansoorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res.* 1996;28(6):267–270. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979789>
33. Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;5(1):e000379
34. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
35. Manolios N, Papaemmanouil J, Adams DJ. The role of ion channels in T cell function and disease. *Front Immunol.* 2023;14:1238171. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238171>. eCollection 2023
36. Chen J, Li L, Li Y, et al. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca²⁺ influx. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0183-6>
37. Sun F, Xiong S and Zhu Z. Dietary capsaicin protects cardiometabolic organs from dysfunction. *Nutrients.* 2016; 8(5):174. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8050174>
38. Wang P, Yan Z, Zhong J, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes.* 2012;61(8):2155–2165. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1503>
39. Kang JH, Kim CS, Han IS, et al. Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages. *FEBS Lett.* 2007;581(23):4389–4396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.082>
40. Khalil M, Alliger K, Weidinger C, Yerinde C, Wirtz S, Becker C, Engel MA. Functional Role of Transient Receptor Potential Channels in Immune Cells and Epithelia. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:174. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Трушина Элеонора Николаевна, к.м.н. [Eleonora N. Trushina, PhD]; адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [109240, Moscow, Ustinsky proezd, 2/14]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-3629>; eLibrary SPIN: 9908-6436; e-mail: trushina@ion.ru

Ригер Николай Александрович, д.м.н., профессор [Nikolay A. Riger MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-2485>; eLibrary SPIN: 7906-2070; e-mail: rieger_63@mail.ru

Мустафина Оксана Константиновна, к.м.н. [Oxana K. Mustafina PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7231-9377>; eLibrary SPIN: 6201-5422; e-mail: mustafina@ion.ru

Тимонин Андрей Николаевич, к.б.н. [Andrey N. Timonin PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6087-6918>; eLibrary SPIN: 4405-8120; e-mail: andrey8407@mail.ru

Аксенов Илья Владимирович, к.м.н. [Ilya V. Aksenov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9347>; eLibrary SPIN: 7089-5525; e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru

Тутельян Виктор Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор [Victor A. Tutelyan, MD, PhD, D.Sc., Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>; eLibrary SPIN: 5789-3980; e-mail: tutelian@ion.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Тутельян В.А. Иммуномодулирующее влияние капсаициноидов при метавоспалении у крыс линии Wistar с алиментарным ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 350-358. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13140>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trushina EN, Riger NA, Mustafina OK, Timonin AN, Aksenov IV, Tutelyan VA. Immunomodulatory effect of capsaicinoids on metainflammation in Wistar rats with nutritional obesity. *Obesity and metabolism.* 2025;22(4):350-358. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13140>