

*На правах рукописи*

**ГАНЕНКО**

**Лилия Александровна**

**ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С МИКРОБИОМОМ  
КИШЕЧНИКА И ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

3.1.19 – Эндокринология

1.5.4 – Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Волкова Наталья Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор

**Шестопалов Александр Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Фадеев Валентин Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра эндокринологии №1, заведующий

**Басов Александр Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, профессор; отдел клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 1 ноября 2023 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),

кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Пандемия ожирения сопровождается ростом распространенности эндокринных, метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения (Pedrosa M.R. et al., 2022). Последние данные свидетельствуют о том, что не у всех больных ожирением развиваются обозначенные осложнения (Cobos-Palacios L. et al., 2022). Выявленные различия в метаболических и гемодинамических нарушениях привели к признанию гетерогенности ожирения и выделению разных фенотипов — «метаболически здорового ожирения» (МЗО) и «метаболически нездорового ожирения» (МНЗО). Фенотип МЗО подвержен меньшему риску развития сахарного диабета 2 типа и ССЗ в будущем, в сравнении с МНЗО (Smith G.I. et al., 2019). Распространенность МЗО варьируется от 18% до 44% (Lejawa M. et al., 2021). Такие значительные различия в первую очередь являются результатом отсутствия четких и общепризнанных критериев диагностики МЗО.

Интерес исследователей сосредоточен на фенотипе МЗО как уникальной модели, позволяющей идентифицировать факторы «защищающие» от метаболических нарушений, несмотря на наличие ожирения. На сегодняшний день точные механизмы, обеспечивающие сохранение метаболического здоровья у людей с МЗО не до конца известны.

Следует отметить, что в последние годы значительно изменились представления о системной регуляции обмена веществ. В настоящее время организм человека рассматривается как «суперорганизм», продукт эволюционного симбиоза (мутуализма) макроорганизма и микробиоты, представляющих собой отдельный, чрезвычайно важный, метаболический орган, обеспечивающий макроорганизм витаминами, короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК), незаменимыми аминокислотами, иммунорегуляторными индолами и т.д. (Шестопалов А.В. и соавт., 2020).

Состав и метаболическая активность микробиоты кишечника влияет на различные физиологические процессы. В связи с важной регулирующей ролью микробного сообщества кишечника описано несколько регуляторных осей: «микробиота кишечника – печень – жировая ткань» (Patel D., 2022), «микробиота кишечника – мозг» и т.д. (Morais L.H. et al., 2020; Hamamah S. et al., 2022).

Вызванные развитием цивилизации изменения в характере питания в пользу высококалорийной диеты, образе жизни и снижение физической активности приводят к «разбалансировке» сложившейся стабильной системы «хозяин – микробиом», изменению функционирования регуляторных осей, что влечет за собой нарушения в общей системе регуляции.

Потенциал неблагоприятного и благоприятного влияния микробиома кишечника на метаболический статус и диссоциацию ожирения на фенотипы может быть связан как с составом и разнообразием микробиома, так и со способностью барьерной функции кишечника предотвращать проникновение бактерий и регулировать поступление бактериальных продуктов метаболизма и молекулярных паттернов патогенности микроорганизмов (ПАМП) в системный кровоток (Muscogiuri G. et al., 2019). Известно, что ПАМП и бактериальные метаболиты являются медиаторами в регуляторных осях благодаря способности воздействовать на соответствующие рецепторы на поверхности адипоцитов, вызывая изменения секреции адипокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, процессов дифференцировки белых и бежевых адипоцитов (Shestopalov A.V. et al., 2021).

Следует предположить, что при МЗО и МНЗО происходят изменения и нарушение баланса в системе «суперорганизма», а соответственно и разной степени выраженности в

работе регуляторной оси «микробиота кишечника – печень – жировая ткань» и, как следствие, эндокринной функции жировой ткани.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на то, что фенотип «метаболически здорового ожирения» впервые был описан еще в 1980-х годах Sims E.A., точные механизмы его развития остаются не известными. Большинство проведенных исследований выполнено на животных моделях и имеет противоречивые результаты. Главным препятствием в продвижении понимания метаболически здорового фенотипа ожирения является отсутствие консенсусного определения МЗО, поскольку до сих пор нет единого мнения о том, какие именно показатели предпочтительнее для его диагностики и прогнозирования будущих метаболических, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности в этой популяции.

В последнее время описана регуляторная ось «микробиота кишечника-жировая ткань», которая, вероятно, регулирует депонирующую и эндокринную функции жировой ткани. Однако состояние этой оси и взаимосвязь таксономического состава микробиома кишечника, ее метаболических возможностей и адипокинового и миокинового профилей при фенотипах ожирения остаются слабо изученными.

