



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.010>
УДК 579.6:615.874.25:796.012.6



Пыж А.Э., Митюкова Т.А.✉, Басалай А.А., Костюченко Н.С.
Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Особенности микрофлоры кишечника при оздоровительных вариантах коррекции диет-индуцированного висцерального ожирения у крыс-самцов Вистар

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пыж А.Э. – сбор материала, обсуждение и интерпретация материала, написание текста; Митюкова Т.А. – дизайн исследования, обсуждение и интерпретация материала, написание текста; Басалай А.А. – сбор и обработка материала, обсуждение и интерпретация материала, редактирование; Костюченко Н.С. – сбор и обработка материала, редактирование.

Подана: 12.03.2024

Принята: 24.06.2024

Контакты: mityukovat@gmail.com

Резюме

Введение. Известно, что избыточное питание, включающее повышенное содержание жиров и легкоусвояемых углеводов, приводит к изменению состава кишечной микрофлоры.

Цель. Оценить содержание основных представителей микрофлоры толстого кишечника крыс-самцов Вистар при диет-индуцированном ожирении и его оздоровительной коррекции, включающей переход на сбалансированную диету и подключение умеренных физических нагрузок.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на крысах-самцах Вистар и включали группу контроля, которая получала стандартную диету (СтД), и экспериментальную группу, получавшую высококалорийную диету (ВКД) в течение 16 недель. Коррекция ожирения проводилась путем перевода животных на стандартную диету («ВКД/СтД», 8/8 недель), подключения бега на тредмиле («ВКД + бег», 8/8 недель), а также сочетанного влияния нормализации диеты и умеренных физических нагрузок («ВКД/СтД + бег», 8/8 недель).

Результаты. Эксперименты показали, что применение ВКД приводит к висцеральному ожирению и повышению количества *Escherichia coli* (на 49,1%), *Enterococcus* spp. (на 18,9%), а также *Candida albicans* (на 48,5%) в микрофлоре толстого кишечника крыс по сравнению с животными, получающими СтД (контроль). Нормализация микрофлоры толстого кишечника крыс достигалась при подключении умеренных физических нагрузок в группе «ВКД + бег», а также при сочетанной коррекции ожирения в группе «ВКД/СтД + бег».

Заключение. Нарушенный баланс микрофлоры толстого кишечника крыс, развивающийся при диет-индуцированном висцеральном ожирении, может быть нормализован при подключении умеренных физических нагрузок, как на фоне высококалорийной диеты, так и при переходе к сбалансированному питанию крыс.

Ключевые слова: крысы Вистар, высококалорийная диета, микробиота толстого кишечника, коррекция ожирения и баланса микрофлоры, физические нагрузки

Pyzh A., Mityukova T.✉, Basalai A., Kastsiuchenka M.

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Features of Intestinal Microflora in Health-Improving Variants of Diet-Induced Visceral Obesity Correction in Male Wistar Rats

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pyzh A. – material collecting, discussing and interpreting, text writing; Mityukova T. – study design, material discussing and interpreting, text writing; Basalai A. – material collecting and processing, material discussing and interpreting, editing; Kastsiuchenka M. – material collecting and processing, editing.

Submitted: 12.03.2024

Accepted: 24.06.2024

Contacts: mityukovat@gmail.com

Abstract

Introduction. It is known that excessive nutrition containing an increased content of fats and easily digestible carbohydrates leads to alterations in intestinal microflora composition.

Purpose. To evaluate the content of main representatives of the large intestine microflora in male Wistar rats with diet-induced obesity and its health-improving correction, including switching to a balanced diet and adding moderate physical activity.

Materials and methods. The experiments were conducted on male Wistar rats, and included a control group that received a standard diet (StD) and an experimental group that received a high-calorie diet (HCD) for 16 weeks. The correction of obesity was carried out by switching animals to a standard diet ("HCD/StD", 8/8 weeks), assigning treadmill running ("HCD + running", 8/8 weeks), and applying combined effects of diet normalization and moderate physical activity ("HCD/StD + running", 8/8 weeks).

Results. The experiments showed that the use of HCD lead to visceral obesity and an increase in the number of *Escherichia coli* (by 49.1%), *Enterococcus* spp. (by 18.9%), and *Candida albicans* (by 48.5%) in the large intestine microflora of rats compared to animals receiving StD (control). Normalizing rats' large intestine microflora was achieved with moderate physical activity in the "VKD + running" group, as well as with combined correction of obesity in the "VKD/StD + running" group.

