ISSN 2074-9414 (Print)
ISSN 2313-1748 (Online)

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-4-2535
https://elibrary.ru/OAEYOJ

Оригинальная статья
https://fptt.ru

Оценка *in vivo* биологических эффектов нового кисломолочного продукта на основе кобыльего молока

Е. С. Симоненко[1], С. В. Симоненко[1,*], А. В. Бегунова[1], А. Н. Петров[2], Е. С. Семенова[1]

[1] *Научно-исследовательский институт детского питания, Истра, Россия*

[2] *Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности, Москва, Россия*

Поступила в редакцию: 29.02.2024
Принята после рецензирования: 15.04.2024
Принята к публикации: 07.05.2024

**С. В. Симоненко: nir@niidp.ru, https://orcid.org/0000-0002-6999-5048*
Е. С. Симоненко: https://orcid.org/0000-0002-2878-8069
А. В. Бегунова: https://orcid.org/0000-0002-5360-8955
А. Н. Петров: https://orcid.org/0000-0001-9879-482X
Е. С. Семенова: https://orcid.org/0000-0003-3848-7478

© Е. С. Симоненко, С. В. Симоненко, А. В. Бегунова, А. Н. Петров, Е. С. Семенова, 2024

Аннотация.
Возрастающий интерес потребителей к продуктам здорового питания способствует разработке новых продуктов с функциональными свойствами. Уникальные характеристики кобыльего молока обуславливают повышенный интерес к нему и продуктам на его основе. При разработке нового продукта мы объединили кобылье молоко, коровье молоко, молочнокислые и пробиотические микроорганизмы, чтобы получить ферментированный продукт с функциональными свойствами.
Объектами исследований являлись кисломолочные продукты на основе кобыльего, коровьего молока и их смеси. Доклинические исследования свойств разработанного продукта проводили на клинически здоровых мышах-самках C57BL/6J. Биохимические показатели плазмы крови определяли на автоматическом анализаторе BioChem FC-360. Гистологические препараты изучали на световом микроскопе AxioImaiger A1. Количественную оценку проводили с использованием программы ImageJ (США).
Наблюдения за животными не выявили отклонений в физиологическом состоянии. Употребление на фоне «западной» диеты кисломолочного продукта на основе кобыльего молока и смеси кобыльего и коровьего молока приводило к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности при увеличении содержания холестерина липопротеинов высокой плотности на 25,4–30,0 %. Отмечали выравнивание снижения метаболических показателей (креатинин и мочевина) и активности аланинаминотрансферазы у мышей группы 1 и 2, что указывает на их гепатопротекторный эффект. В плазме крови мышей групп 3, 2 и 1 снижение мочевины составило 29,0, 25,7 и 19,7 %. На фоне «западной» диеты кисломолочный продукт, на основе кобыльего, смеси кобыльего и коровьего молока вызывал статистически значимое снижение количества гранулоцитов, что свидетельствует о нивелировании воспаления за счет положительного действия на микробиом.
Полученные результаты исследований демонстрируют наличие у разработанного продукта биологических эффектов, обуславливающих функциональные свойства. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности включения кисломолочного продукта в комплексную диету для профилактики неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова. Кисломолочный продукт, кобылье молоко, коровье молоко, пробиотики, биологические эффекты

Финансирование. Работа выполнена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания по направлению FGMF-2022-0007 «Оценка пищевого статуса детей и подростков и разработка состава, рецептур и технологий специализированных продуктов детского и геродиетического питания с использованием региональной сырьевой базы» на базе Научно-исследовательского института детского питания – филиала ФИЦ «Питания и биотехнологии» и Экспериментальной клиники-лаборатории биологически активных веществ животного происхождения в ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН.

Для цитирования: Оценка *in vivo* биологических эффектов нового кисломолочного продукта на основе кобыльего молока / Е. С. Симоненко [и др.] // Техника и технология пищевых производств. 2024. Т. 54. № 4. С. 675–686. https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-4-2535

https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-4-2535
https://elibrary.ru/OAEYOJ

Original article
Available online at https://fptt.ru/en

New Functional Fermented Mare's Milk Product: Biological Assessment *in vivo*

Elena S. Simonenko[1], Sergey V. Simonenko[1,*], Anna V. Begunova[1], Andrey N. Petrov[2], Elena S. Semenova[1]

[1] *All-Russian Research Institute of Baby Nutrition, Istra, Russia*

[2] *All-Russian Scientific Research Institute of Dairy Industry, Moscow, Russia*

Received: 29.02.2024
Revised: 15.04.2024
Accepted: 07.05.2024

**Sergey V. Simonenko: nir@niidp.ru, https://orcid.org/0000-0002-6999-5048*
Elena S. Simonenko: https://orcid.org/0000-0002-2878-8069
Anna V. Begunova: https://orcid.org/0000-0002-5360-8955
Andrey N. Petrov: https://orcid.org/0000-0001-9879-482X
Elena S. Semenova: https://orcid.org/0000-0003-3848-7478

© E.S Simonenko, S.V Simonenko, A.V Begunova, A.N Petrov, E.S Semenova, 2024

Abstract.
The growing consumer interest in healthy foods increases the demand for new functional products. Mare's milk and its products possess some unique nutritional properties. This article introduces a new fermented functional food that combines mare's milk, cow's milk, lactic acid, and probiotic microorganisms.
The research featured fermented milk products based on mare's milk, cow's milk, and their mixes. The preclinical studies involved clinically healthy female mice (C57BL/6J). The biochemical analysis of blood plasma was performed on a BioChem FC-360 automatic analyzer while the histological preparations relied on an AxioImaiger A1 light microscope. The quantitative assessment employed the ImageJ software (USA).
The mice obtained the so-called Western diet and the experimental product. Their low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreased by 254-30.0% while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) went up. The mice that were given the experimental product demonstrated lower creatinine, urea, and alanine aminotransferase activity in the blood plasma, which indicated a certain hepatoprotective effect. The experimental product caused a statistically significant decrease in granulocytes, i.e., the microbiome had an anti-inflammatory effect on the gut microbiota, which, in its turn, affected the cytokine expression.
The new product demonstrated strong biological activity, which rendered it functional properties. Further research will determine the effect of fermented milk products as part of a comprehensive diet on non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords. Fermented milk product, mare's milk, cow's milk, probiotics, biological effects

Funding. The work was carried out using subsidies for the implementation of the state task in the direction FGMF-2022-0007 "Assessment of the nutritional status of children and adolescents and development of the composition, recipes and technologies of specialized products of children's and gerodietetic nutrition using the regional raw material base" on the basis of the Research Institute of Children nutrition – a branch of the Federal Research Center "Nutrition and Biotechnology" and the Experimental Clinic-Laboratory of Biologically Active Substances of Animal Origin at the Federal State Budgetary Institution "FSC Food Systems named after V.M. Gorbatov" RAS.

