



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Role of gut-liver axis in circadian exercise and dietary interventions to improve metabolic health

Kovynev, A.S.

Citation

Kovynev, A. S. (2025, November 6). *Role of gut-liver axis in circadian exercise and dietary interventions to improve metabolic health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4282356>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4282356>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Краткое содержание:

Распространённость ожирения и связанных с ним заболеваний, например диабета второго типа, атеросклероза и заболевания жирной печени, только увеличивалась на протяжении последних десятилетий. К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют лекарства, которые можно было бы использовать для потери веса. Поэтому потеря веса через изменение образа жизни, через диеты или занятие спортом, остается первой рекомендацией врачей. Тем не менее, не смотря на большое количество “советов” в интернете, в научной литературе отсутствуют внятные рекомендации по тому, как оптимизировать спорт и диеты для эффективной борьбы с лишним весом. Поэтому целью этого диплома было исследовать лучшие способы оптимизации и понять, благодаря каким механизмам мы можем улучшить потерю веса.

В **первой главе** мы описали механизмы развития ожирения и заболевания жирной печени (которое было главным фокусом данного диплома), а также рассмотрели главные проблемы с изменениями в образе жизни. Последние исследования показывают, что данные изменения должны быть устойчивыми на протяжении долгого времени, а не кратковременной интервенцией, а также максимизировать свою пользу, потому что занятие спортом даже 3 дня в неделю – уже большое испытание для людей с ожирением. Один из главных способов добиться этого – через изменение состава микрофлоры кишечника. Плохая микрофлора кишечника напрямую влияет на развитие ожирения, поэтому изменения образа жизни должны включать в себя механизмы, которые помогут вернуть состав микрофлоры в “здоровое” русло. Если этого не происходит, и микрофлора остается нездоровой, это очень сильно увеличивает шансы повторного набора веса. Одним из главных изменений является увеличение бактерий, которые могут производить коротко-цепочные жирные кислоты, молекулы, которые ассоциируются с улучшением метаболического здоровья. Другой способ максимизирования результатов – подстраиваться под циркадные ритмы нашего тела. Все наши органы следуют 24-часовому ритму, и работают по-разному утром и вечером. Поэтому подстройка времени приема пищи, или занятия спортом под период когда мышцы работают наиболее эффективно может помочь терять больше энергии и/или поменять микрофлору кишечника в лучшую сторону.

Ожирение и заболевание жирной печени также осложняются из-за активации иммунной системы и последующего воспаления организма. Поэтому **во второй главе** мы собрали исследования влияния времени занятия спортом на воспаление. Согласно этим исследованиям, занятие спортом вечером, но не утром, связано с большим выделением Интерлюкина 6 (IL-6). Данная молекула обладает и про-, и анти-воспалительными свойствами. Но IL-6 который выделяется мышцами после занятий спортом обладает только анти-воспалительными свойствами. Следовательно, занятие спортом вечером может быть более полезно для предотвращения воспалительных процессов. Тем не менее, мы также заметили что большинство этих исследований очень плохо контролировались. Например, в них использовались люди только одного пола, и они тренировались только один раз, или только одним способом. Поэтому нужно больше хорошо-контролируемых исследований на данную тему

Для того чтобы лучше исследовать влияние времени занятия спортом на воспаление, **в третьей главе** мы использовали генно-модифицированных мышей, который подвержены развитию заболевания жирной печени. Эти мыши содержались на диете с большим количеством жира, и мы тренировали их на беговой дорожке либо утром, либо вечером для этих мышей. Так как мыши были на диете короткое время, мы не нашли большой разницы в ожирении печени, так как его было в целом мало. Тем не менее, мы нашли большее воспаление печени у мышей, которые бегали утром, но не вечером. Следовательно, занятие спортом вечером может быть более полезно.

Для того, чтобы исследовать данную тему более глубоко, **в четвертой главе** мы повторили данный эксперимент, но на протяжении более долгого времени, чтобы добиться развития полноценного ожирения. Теперь мы увидели, что у мышей, которые бегали вечером, было гораздо меньше общей жировой массы и ожирения печени. В то же время мыши, которые бегали по утрам, не отличались по количеству жира от контрольной группы, которая не бегала. Так как микрофлора кишечника играет большую роль в ожирении, мы исследовали изменения микрофлоры в наших мышках. Мы нашли, что только занятие спортом вечером поменяло микрофлору, в пользу более здоровой и способной производить коротко-цепочные жирные кислоты. Чтобы понять, влияют ли данные изменения микрофлоры на ожирение напрямую, мы

провели новый эксперимент. В нем мы пересадили микрофлору мышей, которые бегали вечером, в мышей, которые не бегали. Данные мыши, получившие пересадку микрофлоры от бегающих мышей, также потеряли много жировой массы, в то время как мыши, получившие пересадку от не бегающих мышей, не показали никаких изменений. Следовательно, изменение микрофлоры кишечника из-за вечернего бега играют прямую роль в потере жира. Также, суммируя результаты второй, третьей и четвертой главы, мы можем сделать вывод, что в мышах занятие спортом вечером намного более эффективно, чем занятие спортом утром. Теперь такие исследования должны быть повторены в людях.