Conclusion. A disturbed balance of large intestine microflora in rats due to diet-induced visceral obesity can be normalized by adding moderate physical activity, both against the background of a high-calorie diet and when switching to a balanced diet.

Keywords: Wistar rats, high-calorie diet, colon microbiota, correction of obesity and microflora balance, physical activity



■ ВВЕДЕНИЕ

Общезвестно, что ожирение является глобальной проблемой XXI века, поскольку высококалорийные продукты стали общедоступными, а физическая активность в современном обществе минимизирована и сводится, как правило, исключительно к спортивным занятиям для ограниченного круга людей. Закономерности развития ожирения и метаболического синдрома связаны не только с преобладанием потребления энергии над ее расходом, но также и с состоянием кишечной микрофлоры [1]. Микрофлора кишечника включает более 50 родов и более 500 видов микроорганизмов, и ее численность достигает примерно 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл [1].

Показано, что избыточное питание, включающее повышенное содержание жиров и легкоусвояемых углеводов, приводит к изменению состава кишечной микрофлоры: увеличивается доля бактерий класса Firmicutes и снижается доля Bacteroidetes. Анализ бактериального генома продемонстрировал подобные результаты у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [2]. В литературе дискутируется вопрос о том, что бактерии Firmicutes вызывают накопление жира в организме, увеличивая поступление энергии из пищи. Однако на практике наибольшую значимость имеет вопрос о возможности нормализовать патологически измененную микрофлору путем изменения диеты и образа жизни. Для коррекции последствий ожирения рекомендованы оздоровительные программы ПРООН, ВОЗ, ЮНИСЕФ и ЮНФПА, включающие ограничение калорийности питания и умеренные физические нагрузки [3]. В настоящее время эффективность этих программ в плане нормализации микрофлоры кишечника не установлена, что требует дополнительных исследований на экспериментальных животных.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить содержание основных представителей микрофлоры толстого кишечника крыс-самцов Вистар при диет-индуцированном ожирении и его оздоровительной коррекции, включающей переход на сбалансированную диету и подключение умеренных физических нагрузок.

Таблица 1

Основные типы микроорганизмов в составе микрофлоры кишечника человека [2]

Table 1

Main types of microorganisms in the human intestinal microflora [2]

| Тип | Окраска по Граму | Род или вид микроорганизмов |
|-----------------|------------------|---|
| Bacteroidetes | Грам (–) | Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas |
| Firmicutes | Грам (+) | Lactobacillus, Ruminococcus, Mycoplasma, Enterococcus, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium cocleatum, Roseburia, Oscillibacter spp., Intestinibacter spp., Blautia, Ruminococcus |
| Proteobacteria | Грам (–) | Escherichia coli, Escherichia spp., Proteus, Pseudomonas |
| Actinobacteria | Грам (+) | Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii |
| Verrucomicrobia | Грам (–) | Akkermansia muciniphila |

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на половозрелых крысах-самцах Вистар (n=80) с соблюдением правил биоэтики, соответствующих положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях (ETS N 123), и согласованы с комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 22 января 2021 г.). Животные вводились в эксперимент в возрасте 2 месяцев с массой тела 180–200 г. Крысы содержались в стандартных условиях вивария по 6–7 голов в клетке. На первом этапе были сформированы две основные группы животных, которые получали различные рационы питания в течение 8 недель: контрольная группа – стандартный рацион вивария («СтД»), опытная группа – высококалорийную диету («ВКД»). На втором этапе (следующие 8 недель) контрольная группа была разделена на две подгруппы: «СтД» (контроль) и «СтД + бег». Крысы второй подгруппы были адаптированы к бегу на тредмиле и приступили к регулярным «тренировкам». Группа «ВКД» была разделена на две части – первая осталась на ВКД («ВКД»), а вторая перешла на стандартную диету («ВКД/СтД»). Каждая часть была разделена еще на 2 подгруппы таким образом, чтобы половина крыс получала физическую нагрузку («ВКД + бег», «ВКД/СтД + бег») (см. рисунок).