For citation: Simonenko ES, Simonenko SV, Begunova AV, Petrov AN, Semenova ES. New Functional Fermented Mare's Milk Product: Biological Assessment *in vivo*. Food Processing: Techniques and Technology. 2024;54(4):675–686. (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2024-4-2535

Введение

В последние годы наблюдается возрастающий интерес потребителей к продуктам здорового питания, что, несомненно, способствует разработке и внедрению в производство новых продуктов с функциональными свойствами. Молочные продукты являются частью ежедневного рациона человека и представляют собой важную группу продуктов питания, а кисломолочные продукты являются наиболее распространенной группой продуктов с функциональными свойствами [1]. Их полезные свойства и биологическая ценность обусловлены не только заквасочными микроорганизмами, которые продуцируют в процессе ферментации биологически активные метаболиты, но и составом исходного

сырья [2]. Кисломолочные продукты обладают потенциальными пробиотическими, антиоксидантными и противовоспалительными эффектами [3–5].

Самым популярным кисломолочным продуктом в мире является йогурт из коровьего молока. Однако из-за увеличения распространенности аллергии на коровье молоко возрастает интерес к альтернативным продуктам, особенно на основе кобыльего молока, которое обладает уникальными свойствами [6].

Кобылье молоко характеризуется высокой пищевой и биологической ценностью, обладает рядом лечебных свойств [7]. Повышенный интерес к кобыльему молоку обусловлен уникальными характеристиками этого вида молока и продуктов из него [8, 9].

Состав кобыльего молока существенно отличается от коровьего молока высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот, особенно линолевой и линоленовой, более низкой концентрацией коротко- и длинноцепочечных насыщенных жирных кислот; соотношением ненасыщенных к насыщенным жирным кислотам в липидной фазе (1,3, тогда как у коровьего – 0,45); сбалансированным аминокислотным составом и высокой усвояемостью белков [10–12]. Кобылье молоко характеризуется низкими значениями показателей атерогенности и тромбогенности [7].

Использование при производстве кисломолочных продуктов на основе кобыльего молока заквасочных микроорганизмов с пробиотическими свойствами повышает их функциональный потенциал. Есть данные о биологической активности *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17 при лечении ожирения и различных типов диабета [13]. В странах с традиционным производством кобыльего молока и кумыса их благотворное влияние на здоровье человека известно на протяжении веков, и они используются в терапии многих заболеваний [14].

В настоящее время к наиболее распространенным заболеваниям печени относят неалкогольную жировую болезнь печени. Это заболевание встречается у 20–30 % населения и выступает маркером сердечно-сосудистой патологии. Есть предположение, что между печенью и висцеральной жировой тканью, обладающей провоспалительным потенциалом, имеется патогенетическая «перекрестная связь» [15]. Эта жировая ткань секретирует различные факторы, участвующие в развитии атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени и др. На развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени может влиять и измененная микробиота кишечника, которая участвует в регулировании уровня холина и желчных кислот [15]. M. E. Dumas с соавторами обнаружили, что микробный метаболизм холина до метиламинов имитирует дефицит холина у хозяина, что приводит к неалкогольной жировой болезни печени [16]. G. Targher и др. провели метаанализ, который показал, что неалкогольная жировая болезнь печени связана с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Установлена тесная взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний, не было получено доказательств того, что жировая болезнь печени служит причиной их развития. С неалкогольной жировой болезнью печени тесно связаны ожирение, диабет 2 типа, дислипидемия и метаболический синдром [18]. Этот факт диктует необходимость комплексного подхода к лечению больных с жировой болезнью печени. Основой профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени является изменение образа жизни, включающее гипокалорийную диету и физические нагрузки. При недостаточной эффективности проводят медикаментозную терапию [19]. В качестве вспомогательной терапии при заболеваниях печени в мире широко применяются специализированные препараты – гепатопротекторы, а также продукты функциональной направленности с гепатопротекторными эффектами. Разработка новых продуктов функциональной направленности с доказанными биологическими эффектами является актуальной.

При разработке нового кисломолочного продукта мы объединили кобылье, коровье молоко, молочнокислые и пробиотические микроорганизмы, чтобы получить ферментированный продукт с функциональными свойствами. Настоящее исследование проведено с целью определения биологических эффектов нового кисломолочного продукта на основе кобыльего молока на мышиной модели с жировой дистрофией печени.

Объекты и методы исследования

Объектами исследования являлись образцы кисломолочных продуктов:

– кисломолочный продукт на основе кобыльего молока (образец № 1);
– кисломолочный продукт на основе кобыльего молока с добавлением коровьего молока (образец № 2);
– кисломолочный продукт на основе коровьего молока (образец № 3).

Схема приготовления опытных образцов кисломолочных продуктов:

– восстановление сухого молока (кобыльего и/или коровьего);
– пастеризация при температуре 65 ± 2 °C в течение 30 мин;
– охлаждение до температуры заквашивания;
– внесение закваски и перемешивание;
– розлив заквашенной молочной смеси в стерильные полимерные стаканчики;
– термостатирование образцов при 37 ± 1 °C до достижения активной кислотности 4,80 ± 0,05 ед. pH.
– охлаждение образцов кисломолочного продукта и хранение в холодильнике при температуре 4 ± 2 °C.

В кисломолочном продукте на основе кобыльего молока с добавлением коровьего содержание кобыльего молока составило 60 %, а коровьего молока – 40 %. В качестве стартовых культур использовали *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* в соотношении 1/3 и *L. rhamnosus* из

коллекции Всероссийского института молочной промышленности. Количество вносимой закваски – 7 %, из которых *L. bulgaricus* + *S. thermophilus* – 1 часть, а *L. rhamnosus* – 6 частей.

Исследования по определению функциональных свойств разработанных кисломолочных продуктов проводили на базе Экспериментальной клиники-лаборатории биологически активных веществ животного происхождения в «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН (г. Москва).

Исследования проведены на клинически здоровых сексуально наивных животных: 40 мышах-самках C57BL/6J, полученных из питомника ООО «Кролинфо» (Орехово-Зуевский район), случайным образом отобранных, индивидуально промаркированных и прошедших адаптацию на протяжении пяти суток, возрастом 5–6 недель и массой 15,2 ± 0,9 г на начало эксперимента.

Крысы были разделены на пять групп по 8 животных в каждой:

1 группа – опытные животные, потребляющие «западную» диету (WD) и образец № 1;

2 группа – опытные животные, потребляющие WD и образец № 2;

3 группа – опытные животные, потребляющие WD и образец № 3;

4 группа – контрольные животные, потребляющие WD;

5 группа – интактные животные, потребляющие стандартный рацион вивария (KD).

Воду, экспериментальные образцы и рацион животные получали *ad libitum* посредством поилок и кормушек из нержавеющей стали. Мыши групп 1, 2, 3 и 4 получали рацион с содержанием насыщенных жиров 20 % (Western Diet, WD) – аналог D12079Bi Research-Diets (США), составленный из отечественных компонентов [20]. Состав рациона приведен в таблице 1.

Животные группы 5 получали полнорационный комбикорм по ТУ 9296-002-70941247, содержащий пшеницу (40 %), ячмень (26 %), шрот соевый (≤ 50 % сырого протеина), муку рыбную (≤ 60 % сырого протеина), отруби пшеничные (18,0 %), масло подсолнечника (5 %), витаминно-минеральный премикс, соль поваренную (0,5 %), антиоксидант. Питательная ценность приведена в таблице 2.

