

Бифидобактерии как пероральная система доставки оксинтомодулина при лечении ожирения: подавляющее воздействие на прием пищи и массу тела у мышей с ожирением

Bifidobacterium as an oral delivery carrier of oxyntomodulin for obesity therapy: inhibitory effects on food intake and body weight in overweight mice

Long R.T., Zeng W.S., Chen L.Y., Guo J., Lin Y.Z., Huang Q.S., Luo S.Q.

Int J Obes 2010; 34(4): 712–9

Оксинтомодулин (ОХМ) представляет собой 37-аминокислотный пептид, продуцируемый в L-клетках кишечника и центральной нервной системе. Он образуется при посттрансляционном процессинге глюкагона и других пептидов его группы, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), GLP-2 и глицентин. ОХМ подавляет секрецию соляной кислоты в желудке и пищеварительных ферментов в поджелудочной железе, а также рассматривается как эффективный регулятор аппетита и массы тела, секретлируемый в ответ на потребление пищи пропорционально ее калорийности. Исследования показали, что как интрацеребровентрикулярное, так и интраперитонеальное введение ОХМ ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела у экспериментальных животных. Более того, внутривенные инфузии или подкожные инъекции ОХМ людям с избыточной массой тела или ожирением способствуют подавлению аппетита, повышению энергозатрат и снижению массы тела. Однако парентеральный способ введения остается до сих пор основным при лечении пептидами и отличается целым рядом побочных эффектов и неудобств. В связи с этим необходима разработка систем доставки, предоставляющих возможность перорального назначения этих препаратов. Одним из вариантов решения данной проблемы является использование генно-инженерных бифидобактерий.

В настоящем исследовании был создан вектор гена, экспрессирующего ОХМ (pBBADs-OXM), который был введен в бактерию вида *Bifidobacterium longum*. Затем трансформированная *B. longum* перорально назначалась мышам с ожирением (линии BALB/c) ежедневно в течение 4 недель. В качестве отрицательного контроля ис-

пользовались *B. longum*, трансформированные геном зеленого флуоресцентного пептида, в качестве положительного контроля — орлистат и в качестве нейтрального контроля — физиологический раствор. Согласно результатам исследования, в группе мышей с ожирением, где назначались ОХМ-трансформированные *B. longum*, отмечалось значимое снижение потребления пищи, массы тела и концентрации триглицеридов в крови, сравнимое с группой орлистата. Лечение ОХМ-трансформированными *B. longum* сопровождалось значимым повышением концентрации ОХМ в кишечном содержимом, а также снижением уровня грелина в плазме крови. Все эти изменения значимо отличались от групп негативного и нейтрального контроля.

Предполагаемым механизмом действия рекомбинантного ОХМ при пероральном назначении является его непосредственное воздействие на эпителий желудочно-кишечного тракта. ОХМ может связываться с рецепторами глюкагона, GLP-1 (GLP-1R), а также некими неизвестными рецепторами желудочно-кишечного тракта, вызывая подавление аппетита, снижение потребления пищи и уменьшение массы тела. Известно, что инкретины способны подавлять секрецию грелина (являющегося сигнальной молекулой голода) в результате стимуляции блуждающего нерва. Подобным же действием обладает и рекомбинантный ОХМ, что подтверждается результатами настоящей работы, а также данными предшествующих исследований с внутривенным введением ОХМ.

Таким образом, показано, что генно-модифицированные *B. longum* могут служить эффективными системами доставки для перорального назначения ОХМ и других гастроинтестинальных пептидов.

Жировая ткань как орган-мишень в лечении гормонально-зависимого рака молочной железы: новые терапевтические перспективы

Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives

Maccio A., Madeddu C., Mantovani G.

Obes Rev 2009; 10(6): 660–70

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным заболеванием среди женщин во всех развитых странах мира. Примерно 60% всех карцином молочной железы являются гормонально-зависимыми, в связи с чем специфические антагонисты или недостаток эстрогенов должны рассматриваться как наиболее рациональный терапевтический подход в рамках профилактики и лечения РМЖ.

Наиболее важным фактором риска РМЖ в постменопаузе является ожирение, что объясняется не-

сколькими гипотезами: более высоким уровнем эстрогенов, образующихся при периферической ароматизации из андрогенов, в крови женщин с ожирением; более высокими концентрациями инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые могут стимулировать рост и злокачественную трансформацию эпителиальных клеток молочной железы; наиболее современной теорией, предусматривающей важную роль адипоцитов в патогенезе РМЖ.

В настоящем обзоре рассматриваются современные вопросы взаимосвязи ожирения и РМЖ, а также роли