Высококалорийная диета состояла из дополнительного включения жиров животного происхождения (свиное сало) в стандартный рацион из расчета 45% от суточной калорийности корма и замещения воды на 10% раствор фруктозы ad libitum [4]. Калорийность стандартной диеты вивария составляла в среднем 150 ккал на 1 животное в сутки, а ВКД – 230 ккал. Умеренные физические нагрузки проводили в виде принудительного бега на тредмиле со скоростью 15 м/мин в течение 20 мин., 5 дней в неделю в утреннее время натошак в течение 8 недель [5]. Массу тела животных оценивали на весах SATURN (Китай). Содержимое толстого кишечника отбирали прижизненно, массируя брюшко животного.

Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации под тиопенталовым наркозом, отбирали и взвешивали висцеральную жировую ткань (паранефральные и эпидидимальные жировые отложения).

Микробиологические методы выполняли в соответствии с общепринятыми инструкциями [6–8]. В работе использовали следующие микробиологические среды:

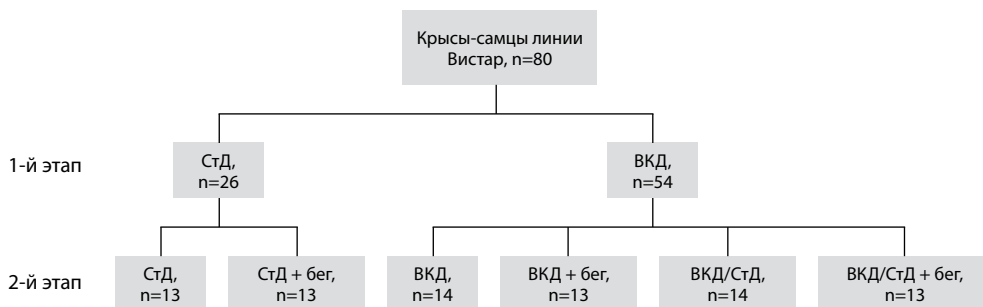


Схема проведения эксперимента на крысах-самцах Вистар
Male Wistar rats experiment scheme



бифидум-среда, энтерококкагар, питательная среда № 2 ГРМ (Сабура), агар Эндо-ГРМ, лактобакагар. После забора биоматериал массой 0,1 г суспендировали на стерильном 0,85% растворе хлорида натрия в соотношении 1:10. Далее готовили последовательные десятикратные разведения до 10^{-8} , из которых проводился посев на дифференциально-диагностические среды.

По истечении сроков инкубации проводился количественный подсчет числа выросших колониеобразующих единиц (КОЕ) с характеристикой морфологических (микроскопия) и биохимических свойств. Полученный результат переводился в десятичный логарифм числа и был выражен в \log КОЕ/г биоматериала.

Антагонистическую активность популяций бифидобактерий учитывали по кислотообразующей способности, измерению pH среды при росте I генерации. Интенсивность кислотообразования бифидобактерий коррелирует со степенью антагонистической активности. Критерии-пределы pH: менее 4,5 – антагонистически активные бифидобактерии; 4,6–5,1 – слабый антагонизм, более 5,1 – отсутствие антагонистической активности [8].

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической либо непараметрической статистики в зависимости от характера распределения величины и выражали либо в виде средней величины и ошибки средней ($X \pm Sx$), либо в виде медианы и процентилей (Me [25; 75]). Нормальность распределения показателей проверяли тестом Шапиро – Уилка. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA с последующим post-hoc анализом по критерию Тьюки, если распределение носило нормальный характер, либо по H-критерию Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями – при ненормальном распределении. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Использовали программу Statistica 12.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У крыс, получавших ВКД, отмечалась тенденция к нарастанию массы тела по сравнению с контролем, однако она не достигала статистической значимости. При этом было отмечено резкое 3-кратное увеличение массы висцерального жира по сравнению с группой «СтД» и «ВКД/СтД» ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). При умеренной физической нагрузке масса тела крыс не претерпевала существенных изменений. У крыс групп «СтД + бег» и «ВКД/СтД + бег» на фоне дозированного бега была зарегистрирована неизменная масса висцеральной жировой ткани по отношению к контролю. У крыс группы «ВКД + бег» масса висцеральной жировой ткани оставалась на высоком уровне даже при физической нагрузке и почти в 4 раза превышала такую у крыс из групп «СтД + бег» и «ВКД/СтД + бег» ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, 16-недельная высококалорийная диета приводила к висцеральному ожирению у крыс-самцов Вистар. Масса висцеральной жировой ткани у животных, содержащихся на ВКД, сохранялась на повышенном уровне при физических нагрузках в виде дозированного бега на тредмиле и снижалась только при переходе на сбалансированную диету («ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег») (табл. 2).