Таким образом, с целью расширения имеющихся знаний о фенотипах ожирения в популяции и идентификации возможных защитных механизмов, отличающих здоровый фенотип ожирения от нездорового, требуется дальнейшее проведение исследований с применением комплексного подхода, включающего одновременное изучение различных показателей, в частности гормональных, биохимических и микробиологических.

### **Цель исследования**

Оценить взаимосвязь фенотипов ожирения с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой ткани.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности анамнестических данных, образа жизни и социально-экономических факторов при разных фенотипах ожирения.
2. Определить таксономический состав и альфа-разнообразие микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения и у здоровых лиц.
3. Оценить представленность метаболических путей синтеза витаминов и короткоцепочечных жирных кислот в микробиоме кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения и у здоровых лиц.
4. Оценить особенности содержания адипокинов, миокинов и факторов роста в сыворотке крови у пациентов с разными фенотипами ожирения и у здоровых лиц.
5. Установить взаимосвязь клинических, гормональных и биохимических параметров с показателями альфа-разнообразия микробиома кишечника при разных фенотипах ожирения.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведено сопоставление характеристик микробиома кишечника при метаболически здоровом и метаболически нездоровом ожирении и показано снижение показателей альфа-разнообразия микробного сообщества кишечника у пациентов с метаболически нездоровым ожирением и их повышение у пациентов с метаболически здоровым ожирением, проживающих на территории Ростовской области.

2. Впервые проведен анализ представленности метаболических путей в микробиоме кала, выявивший общие для ожирения повышение представленности путей синтеза витаминов В1, К, и характерное только для метаболически нездорового ожирения повышение путей синтеза пантотеновой и фолиевой кислот, биотина, витаминов В2 и В6 и понижение путей синтеза витамина В12.

3. Впервые показано, что только для метаболически здорового ожирения характерно повышение представленности путей образования короткоцепочечных жирных кислот – пропионата и бутирата.

4. Впервые проведено комплексное изучение в сыворотке крови аспросина, остеокальцина, миостатина, VEGF и FGF21 у здоровых лиц и пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением, что расширило и детализировало значение этих биологически активных веществ в формировании фенотипов ожирения и показало участие остеокальцина в системе регуляции при метаболически нездоровом ожирении.

5. Впервые проведен комплексный анализ с одновременным изучением биохимических, гормональных и микробиологических показателей микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения, выявивший наличие взаимосвязи альфа-разнообразия микробиома кишечника с уровнем глюкозы у пациентов с метаболически здоровым ожирением и с клиническими и лабораторными показателями нарушения липидного обмена у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Полученные данные могут быть использованы при разработке персонализированного диетического подхода для сохранения статуса метаболически здорового ожирения.

2. Полученные данные значительно расширили представления об альфа-разнообразии и метаболических возможностях микробиома кишечника и роли некоторых фенотипов микроорганизмов при разных фенотипах ожирения.

3. Полученные результаты актуализируют представления об эндокринной функции жировой и мышечной тканей при разных фенотипах ожирения и могут быть использованы для прогнозирования вероятности манифестации метаболических и сердечно-сосудистых осложнений при ожирении.

4. Полученные результаты существенно дополнили представления о функционировании оси «микробиом кишечника – жировая и мышечная ткани» при разных фенотипах ожирения.

5. Результаты исследования выявили значимые различия фенотипов метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения, что указывает на необходимость их дальнейшего изучения с целью выявления новых механизмов, «защищающих» от метаболических и гемодинамических нарушений.

### **Методология и методы исследования**

Выполнено когортное исследование на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в период с 2020 по 2022 гг. Работа проведена в рамках договора № 0373100122119000041 по проекту «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий от здоровых доноров и пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, нарушением мукозального барьера желудочно-кишечного тракта с целью выявления кандидатных видонеспецифических медиаторов систем quorum sensing микробиоты человека, модулирующих эндокринную и метаболическую функцию жировой ткани». В исследование было включено 265 человек, проживающих на территории Ростовской области. Объект исследования – мужчины и женщины старше 18