При анализе потребления рациона и экспериментальных образцов выявлено, что животные группы 1 в среднем 2 суток потребляли 2,48 ± 0,32 г «западной» диеты и 5,22 ± 1,10 мл кисломолочного продукта образца № 1, животные группы 2 – 2,43 ± 0,29 г «западной» диеты и 4,11 ± 1,1 мл кисломолочного продукта образца № 2, группы 3 – 2,16 ± 0,15 г «западной» диеты и 3,42 ± 0,58 мл кисломолочного продукта образца 3,

Таблица 1. Состав рациона для мышей групп 1–4 (на 100 г с. в.)

Table 1. Diet for mice in groups 1–4, per 100 g solids

Ингредиент	Значение, %
Сывороточный белок 90 %	21,20
DL-метионин	0,30
Сахароза 99 %	34,00
Мальтодекстрин	10,00
Крахмал кукурузный	5,00
Целлюлоза микрокристаллическая Биоцель XL200	5,00
Лярд	19,00
Кукурузное масло пищевое нерафинированное	1,00
Монокальций фосфат	3,90
Кальций углекислый	0,40
Солевая смесь: сахароза – 43,24, калий углекислый (56 % K) – 24,00, натрий хлористый (39,3 % Na) – 14,80, калия хлорид (52,0 % K) – 8,96, магния оксид (53,0 % Mg) – 7,06, железо сернокислое 1-водное (30,0 % Fe) – 0,54, марганец сернокислый 1-водный (32,0 % Mn) – 1,00, цинка оксид (78,0 % Zn) – 0,22, хром сернокислый (17,0 % Cr) – 0,034, медь сернокислая 5-водная (24,5 % Cu) – 0,136, кальция йодат (61,5 % I) – 0,002, натрий селенисто-кислый (45,6 % Se) – 0,002	0,24
Витамин B_4 70 %	0,20
Смесь витаминов: сахароза – 80,22, витамин E ацетат 50 % – 10,00; никотинамид (ниацин) 99 % – 3,00, биотин (H) микровит 2 % – 1,00, пантетонат кальция (B_3) кальпан микровит 98 % – 1,60, витамин D_3 500000 МЕ/г – 0,20, витамин B_{12} 0,1 % – 1,00, витамин A ацетат 500000 МЕ/г – 0,80, пиридоксин гидрохлорил (B_6) 98 % – 0,70, рибофлавин (B_2) кормовой 80 % – 0,60, тиамин (B_1) микровит промикс 98 % – 0,60, фолиевая кислота 95 % – 0,20, менадион натрия бисульфат (K_3) 50 % – 0,08	0,10
Лавитол дегидрокверцетин 90 %	0,05
Холестерин 95 % Panreac	1,50

Таблица 2. Питательная ценность полнорационного комбикорма

Table 2. All-in-one feed: nutritional value

Показатель	Содержание
Макронутриенты	
Сырой протеин, %	19,00
Сырой жир, %	5,00
Сырая клетчатка, %	4,00
Сырая зола, %	9,00
Крахмал, %	35,00
Сахар, %	5,50
Экстрактивные вещества, не содержащие азота, %	52,00
Минералы	
Кальций, %	1,80
Фосфор, %	1,10
Натрий, %	0,10
Магний, %	0,20
Калий, %	0,70
Аминокислоты	
Лизин, %	1,10
Метионин+цистин, %	0,70
Витамины	
Витамин А, ЕД	5 000
Витамин D_3, ЕД	500
Витамин Е, мг	30,00
Тиамин B_1, мг	2,24
Рибофлавин В2, мг	1,20
Никотиновая кислота B_3, мг	6,00
Пантотеновая кислота B_5, мг	22,15
Пиридоксин B_6, мг	2,33
Биотин B_7, мг	6,60
Фолиевая кислота B_9, мг	10,00
Кобаламин B_{12}, мкг	10,00
Витамин K_3, мг	0,30
Микроэлементы	
Йод, мг	0,24
Железо, мг	18,00
Марганец, мг	9,00
Цинк, мг	22,5
Медь, мг	2,40
Селен, мг	0,06
Кобальт, мг	0,18

группы 4 – 2,52 ± 0,18 г «западной» диеты, мыши группы 5 потребляли 2,95 ± 0,19 г комбикорма.

До начала исследования и каждые 2 сут после начала эксперимента проводили взвешивание животных на лабораторных электронных весах (Ohaus, США). Общие клинические наблюдения проводили каждые 2 сут перед взвешиванием.

Эксперимент проводили в течение 24 суток. По окончании этого периода животных выводили из эксперимента путем усыпления в камере для эвтаназии (VetTech, Великобритания) с помощью углекислого газа, после чего проводили отбор крови и общую аутопсию.

Биохимические показатели плазмы крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BioChem FC-360 («HTI», США), используя наборы реактивов (HighTechnology, США), включая общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы.

Индекс атерогенности (ИА) плазмы крови определяли по формуле [21]:

$$ИА = \frac{(ОХ – ХС\ ЛПВП)}{ХС\ ЛПВП} \quad (1)$$

где ОХ – общий холестерин, ммоль/л; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л;

Остаточный холестерин ($Х_{Сост}$, ммоль/л) определяли по формуле:

$$Х_{Сост} = ОХ – ХС\ ЛПВП – ХС\ ЛПНП \quad (2)$$

где ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л.

Содержание лимфоцитов (LYM), гранулоцитов (GRA) и моноцитов (MON) определяли на проточном цитометре Guava Easy Cyte (Merck Millipore, Германия) посредством детектирования размера и гранулярности клеток. Содержание лейкоцитов определяли расчетным путем по формуле:

$$WBC = LYM + GRA + MON \quad (3)$$

где WBC – общее количество лейкоцитов; LYM – общее количество лимфоцитов; GRA – общее количество гранулоцитов; MON – общее количество моноцитов.

Относительное содержание лимфоцитов (LI, %), гранулоцитов (GRA, %) и моноцитов (MON, %) определяли расчетным путем по формулам:

$$LI = \frac{LYM}{WBC} \times 100 \quad (4)$$

$$GRA = \frac{GRA}{WBC} \times 100 \quad (5)$$

$$MON = \frac{MON}{WBC} \times 100 \quad (6)$$

Гистологические исследования и анализ полученных данных проводили в соответствии с протоколом [22].

Подготовка образцов включала отбор наружной левой доли печени (lobus ext. sin.), которую переносили на замораживавший столик (–20 °C). Срезы толщиной 10 мкм (с каждого образца печени по 2 среза) готовили на микротоме Microm HM-525 (Carl Zeiss, Германия), окрашивали Oil Red O (Sigma-Aldrich, США) без докраски ядер гематоксилином Эрлиха и заключали в монтирующую среду (Leika, Германия).