Как видно из табл. 3, у крыс контрольной группы («СтД») в содержимом толстого кишечника обнаружены бифидо- и лактобактерии в титрах 9,57 [8,66; 9,66] \log КОЕ/г и 8,57 [7,52; 8,66] \log КОЕ/г соответственно. Бифидобактерии имели высокий уровень антагонистической активности (pH $3,86 \pm 0,07$ ед.). Энтеробактерии были представлены

монокультурой *Escherichia coli* нормальной ферментации в титре 4,22 [3,96; 4,70] log КОЕ/г. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* определялись в титре 3,98 [3,96; 4,00] log КОЕ/г, кишечные стрептококки (*Enterococcus* spp.) – 5,34 [5,27; 5,81] log КОЕ/г. Все отмеченные микробиологические показатели соответствовали норме для данного вида организма (крысы) [9].

Таблица 2
Показатели массы тела и висцеральной жировой ткани крыс-самцов по окончании эксперимента
Table 2
Indicators of body weight and visceral adipose tissue of male rats at the end of the experiment

| Группы | Показатели | |
|--|--------------------|-------------------------------------|
| | Масса тела крыс, г | Масса висцеральной жировой ткани, г |
| Группы без физических нагрузок | | |
| СтД (контроль) | 433,46±13,42 | 7,99±0,73 |
| ВКД | 471,14±25,15 | 22,99±3,20*.* |
| ВКД/СтД | 418,64±14,00 | 7,06±0,99*.* |
| Группы с физическими нагрузками | | |
| СтД + бег | 434,38±14,71 | 6,68±0,77 |
| ВКД + бег | 446,69±28,21 | 24,27±2,75*.* |
| ВКД/СтД + бег | 409,46±10,44 | 6,64±0,74*.* |

Примечания: данные представлены в виде $X \pm Sx$; статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «СтД (контроль)», * – от группы «ВКД», * – от группы «СтД + бег», * – от группы «ВКД + бег».

Таблица 3
Микробиологические показатели у крыс-самцов Вистар
Table 3
Microbiological parameters in male Wistar rats

| | Показатели микрофлоры содержимого толстого кишечника, log КОЕ/г | | | | |
|--|---|-------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
| | <i>Escherichia coli</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>) | <i>Lactobacillus</i> spp. | <i>Bifidobacterium</i> spp. |
| Средний популяционный уровень у взрослых крыс, log КОЕ/г [9] | 4–5 | <7 | 5–6 | 8–9 | 8–9 |
| Группы без физических нагрузок | | | | | |
| СтД (контроль) | 4,22 [3,96; 4,70] | 3,98 [3,96; 4,00] | 5,34 [5,27; 5,81] | 8,57 [7,52; 8,66] | 9,57 [8,66; 9,66] |
| ВКД | 6,29 [6,04; 6,57]* | 5,91 [5,66; 6,29]* | 6,35 [6,03; 6,64]* | 7,59 [6,57; 7,77] | 9,60 [9,54; 9,68] |
| ВКД/СтД | 5,32 [4,46; 5,55]* | 4,54 [0,00; 5,12] | 7,47 [7,44; 7,60]*.* | 7,58 [7,48; 7,72] | 5,52 [5,46; 5,60]*.* |
| Группы с физическими нагрузками | | | | | |
| СтД + бег | 5,73 [5,25; 6,17] | 5,13 [4,76; 5,47] | 5,99 [5,88; 6,06] | 7,64 [7,50; 7,72] | 9,60 [9,50; 9,70] |
| ВКД + бег | 5,42 [5,16; 5,85] | 4,87 [0,00; 4,93] | 6,09 [6,02; 6,12] | 6,64 [6,59; 6,77] | 8,64 [7,77; 8,77] |
| ВКД/СтД + бег | 5,56 [5,42; 5,90] | 4,58 [0,00; 5,45] | 5,65 [5,60; 5,91] | 7,57 [7,54; 7,66] | 8,55 [7,60; 8,66] |

Примечания: данные представлены в виде Me [25; 75]; статистически значимые различия при $p < 0,05$: * – от группы «СтД (контроль)», * – от группы «ВКД», * – от группы «СтД + бег», * – между группами «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег».