Другим важным аспектом занятий спортом является частота и интенсивность тренировки, так как переусердствование может привести к травмам и повреждению внутренней стенки кишечника. В **пятой главе** мы исследовали разницу между тренировкой средней интенсивности 5 раз в неделю, и очень интенсивной тренировкой 3 раза в неделю, и как они влияют на кишечник и его микрофлору, в обычных мышах. К нашему удивлению, тренировка средней интенсивности привела к большим повреждениям кишечника, по сравнению с интенсивной тренировкой. В то же время, в интенсивной группе было больше микробов, производящих бутират – короткоцепочную жирную кислоту, которая укрепляет стенку кишечника. Поэтому, возможное объяснение в том, что дополнительный отдых между тренировками позволяет большее восстановление, в то время как изменения микрофлоры обеспечивают дополнительную защиту через производство бутирата.

Так как и в **четвертой**, и в **пятой главе** позитивное влияние тренировок было связано увеличением микробов, производящих короткоцепочные жирные кислоты, в **шестой главе** мы исследовали совместное влияние вечерних тренировок и пищевых волокон, из которых эти кислоты ферментируются, на развитие заболевания жирной печени. Мы тренировали подверженных заболеванию жирной печени мышей на жирной диете на протяжении восьми недель, с или без добавления 10% инулина (пищевого волокна). Мы увидели, что и тренировка, и добавление инулина замедлили набор жира, в то время как их комбинация вообще привела к дополнительной потере жира, не смотря на жирную диету. Так же комбинация привела к снижению уровня сахара в крови. Тем не менее, добавление пищевых волокон не имело вообще

никакого влияния на количество жира в печени. Занятие спортом с и без волокон имело одинаковый эффект на потерю жира в печени, но только тренировки без добавления пищевых волокон также привели к снижению воспаления в печени. Добавление пищевых волокон привело к изменением микрофлоры кишечника, но, к нашему удивлению, тренировки, а не диета, определяли количество короткоцепочных жирных кислот, которые поглощал организм. Также комбинация тренировок и волокон привели к наибольшему поглощению ацетата, одной из таких кислот. Ацетат, поглощенный печенью в больших количествах, в добавок к позитивному влиянию на организм, также может быть интегрирован в процесс создания новых жировых молекул. Следовательно, увеличение производства и поглощения именно ацетата может объяснить почему, несмотря на супер-позитивное влияние комбинации тренировок и пищевых волокон на потерю жира во всем теле, мы не увидели потери жира в печени. Поэтому в следующих экспериментах нам надо использовать разные пищевые волокна, особенно те, что приводят к производству бутирата, а не только инулин.

Увеличение потребления пищевых волокон – не единственный способ потери веса через изменения диеты. В последнее время обрели популярность множество диет, направленных на сокращение потребления калорий – например интервальное голодание или 5:2 метод. Все эти способы эффективны для потери веса. Тем не менее, хотя сначала казалось, что эти диеты приносят дополнительную пользу через изменение метаболизма, последние исследования показали, что они действуют практически только за счет сокращения поглощаемых калорий. Поэтому недавно появился новый вид диет – имитирующие голодание диеты (fasting-mimicking diets), который сокращают потребление калорий до ~700 ккал/день, на 4-7 последовательных дней. Данные диеты и сокращают потребление калорий, и меняют клеточные метаболические процессы. Тем не менее, до этого никто не исследовал влияния таких диет на микрофлору кишечника. В седьмой главе мы на протяжении года исследовали влияние имитирующей голодание диеты на изменение микрофлоры в участниках с диабетом второго типа и ожирением. Диета так же содержала повышенное количество пищевых волокон. Один раунд такой диеты сильно поменял содержание микрофлоры кишечника, и повысил содержание бактерий, производящих короткоцепочные жирные кислоты. После года на этой диете, мы также увидели изменение содержания

микрофлоры и увеличение количества генов, отвечающих за производство бутирата. В то же время, уровень сахара в крови улучшился в 53% участниках на диете, и только в 8% участников из контрольной группы. Следовательно, имитирующие голодание диеты полезны и безопасны для участников и ведут к долгосрочному изменению микрофлоры кишечника.

Наконец, в **восьмой главе** мы обсудили результаты вышеописанных экспериментов в более широком контексте существующей научной литературы. Наши исследования показывают, что есть большой потенциал в оптимизации изменений образа жизни для более эффективной потери веса. Большинство этих оптимизаций действуют через изменение микрофлоры кишечника. Занятие спортом вечером и увеличение пищевых волокон в диете ведет к увеличению бактерий, производящих короткоцепочные жирные кислоты. Это, в свою очередь, ведет к большей потере жира во всем теле и в печени. Тем не менее, большинство наших исследований были в мышах, и должны быть повторены в людях, так как есть гораздо больше факторов, которые влияют на функционирование нашего тела. В людях изменение микрофлоры кишечника может помочь и с другой существующей проблемой – быстрым набор веса назад после его потери, так как здоровая микрофлора замедляет его набор. Поэтому наши результаты крайне важны в контексте появления новых препаратов для потери веса, как, например, Оземпик. Описанные нами изменения образа жизни могут быть использованы и вместе с Оземпиком, и после окончания его применения – чтобы изменить микрофлору кишечника и этим предотвратить набор веса назад.