Изучение гистологических препаратов осуществляли на световом микроскопе AxioImaiger A1 (Carl Zeiss, Германия) с применением системы анализа изображений AxioVision 4.7.1.0. Анализировали не менее 5 полей зрения каждого среза при увеличении 20X. Количественную оценку проводили с использованием программы ImageJ (США).

Статистический анализ проводили с использованием программ STATISTICA 10 (США) и IBM SPSS Statistics 10 (США). Результаты представлены в виде медианы и стандартного отклонения (ME ± SD) и межквартильного размаха (P 25 – P 75). Статистическую достоверность рассчитывали с применением непараметрического критерия U Манна-Уитни. Вероятность 0,10 была выбрана в качестве значимого уровня.

Результаты и их обсуждение

В последние годы возросла популярность продуктов питания с функциональными свойствами. Увеличение разнообразия таких продуктов является непростой задачей, а продвижение и разработка новых продуктов питания функциональной направленности могут улучшить здоровье человека [23]. Распространенность ожирения растет во всем мире и в настоящее время рассматривается как проблема здравоохранения [24].

Наблюдения за животными всех групп на протяжении всего эксперимента не выявили каких-либо отклонений в физиологическом состоянии: мыши были подвижны и активны; мышцы в тонусе; тактильная реакция сохранена; шерсть плотно прилегала к телу, гладкая, чистая, блестящая, кожный покров эластичный, без нарушения целостности; видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, истечений и признаков воспалительных реакций нет; глаза ярко-красного цвета; акты мочеиспускания и дефекации – соответствовали физиологической норме. В течение эксперимента сохранность контрольных животных была полной.

Динамика изменения массы тела животных в период исследования представлена на рисунке 1.

Динамика массы тела экспериментальных животных всех групп была положительной. Анализ динамики массы тела мышей выявил, что животные групп 1–4 набирали вес в течение всего периода, при этом наиболее выраженная тенденция в период с 1 по 12 сутки отмечена в группах 2, 3 и 4. Начиная с 16 суток и вплоть до 24 суток массы тела мышей групп 1, 3 и 4 достоверно превышали массу тела мышей группы 5 в среднем от 8,5 до 10 %. Суммарные привесы на 24 сутки относительно 1 суток эксперимента составили: для животных группы 1 – (22,5 ± 8,3) %, для группы 2 – (20,9 ± 12,2) %, для группы 3 – (24,9 ± 6,8) %, для группы 4 – (21,2 ± 4,2) %, для группы 5 – (15,4 ± 6,1) %.

Результаты анализа биохимических показателей сыворотки крови животных экспериментальных групп представлены в таблице 3.

Биохимические показатели плазмы крови мышей группы 5 соответствовали физиологической норме.

В плазме крови мышей групп 2–5 концентрация общего белка и альбумина статистически значимо не изменялась. В плазме крови животных группы 1 содержание общего белка было статистически значимо снижено на 4,8 % (p = 0,038) по сравнению с группой 3, при этом концентрация альбумина снижалась на 7,4 % (p = 0,007) относительно показателей группы 5.

В плазме крови мышей группы 4 отмечено снижение концентрации креатинина на 7,2 % (p = 0,065) по сравнению с группой 5. Напротив, в плазме крови животных групп 3 и 1 содержание креатинина соответствовало значениям группы 5 и было снижено относительно группы 4 на 8,5 и 4,1 % (p = 0,050) соответственно. В плазме крови мышей групп 4, 3, 2 и 1 относительно группы 5 выявлено снижение концентрации мочевины на 25,1 % (p < 0,001), 29,0 % (p < 0,001), 25,7 % (p < 0,001) и 19,7 % (p = 0,005) соответственно.

При определении уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы статистически значимых изменений в активности аспартатаминотрансферазы в плазме крови мышей не выявлено. Это согласуется с данными, полученными G. Perdomo с соавторами [25]. У мышей группы 4 отмечена тенденция к снижению активности аланинаминотрансферазы на 15,5 % (p = 0,160) относительно группы 5. Активность аланинаминотрансферазы в плазме крови животных групп 3 и 2 снижалась по сравнению с группой 5 на 28,4 % (p = 0,028) и 29,8 % (p = 0,021) соответственно.

Концентрация глюкозы в плазме крови мышей статистически значимо не изменялась между экспериментальными группами.

Отмечена тенденция к снижению содержания триглицеридов в плазме крови мышей групп 4, 3, 2 и 1 по сравнению с группой 5 на 23,0 % (p = 0,007), 18,6 % (p = 0,234), 13,3 % (p = 0,065) и 13,3 % (p = 0,130) соответственно. У групп 1 и 3 данная тенденция была

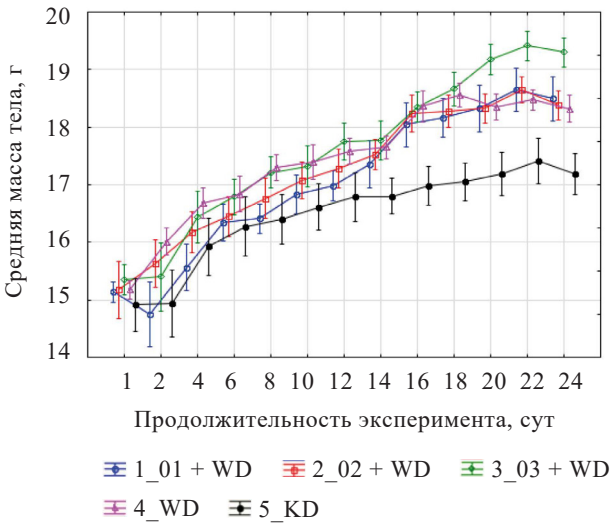

Рисунок 1. Динамика изменения массы тела животных

Figure 1. Changes in body weight

недостоверной ввиду значительного межквартильного размаха показателя внутри групп.

В плазме крови мышей групп 4, 3, 2 и 1 относительно группы 5 выявлено существенное увеличение концентрации общего холестерина на 65,1 % ($p < 0,001$), 63,8 % ($p = 0,002$), 61,1 % ($p < 0,001$) и 66,4 % ($p < 0,001$) соответственно. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови животных групп 4, 3, 2 и 1 превышало показатель группы 5 в 2,0 раза ($p < 0,001$), 1,6 раз ($p < 0,001$), 2,0 раза ($p < 0,001$) и 1,9 раз ($p < 0,001$) соответственно. Остаточный холестерин увеличивался в 3,1 раз ($p < 0,001$) в группе 4; в 3,4 раза ($p < 0,001$) в группе 3; в 3,2 раза ($p < 0,001$) в группе 2 и в 3,3 раза ($p < 0,001$) в группе 1. В плазме крови мышей группы 3 концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности снижалась на 17,6 % ($p = 0,005$) по сравнению с группой 4; в плазме крови животных групп 2 и 1 этот показатель был увеличен на 26,2 % ($p = 0,003$) и 16,7 % ($p = 0,021$) относительно группы 3. Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови животных групп 4, 3, 2 и 1 превышало показатель группы 5 на 25,4 % ($p < 0,001$), 30,0 % ($p = 0,015$), 27,3 % ($p < 0,001$) и 28,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Повышение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови связано с потреблением диеты с высоким содержанием жиров [26].