Как видно из данных табл. 3, у крыс-самцов, подвергавшихся умеренным физическим нагрузкам («СтД + бег»), не было выявлено значимых отклонений микробиологических показателей от группы контроля и от нормативных значений [9].

Применение высококалорийной диеты вызвало достоверно значимое нарастание титров *Escherichia coli* на 49,1% ($p < 0,001$), *Candida albicans* на 48,5% ($p = 0,004$) и *Enterococcus spp.* на 18,9% ($p = 0,029$) в содержимом прямой кишки крыс по отношению к контролю. Умеренные физические нагрузки на фоне высококалорийного питания способствовали развитию благоприятных тенденций – возврату показателей микрофлоры в пределы нормативных значений [9].

Переход от высококалорийной к сбалансированной диете («ВКД/СтД») вызвал статистически значимое снижение титров *Escherichia coli* по сравнению с группой «ВКД» на 15,4% ($p = 0,039$) и приближение их значений к нормативным пределам. Титры *Candida albicans* вернулись к уровню контроля. Однако значения *Enterococcus spp.* были выше контроля на 39,9% ($p = 0,001$) и выходили за пределы нормы [9]. Наряду с этим в данной группе были зарегистрированы сниженные титры *Bifidobacterium spp.*, как по сравнению с контролем – на 42,3% ($p = 0,018$), так и по сравнению с группой «ВКД» – на 42,5% ($p = 0,001$). Таким образом, смена диеты вызвала разнонаправленные колебания показателей и не привела к полной нормализации микрофлоры кишечника.

Сочетанная коррекция висцерального ожирения у крыс путем перехода от высококалорийной к сбалансированной диете в комплексе с умеренными физическими нагрузками («ВКД/СтД + бег») привела к благоприятным результатам – нормализации отклонений в составе микрофлоры, вызванных высококалорийным питанием.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, у людей при ожирении увеличивается доля бактерий Firmicutes [2]. Как свидетельствуют наши данные, высококалорийный рацион питания у крыс-самцов приводит к избыточному росту энтерококков (тип Firmicutes), эшерихий и дрожжеподобных грибов, что создает предпосылки к микробиологическим нарушениям в кишечнике. Чрезмерное накопление кишечной палочки отрицательно сказывается на структуре микробиоценоза кишечника и является признаком дисбиоза [10]. Энтерококки являются частью нормальной кишечной флоры, однако при чрезмерном размножении они могут вызывать внутрибрюшные инфекции и инфекции органов таза. Показано, что у людей с избыточной массой тела в кишечнике нарушается композиционный состав микробиоты с повышением численности *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae* [11], что частично согласуется и с нашими данными. Выявленное нами значимое нарастание титров *Candida albicans* при висцеральном диет-индуцированном ожирении у крыс также является проявлением развивающегося дисбактериоза. Известно, что взаимодействие патогенной микрофлоры кишечника с иммунной системой влияет на развитие процессов воспаления и вносит вклад в метаболические нарушения, связанные с ожирением [2]. Полученные нами результаты указывают на стойкий характер дисбактериоза, вызванного избыточным питанием, поскольку негативные изменения микрофлоры не полностью возвращаются к норме при переходе от высококалорийного 8-недельного питания к сбалансированной диете в последующие 8 недель у крыс-самцов Вистар.