Увеличение концентрации общего холестерина в плазме крови мышей групп 4, 3, 2 и 1 синергично с ростом вклада атерогенных фракций липопротеинов способствовало значительному скачку в величине индекса атерогенности плазмы крови, который превышал показатель группы 5 у мышей группы 4 на 87,5 % ($p < 0,001$), у мышей группы 3 на 75,0 % ($p < 0,001$), у мышей группы 2 на 80,0 % ($p < 0,001$) и у мышей группы 1 на 85,0 % ($p < 0,001$).

Выявленные у животных, потреблявших «западную» диету, изменения липидного профиля сыворотки крови наблюдались у мышей, которым параллельно

Таблица 3. Результаты биохимического анализа плазмы крови мышей

Table 3. Biochemical analysis of blood plasma

Показатели	Характеристики выборки	Группы				
		1	2	3	4	5
Белок, г/л	ME ± SD	**47,10 ± 0,92^**	47,00 ± 2,77	49,50 ± 2,52	47,30 ± 3,43	47,25 ± 3,32
	P 25–P 75	45,95–47,45	45,05–49,35	47,15–50,30	45,20–50,25	45,45–50,50
Альбумин, г/л	ME ± SD	**25,00 ± 0,76***	26,00 ± 1,46	25,75 ± 1,31	26,00 ± 1,13	27,00 ± 1,07
	P 25–P 75	25,00–26,00	24,50–27,00	25,00–27,50	25,00–27,00	26,00–27,50
Креатинин, мкмоль/л	ME ± SD	**47,02 ± 3,51#**	48,85 ± 3,86	**49,00 ± 2,77#**	45,15 ± 2,17	48,65 ± 3,52
	P 25–P 75	46,40–52,70	44,75–50,30	46,25–50,65	44,70–46,75	45,65–52,45
Мочевина, ммоль/л	ME ± SD	**6,49 ± 1,06***	**6,00 ± 0,45***	**5,74 ± 0,29***	**6,05 ± 0,52***	8,08 ± 1,64
	P 25–P 75	5,67–6,71	5,61–6,20	5,70–6,05	5,78–6,55	7,71–8,69
АЛТ, ЕД/л	ME ± SD	45,25 ± 22,49	**45,20 ± 11,87*#**	**46,10 ± 10,40***	54,40 ± 10,84	64,40 ± 6,66
	P 25–P 75	39,20–65,25	40,05–50,30	40,80–61,20	49,65–70,10	59,05–71,05
АСТ, ЕД/л	ME ± SD	105,80 ± 23,59	100,75 ± 19,38	115,05 ± 20,46	98,15 ± 25,98	104,15 ± 35,79
	P 25–P 75	93,20–129,45	93,15–116,30	95,65–129,95	93,50–107,45	95,10–119,50
Глюкоза, ммоль/л	ME ± SD	12,05 ± 1,21	11,30 ± 1,11	11,85 ± 1,85	11,10 ± 1,09	10,55 ± 1,72
	P 25–P 75	11,00–12,80	10,70–12,50	11,40–12,10	10,65–12,25	9,60–12,55
Триглицериды, ммоль/л	ME ± SD	0,98 ± 0,17	0,98 ± 0,11	0,92 ± 0,23	**0,87 ± 0,10***	1,13 ± 0,18
	P 25–P 75	0,80–1,14	0,88–1,07	0,80–1,15	0,81–1,00	1,09–1,26
ОХ, ммоль/л	ME ± SD	**2,48 ± 0,15***	**2,40 ± 0,18***	**2,44 ± 0,44***	**2,46 ± 0,17***	1,49 ± 0,10
	P 25–P 75	2,33–2,57	2,27–2,61	1,99–2,60	2,31–2,51	1,43–1,57
ХС ЛПНП, ммоль/л	ME ± SD	**0,49 ± 0,05*^**	**0,53 ± 0,05*&**	**0,42 ± 0,05*#**	**0,51 ± 0,05***	0,26 ± 0,02
	P 25–P 75	0,46–0,54	0,48–0,56	0,39–0,45	0,51–0,55	0,25–0,27
ХС ЛПВП, ммоль/л	ME ± SD	**1,41 ± 0,11***	**1,40 ± 0,10***	**1,43 ± 0,29***	**1,38 ± 0,12***	1,10 ± 0,08
	P 25–P 75	1,31–1,51	1,35–1,48	1,26–1,52	1,24–1,45	1,01–1,16
$Х_{Сост}$, ммоль/л	ME ± SD	**0,53 ± 0,04***	**0,51 ± 0,10***	**0,55 ± 0,21***	**0,50 ± 0,12***	0,16 ± 0,07
	P 25–P 75	0,52–0,58	0,41–0,60	0,35–0,69	0,44–0,56	0,10–0,21
ИА, отн. ед.	ME ± SD	**0,74 ± 0,04***	**0,72 ± 0,07***	**0,70 ± 0,22***	**0,75 ± 0,11***	0,40 ± 0,07
	P 25–P 75	0,71–0,78	0,68–0,78	0,64–0,81	0,72–0,79	0,33–0,43

Примечание: * – достоверное отличие от группы 5 ($p < 0,05$); # – достоверное отличие от группы 4 ($p < 0,05$); ^ – достоверное отличие между группами 1 и 3 ($p < 0,05$); & – достоверное отличие между группами 2 и 3 ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference from Group 5 ($p < 0.05$); # – significant difference from Group 4 ($p < 0.05$); ^ – significant difference between Groups 1 and 3 ($p < 0.05$); & – significant difference between Groups 2 and 3 ($p < 0.05$).

с жирной диетой скармливали кисломолочный продукт на основе кобыльего молока и смеси кобыльего и коровьего молока. Потребление на фоне «западной» диеты кисломолочного продукта на основе кобыльего молока и смеси кобыльего и коровьего молока приводило к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности при увеличении содержания холестерина липопротеинов высокой плотности. В плазме крови мышей, потреблявших «западную» диету и кисломолочные продукты на основе кобыльего молока и смеси кобыльего и коровьего молока, зафиксировано снижение метаболических показателей (креатинин и мочевина) и активности аланинаминотрансферазы, отмеченных у контрольных животных, что указывает на гепатопротекторный эффект кисломолочных продуктов.

Результаты анализа цитометрических показателей крови животных экспериментальных групп представлены в таблице 4.

Цитометрические показатели крови мышей группы 5 соответствовали физиологической норме. В крови мышей группы 4 по сравнению с показателями мышей группы 5 отмечена тенденция к увеличению количества лейкоцитов на 16,3 % (p = 0,227), гранулоцитов на 66,3 % (p = 0,021), лимфоцитов на 15,7 % (p = 0,318) соответственно. В отношении содержания моноцитов, которое в среднем увеличивалось, наблюдался значительный межквартильный размах. Отмеченные изменения не повлекли за собой значимых изменений относительных содержаний популяций лейкоцитов, выявлено статистически незначимое увеличение относительного содержания гранулоцитов на 16,1 % (p = 0,227). Статистически значимых различий между показателями животных группы 3 и группы 5 выявлено не было, однако отмечена тенденция к снижению количества лейкоцитов на 11,4 % (p = 0,958), преимущественно за счет снижения лимфоцитов на 12,6 % (p = 0,958). Достоверных изменений в относительном содержании популяций лейкоцитов не выявлено.

Статистически значимых различий между показателями животных группы 2 и группы 5 выявлено не было, однако выявлена тенденция к росту количества лейкоцитов, отмеченная при анализе показателей крови животных группы 4. Содержание количества лейкоцитов увеличивалось на 17,6 % (p = 0,382) по сравнению с группой 5, рост содержания лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов составил 15,1 % (p = 0,442), 21,6 % (p = 0,328) и 50,5 % (p = 0,105) соответственно. Значимых изменений относительных содержаний популяций лейкоцитов показано не было, за исключением тенденции к увеличению доли гранулоцитов на 28,7 % (p = 0,505) по сравнению с показателями группы 5. Статистически значимых различий между группой 2 и группой 1 отмечено не было.

При сравнении с группой 3 в крови мышей группы 2 выявлена тенденция к росту количества лейкоцитов на 32,7 % (p = 0,195) при увеличении числа лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов – на 31,8 % (p = 0,234), 29,2 % (p = 0,234) и 27,7 % (p = 0,130) соответственно. Отмеченные наблюдения не повлекли за собой значимых изменений относительных содержаний популяций лейкоцитов, однако отмечена тенденция к увеличению доли гранулоцитов на 17,1 % (p = 0,442).

В крови мышей группы 1 отмечена тенденция к росту количества лейкоцитов (на 35,8 % (p = 0,195) по

Таблица 4. Результаты цитометрического анализа крови экспериментальных животных

Table 4. Cytometric blood tests

Показатели	Характеристики выборки	Группы				
		1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10^9/л	ME ± SD	**15,02 ± 2,76**^	13,01 ± 2,81	9,80 ± 2,50	12,86 ± 5,89	11,06 ± 4,81
	P 25–P75	12,24–15,90	10,95–15,03	8,81–12,76	10,96–16,82	5,98–14,69
Лимфоциты, 10^9/л	ME ± SD	**12,32 ± 2,21**^	10,87 ± 2,30	8,25 ± 2,36	10,92 ± 4,61	9,44 ± 4,23
	P 25–P75	10,17–13,22	9,17–12,19	7,32–10,91	8,71–14,30	5,00–12,29
Моноциты, 10^9/л	ME ± SD	0,73 ± 0,16	0,62 ± 0,21	0,48 ± 0,15	0,59 ± 0,47	0,51 ± 0,26
	P 25–P75	0,55–0,80	0,46–0,84	0,42–0,66	0,47–0,79	0,31–0,77
Гранулоциты, 10^9/л	ME ± SD	**1,78 ± 0,45*^**	1,52 ± 0,41	**1,19 ± 0,22**#	**1,68 ± 0,46***	1,01 ± 0,49
	P 25–P75	1,53–2,04	1,13–1,91	1,06–1,34	1,31–2,05	0,68–1,35
Лимфоциты, %	ME ± SD	82,99 ± 1,80	82,55 ± 2,03	84,11 ± 3,52	83,66 ± 5,22	85,38 ± 3,59
	P 25–P75	82,17–84,00	81,65–84,84	82,23–86,09	79,23–85,21	80,51–87,04
Моноциты, %	ME ± SD	4,54 ± 0,46	4,73 ± 0,63	5,11 ± 0,47	4,72 ± 0,91	4,81 ± 0,74
	P 25–P75	4,42–5,04	4,47–5,41	4,89–5,15	3,99–4,86	4,51–5,62
Гранулоциты, %	ME ± SD	12,53 ± 1,62	12,81 ± 1,93	10,94 ± 3,65	11,55 ± 4,83	9,95 ± 3,14
	P 25–P75	11,21–12,99	10,17–13,69	8,70–13,30	10,30–15,48	8,32–13,92

Примечание: * – достоверное отличие от группы 5 (p < 0,05); # – достоверное отличие от группы 4 (p < 0,05); ^ – достоверное отличие между группами 1 и 3 (p < 0,05); & – достоверное отличие между группами 2 и 3 (p < 0,05).

Note: * – significant difference from Group 5 (p < 0.05); # – significant difference from Group 4 (p < 0.05); ^ – significant difference between Groups 1 and 3 (p < 0.05); & – significant difference between Groups 2 and 3 (p < 0.05).

сравнению с группой 5), количество гранулоцитов возрастало на 76,2 % (p = 0,0207), содержание лимфоцитов и моноцитов увеличивалось на 30,5 % (p = 0,279) и 43,1 % (p = 0,382) соответственно. Отмечена тенденция к увеличению доли гранулоцитов на 25,9 % (p = 0,574). Относительно показателей группы 4 в крови животных группы 1 количество лейкоцитов увеличивалось на 16,8 % (p = 0,878), преимущественно за счет увеличения числа лимфоцитов на 12,8 % (p = 0,878).

При сравнении цитометрических показателей животных группы 1 с показателями группы 3 выявлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов на 53,3 % (p = 0,037) за счет увеличения числа лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов на 49,3 % (p = 0,049), 52,1 % (p = 0,105) и 49,6 % (p = 0,021) соответственно. Отмечена тенденция к увеличению доли гранулоцитов на 14,5 % (p = 0,328).

На фоне «западной» диеты кисломолочный продукт на основе кобыльего и коровьего молока вызывал статистически значимое снижение количества гранулоцитов (на 27,4 % при p = 0,024 относительно группы 4), тогда как статистически значимых изменений в распределении лейкоцитов мышей, потреблявших продукты сравнения, отмечено не было. Увеличение гранулоцитов в крови мышей группы 4 (на 66,3 %, при p = 0,021 относительно интакта) может быть опосредовано потреблением значительного количества насыщенных жиров. Этот вывод согласуется с работами, в которых продемонстрирована инициация воспаления жировой ткани и истощение микробиоты мышей, которых кормили жирной диетой [27, 28]. Снижение гранулоцитов в крови мышей, потреблявших на фоне «западной» диеты продукт на основе кобыльего и коровьего молока, свидетельствует о нивелировании воспаления за счет позитивного действия на микробиом за счет регулирования врожденной иммунной системы. Данный вывод может быть основан на том, что изменения в микробиоте кишечника приводят к изменениям в экспрессии цитокинов, что приводит к противовоспалительной модуляции иммунной системы мышей [29].

Результаты гистологического исследования печени представлены на рисунке 2.

Ткани печени мышей групп 2–4 при окрашивании масляным красным характеризовались значительным количеством жировых включений крупных размеров (особенно мышей групп 3 и 4), локализующихся в зонах печеночных долек и расположенных ближе к центральной вене. Нейтральные липиды выявлялись внутри цитоплазматических вакуолей, нарушающих архитектонику гепатоцитов, смещая их ядра на периферию клеток и сдавливая синусоидальные пространства.