Связь между физической активностью и микрофлорой кишечника к настоящему времени мало изучена. Y.M. Chen et al. обнаружили, что физическая активность мышцей дозозависимо увеличивалась благодаря поступлению в организм пробиотика *Lactobacillus plantarum* [12]. Известно, что недостаточная двигательная активность отрицательно влияет на структуру и функционирование всех систем организма человека, наблюдается снижение общих защитных свойств организма, увеличивается риск возникновения заболеваний [13]. Эти факты явились причиной для изучения влияния физической нагрузки на микрофлору кишечника при различных рационах питания. Показано, что введение в рацион лактобактерий (*Firmicutes*) и бифидобактерий (*Actinobacteria*), которые являются компонентами пробиотических йогуртов и коммерческих пищевых добавок, на фоне физической нагрузки способствовало увеличению мышечной массы и размера мышечных волокон у экспериментальных животных [14]. В экспериментах на мышях с истощенной микробиотой кишечника (после антибактериальной терапии 10–21 сут.) было выявлено снижение выносливости при беге, после коррекции микробиома выносливость была восстановлена [14]. Полученные нами результаты на крысах-самцах Вистар свидетельствуют о существенном дисбалансе микробиоты при высококалорийном питании, что, по-видимому, тоже требует введения в рацион пре- и пробиотиков, поскольку переход к сбалансированной диете недостаточен для полной нормализации микрофлоры кишечника. Интересно, что умеренные физические нагрузки оказали наиболее выраженный, радикальный эффект в аспекте нормализации микрофлоры кишечника как при избыточном питании, так и при переходе к сбалансированной диете. Это наблюдение представляет практический интерес и требует дальнейших исследований.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование высококалорийной диеты, включающей дополнительное количество жиров животного происхождения и легкоусвояемых углеводов, сопровождалось развитием висцерального ожирения и изменением количественных пропорций микроорганизмов кишечника у крыс-самцов Вистар. У животных с диет-индуцированным висцеральным ожирением в микрофлоре кишечника выявлено повышенное количество *Escherichia coli* (на 49,1%), *Enterococcus* spp. (на 18,9%) и *Candida albicans* (на 48,5%) по сравнению с уровнем контроля.

Благоприятное влияние физической нагрузки на крыс, получавших высококалорийную диету, проявлялось в снижении накопления *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp. и *Candida albicans*, индуцированного высококалорийной диетой.

Переход на сбалансированную диету у крыс-самцов Вистар сопровождался нормализацией массы висцерального жира, титров *Candida albicans* и снижением накопления *Escherichia coli*. При этом показатели *Enterococcus* spp. оставались на повышенном, а показатели *Bifidobacterium* spp. – на сниженном уровне по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы.

Влияние комплексной коррекции висцерального ожирения (ВКД/СтД + бег) проявилось в виде нормализации массы висцерального жира и наиболее полной компенсации дисбактериоза, вызванного высококалорийным питанием крыс-самцов Вистар.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. New views on the state of the intestinal microbiota in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2019;22(3):253–262. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM10194>. (in Russian)
2. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Intestinal microbiota and obesity. Pathogenetic relationships and ways of normalizing the intestinal microflora. *Therapeutic archive*. 2016;88(9):135–142. Available at: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889135-142>. (in Russian)
3. *Instructions on the procedure for organizing the provision of medical care in the treatment and management of overweight and obesity (for general practitioners/local therapists, nurses and assistant primary care physicians in pilot regions of BELMED)*. Available at: https://rnpomt.by/files/00106/obj/110/69153/doc/3_Instruction_Overweight%20and%20obesity.pdf (accessed 1 February 2024). (in Russian)
4. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica*. 2015;47(2): 14–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
5. Wang R., Tian H., Guo D. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *Journal of sport and health science*. 2020;9(3):211–227. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
6. Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. *Microflora of humans and animals and its functions*. Moscow: Grant. 1998; 288 p. (in Russian)
7. Shaban Zh.G., Slizen' V.V., Kanashkova T.A. *Research methods in microbiology*. Minsk: BSMU. 2010; 158 p. (in Russian)
8. *Microbiological and molecular genetic assessment of the impact of nanomaterials on representatives of microbiocenosis*. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2010; 59 p. (in Russian)
9. Kostenko T.S., Rodionova V.B., Skorodumov D.I. *Workshop on veterinary microbiology and immunology*. Moscow: Kolos. 2001; 344 p. (in Russian)
10. Danilevskaya N.V., Subbotin V.V. Medicinal dysbacteriosis: causes and consequences. *Veterinarian journal*. 2003;1:34–40. (in Russian)
11. Santacruz A., Collado M.C., Garcia-Valdes L. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(1):83–92. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>
12. Chen Y.M., Wei L., Chiu Y.S. Lactobacillus plantarum TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice. *Nutrients*. 2016;8(4):205–220. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu8040205>
13. Hill J.O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):750–761. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0032>
14. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Ignatova P.D. Axis "microbiota-muscle". *Experimental & clinical gastroenterology*. 2022;207(11):60–69. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69. (in Russian)