Плотность окрашивания печени масляным красным у мышей группы 1 составила (14,45 ± 6,3), группы 2 – (45,3 ± 3,3), группы 3 – (45,6 ± 3,0) и группы 4 – (44,1 ± 3,6). Для тканей печени мышей группы 5 данный показатель составлял (10,4 ± 4,5). Показатель плотности окрашивания печени мышей групп 1–4 относительно группы 5 увеличивался на 46,4 % для мышей группы 1, до 4,7 раз – для групп 2 и 3, в 4,6 раз – для группы 4. У мышей группы 1 плотность окрашивания печени снижалась относительно групп 2, 3 и 4 более чем в 3 раза (рис. 2f). Гистологические исследования печени продемонстрировали заметное снижение накопления нейтральных липидов в цитоплазматических вакуолях гепатоцитов (площадь окрашивания в 3 раза меньше по сравнению с продуктами сравнения). Снижение накопления жира в печени может быть обусловлено эффектами лактобацилл, входящих в состав закваски [30].

Выводы

Проведенный комплекс исследований по доклиническому изучению разработанного кисломолочного продукта свидетельствует о наличии у него биологических эффектов, что подтверждается функциональными свойствами. При введении в рацион экспериментальных животных разработанного продукта совместно с «западной» диетой выявлено снижение гранулоцитов, что свидетельствует о нивелировании воспаления за счет позитивного действия на микробиом и регулирования врожденной иммунной системы. Употреблении на фоне «западной» диеты кисломолочного продукта на основе кобыльего и коровьего молока приводило к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности при увеличении содержания холестерина липопротеинов высокой плотности. В плазме крови мышей, потреблявших «западную» диету и кисломолочные продукты на основе кобыльего молока и смеси кобыльего и коровьего молока, выравнилось снижение метаболических показателей (креатинин и мочевина) и активности аланинаминотрансферазы, зафиксированных у контрольных животных, что указывает на гепатопротекторный эффект кисломолочных продуктов.

Величина индекса атерогенности плазмы крови мышей группы 3, потреблявших «западную» диету и кисломолочный продукт на основе кобыльего и коровьего молока, превышала показатель группы 5 на 75,0 % (p < 0,001), тогда как у мышей группы 4 превышал интакт на 87,5 % (p < 0,001), у мышей группы 2 – на 80,0 % (p < 0,001) и у мышей группы 1 – на 85,0 % (p < 0,001). Гистологические исследования печени показали заметное снижение накопления нейтральных липидов в цитоплазматических вакуолях гепатоцитов (площадь окрашивания в 3 раза меньше по сравнению с продуктами сравнения), что может быть обусловлено микроорганизмами, входящими в состав закваски, в частности *Lactobacillus bulgaricus*. На фоне «западной» диеты кисломолочный продукт на основе кобыльего молока и коровьего молока приводил к снижению относительной массы печени мышей группы 3 на 23,3 % (p = 0,007) относительно группы 2 и на 15,5 % (p = 0,002) относительно группы 1, что подтверждает гепатопротекторный эффект кисломолочного продукта. У мышей

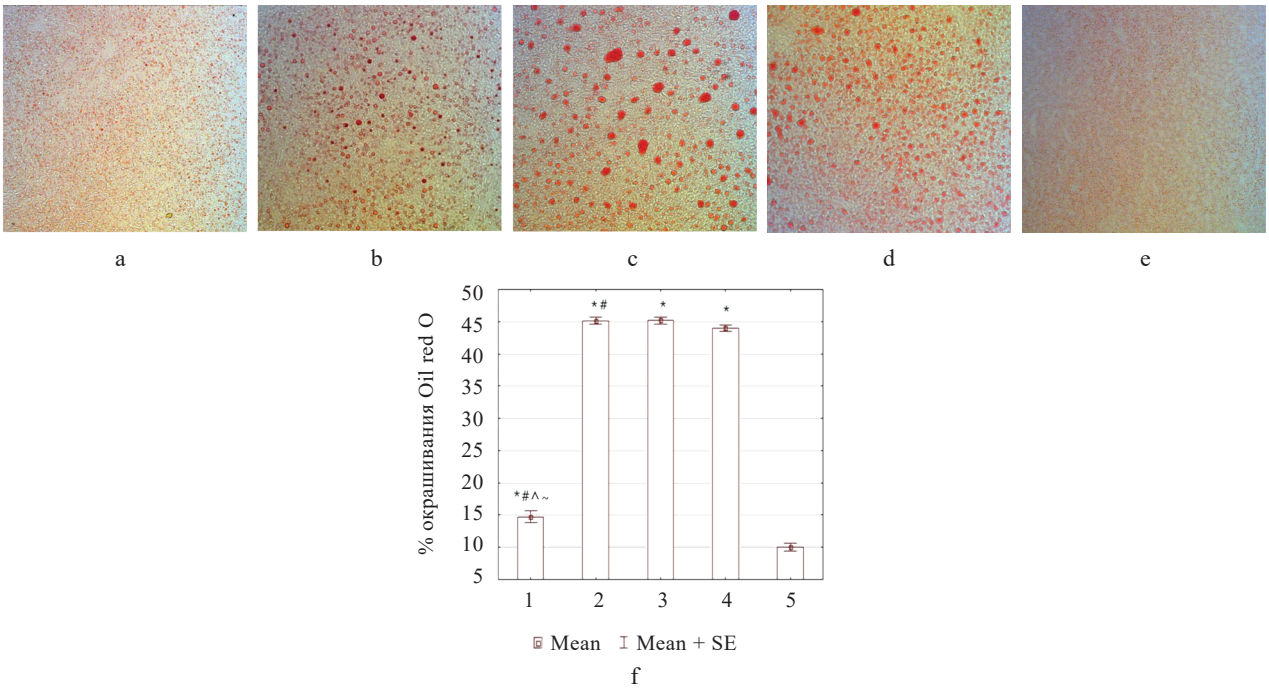

Рисунок 2. Гистологическая картина печени мышей, окраска: масляный красный, увеличение 20×. Условные обозначения: a – группа 1; b – группа 2; c – группа 3; d – группа 4; e – группа 5; f – гистограмма площадей окрашивания тканей печени масляным красным

Figure 2. Histology of liver tissues stained with oil red, magnification 20×: a – Group 1; b – Group 2; c – Group 3; d – Group 4; e – Group 5; f – histogram of stained liver tissues

группы 1, в рацион которых на фоне «западной» диеты вводили продукт из кобыльего молока, отмечено увеличение относительной массы тимуса и селезенки, что указывает на возможное стимулирование гемопоэза и накопление в селезенке нейтрофилов. Выявленное снижение плотности окрашивания печени (относительно групп 2, 3 и 4 более чем в 3 раза) свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования кобыльего молока в качестве сырья.

Полученные результаты подтверждают целесообразность дальнейших исследований разработанного кисломолочного продукта для определения возможности его включения в комплексную диету для профилактики неалкогольной жировой болезни печени.

Критерии авторства

Е. С. Симоненко – сбор и обобщение материалов, написание введения; С. В. Симоненко – руководил проектом, написание заключения; А. В. Бегунова – обобщение материала, написание раздела статьи по результатам исследования; А. Н. Петров – доработка рукописи; Е. С. Семенова – написание раздела статьи по методам исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution

E.S. Simonenko collected and described the materials, as well as wrote the introduction; S.V. Simonenko supervised the project and formulated the conclusion; A.V. Begunova described the materials and research results; A.N. Petrov proofread the manuscript; E.S. Semenova described the research methods.

Conflict of interest

The authors reported no conflict of interests regarding the publication of this article.

References/Список литературы

1. Plamada D, Teleky B-E, Nemes SA, Mitrea L, Szabo K, Călinoiu L-F, *et al.* Plant-based dairy alternatives - A future direction to the milky way. Foods. 2023;12(9):1883. https://doi.org/10.3390/foods12091883

2. Zobkova ZS. Dependence of the relative biological value of fermented milk drinks on the type of starter microorganisms. Dairy Industry. 2020;(8):36–37. (In Russ.). https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-08-36-37; https://elibrary.ru/XZVCXA

3. Byberg L, Lemming E W. Milk Consumption for the Prevention of Fragility Fractures. Nutrients. 2020;12(9):2720. https://doi.org/10.3390/nu12092720.

4. Nestel PJ, Mellett N, Pally S, Wong G, Barlow CK, Croft K, *et al.* Effects of low-fat or full-fat fermented and non-fermented dairy foods on selected cardiovascular biomarkers in overweight adults. British Journal of Nutrition. 2013;110(12):2242–2249. https://doi.org/10.1017/S0007114513001621

5. Sonestedt E, Wirfält E, Wallström P, Gullberg B, Orho-Melander M, Hedblad B. Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: the Malmö diet and cancer cohort. European Journal of Epidemiology. 2011;26:609–618. https://doi.org/10.1007/s10654-011-9589-y

6. Park YW. Goat Milk – Chemistry and Nutrition. In: Haenlein GF, Wendorff WL, Park YW, editors. Handbook of milk of non-bovine mammals. London: Blackwell; 2006; pp. 34–58. https://doi.org/10.1002/9781119110316

7. Czyżak-Runowska G, Wójtowski JA, Danków R, Stanisławski D. Mare's milk from a small polish specialized farm - Basic chemical composition, fatty acid profile, and healthy lipid indices. Animals. 2021;11(6):1590. https://doi.org/10.3390/ani11061590

8. Faccia M, D'Alessandro AG, Summer A, Hailu Y. Milk products from minor dairy species: A review. Animals. 2020; 10(8):1260. https://doi.org/10.3390/ani10081260

9. Baibokonov D, Yang Y, Tang Y, Hosain MdS. Understanding the traditional mares' milk industry's transformation into a creative industry: Empirical evidence from Kazakhstan. Growth and Change. 2021;52(2):1172–1196. https://doi.org/10.1111/grow.12478

10. Sarsembayev KhS, Sinyavskiy YuA, Deripaskina EA, Tuigunov DN, Torgautov AS. Fermented dairy product for sports nutrition. Human. Sport. Medicine. 2022;22(1):148–154. (In Russ.). https://doi.org/10.14529/hsm220120; https://elibrary.ru/ITTKAB

11. Simonenko ES, Simonenko SV, Zolotin AYu, Bessarab OV. Development of a methodology for assessing the organoleptic perception of a food product. Food Industry. 2021;(6):57–62. (In Russ.). https://doi.org/10.52653/PPI.2021.6.6.006; https://elibrary.ru/LCVZBC

12. Semenova ES, Simonenko ES, Manuilov BM, Kopytko MS. Mare's milk is a promising raw material for creating baby food products with functional properties. Food Industry. 2022;(11):58–61. (In Russ.). https://doi.org/10.52653/PPI.2022.11.11.014; https://elibrary.ru/LDKRLO

13. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. Lactobacillus rhamnosus NCDC17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocintreated rats. Beneficial Microbes. 2016;8(2):243–55. https://doi.org/10.3920/BM2016.0090

14. Navrátilová P, Pospíšil J, Borkovcová I, Kaniová L, Dluhošová S, Horáková S. Content of nutritionally important components in mare milk fat. Mljekarstvo. 2018;68(4):282–294. https://doi.org/10.15567/mljekarstvo.2018.0404

15. Francque SM, Van Der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcocholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. Journal of Hepatology. 2016;65(2):425–443. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005

16. Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, *et al.* Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(33):12511–12516. https://doi.org/10.1073/pnas.0601056103

17. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. Journal of Hepatology. 2016;65(3):589–600. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013

18. Zhang, QQ, Lu L-G. Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2015;3(1):74–78. https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00037

19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. Metabolism. 2016;65(8):1109–1123. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.003

20. Fedulova LV. Theoretical validity and practical effectiveness of an integrated approach to the research of specialized food products. Dr. Tech. Sci. dis. Moscow: Federal Research Center for Food Systems named after. V.M. Gorbatova; 2021. 361 p. (In Russ.). [Федулова Л. В. Теоретическая обоснованность и практическая эффективность комплексного подхода к исследованиям специализированных пищевых продуктов: дис. ... д-ра техн. наук: 06.01.21. М., 2021. 361 с.]. https://elibrary.ru/FIDJOS

21. Chernukha I, Kotenkova E, Derbeneva S, Khvostov D. Bioactive compounds of porcine hearts and aortas may improve cardiovascular disorders in humans. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(14):7330. https://doi.org/10.3390/ijerph18147330

22. Mehlem A, Hagberg CE, Muhl L, Eriksson U, Falkevall A. Imaging of neutral lipids by oil red O for analyzing the metabolic status in health and disease. Nature Protocols. 2013;8(6):1149–1154. https://doi.org/10.1038/nprot.2013.055

23. Abdel-Salam AM. Functional foods: Hopefulness to good health. American Journal of Food Technology. 2010; 5(2):86–99. https://doi.org/10.3923/ajft.2010.86.99

24. Lazo, M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. In Seminars in liver disease.2008;28(04):339–350. https://doi.org/10.1055/s-0028-1091978

25. Perdomo G, Kim DH, Zhang T, Qu S, Thomas EA, Toledo FGS, *et al.* A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism [S]. Journal of lipid research. 2010;51(6):1298–1311. https://doi.org/10.1194/jlr.M001206

26. Ali K, Abo-Ali EM, Kabir MD, Riggins B, Nguy S, Li L, *et al.* A Western-fed diet increases plasma HDL and LDL-cholesterol levels in ApoD–/–mice. PLoS One. 2014;9(12):e115744. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115744

27. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. Nutrients. 2018;10(4):432. https://doi.org/10.3390/nu10040432

28. Zhang D, Frenette PS. Cross talk between neutrophils and the microbiota. Blood.2019;133(20):2168–2177. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844555

29. Aktas B, De Wolfe TJ, Tandee K, Safdar N, Darien BJ, Steele JL. The Effect of Lactobacillus casei 32G on the Mouse Cecum Microbiota and Innate Immune Response Is Dose and Time Dependent. PLoS ONE. 2015;10(12):e0145784. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145784

30. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. Nutrients. 2019;9(10):1124. https://doi.org/10.3390/nu9101124