лет с индексом массы тела  $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ , предмет исследования – клинико-anamнестические данные, биохимические показатели, уровень адипокинов, миокинов, ростовых факторов в сыворотке крови, состав микробиома кишечника. Все обследуемые участвовали в исследовании добровольно, были проинформированы о целях и задачах исследования, подписали информированное согласие. Для реализации поставленной цели и задач исследования была сформулирована научная гипотеза, проведены клинический опрос и осмотр, анкетирование пациентов, применялись лабораторные методы диагностики, а также методы статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением выявлены различия в анамнезе и образе жизни, пищевом рационе.
2. Метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение характеризуются различными изменениями в таксономическом составе, альфа-разнообразии микробиома кишечника и представленностью в нем метаболических путей синтеза витаминов и короткоцепочечных жирных кислот.
3. Метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение характеризуются различиями в адипокиновом профиле.
4. При метаболически здоровом и метаболически нездоровом ожирении формируются разные кластеры корреляции показателей разнообразия микробиома кишечника. При метаболически нездоровом ожирении нарушается регуляторное влияние микробиома кишечника на эндокринную функцию жировой ткани.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Построению научной гипотезы исследования предшествовали сбор и анализ материала, основанный на данных современной литературы и опубликованных мировых исследований по теме ожирения, его различных фенотипов и их связи с микробиомом кишечника и эндокринной функцией жировой и мышечной тканей. Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается величиной выборки участников исследования, соответствием цели и задач исследования научной гипотезе и дизайну работы, применением современных методов клинического и лабораторного обследования с соблюдением всех требований преаналитического и аналитического этапов на сертифицированном оборудовании. Анализ полученных результатов был проведен с использованием методов современного статистического анализа.

Материалы диссертации представлены на XV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 18-20 ноября 2020 г.), 7 Итоговой научной сессии, посвященной 90-летию Ростовского государственного медицинского университета (г. Ростов-на-Дону, 9 сентября 2020 г.), заседании Ассоциации эндокринологов Ростовской области (г. Ростов-на-Дону, 15 марта 2021 г.), VI Всероссийской научно-практической конференции «Доказательная медицина» (г. Ростов-на-Дону, 7 октября 2021 г.), Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки», Ассоциации «Совет ректоров медицинских и фармацевтических высших учебных заведений», получен диплом II степени (г. Москва, 8-9 февраля 2021 г.), VII Съезде терапевтов ЮФО (г. Ростов-на-Дону, 14-15 октября 2021 г.), Алмазовском молодежном медицинском форуме – 2021 (г. Санкт-Петербург, 12-15 мая 2021 г., Диплом II степени в секции «Эндокринология»), 17-ом Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (г. Москва, 14-15 ноября 2021 г.), 76-ой Итоговой научной конференции РостГМУ (г. Ростов-на-Дону, 22 апреля 2022 г., Диплом I степени в секции «Эндокринная система»), V Петербургском инновационном медицинском форуме (г. Санкт-Петербург, 18-21 мая 2022 г.). Внедрение полученных результатов

диссертационного исследования реализовано в лечебной практике консультативно-поликлинического и терапевтического отделений клиники ФГБОУ ВО РостГМУ, Минздрава России, в центре эндокринологии и сахарного диабета МБУЗ «Городская больница №20 города Ростова-на-Дону», в научной и учебной работе кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 статей, из них 2 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 6 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science, 6 тезисов – в изданиях научных съездов и конференций (3 – в отечественных, 3 – в зарубежных).

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно выбрал направление исследования, изучал и анализировал данные литературы по теме научной работы для выяснения степени ее изученности, на основании чего сформулировал научную гипотезу, цель и задачи исследования. Планировал дизайн исследования, организовывал и выполнял каждый этап исследования, разработал анкету. Лично проводил набор пациентов, формирование клинических групп, анкетирование, клинический опрос и осмотр. Самостоятельно выполнял преаналитическую подготовку биологического материала (кровь, фекалии) для дальнейшего лабораторного исследования, анализировал полученные результаты. Выступал с результатами исследования на форумах различного уровня, совместно с научными руководителями представлял материал к публикациям по теме диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы, иллюстрирована 31 рисунком. Структура диссертации включает в себя введение, 6 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, 3 главы собственных результатов исследования, обсуждения), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и одно приложение. Список литературы включает 367 источников, из них 6 отечественных и 361 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Выполнено когортное исследование на базе ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» и ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в период с 2020 по 2022 гг. Для минимизации влияния климатических условий, характера питания и этнических факторов на кишечный микробиом в исследование были включены люди, проживающие на одной территории (Ростовская

область) в летне-осенний период. В исследование было включено 265 человек, из них мужчин – 44 (16,6%), женщин – 221 (83,4%), средний возраст обследуемых – 47,1±4,8 лет. Критерии включения: возраст >18 лет, ИМТ  $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ , отсутствие приема антибиотиков, пре- и пробиотических препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (протокол № 20/19 от 12.12.2019). Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная, печеночная, сердечная недостаточности), бариатрические вмешательства, заболевания желудочно-кишечного тракта, любое острое заболевание, депрессия, алкоголизм, беременность. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

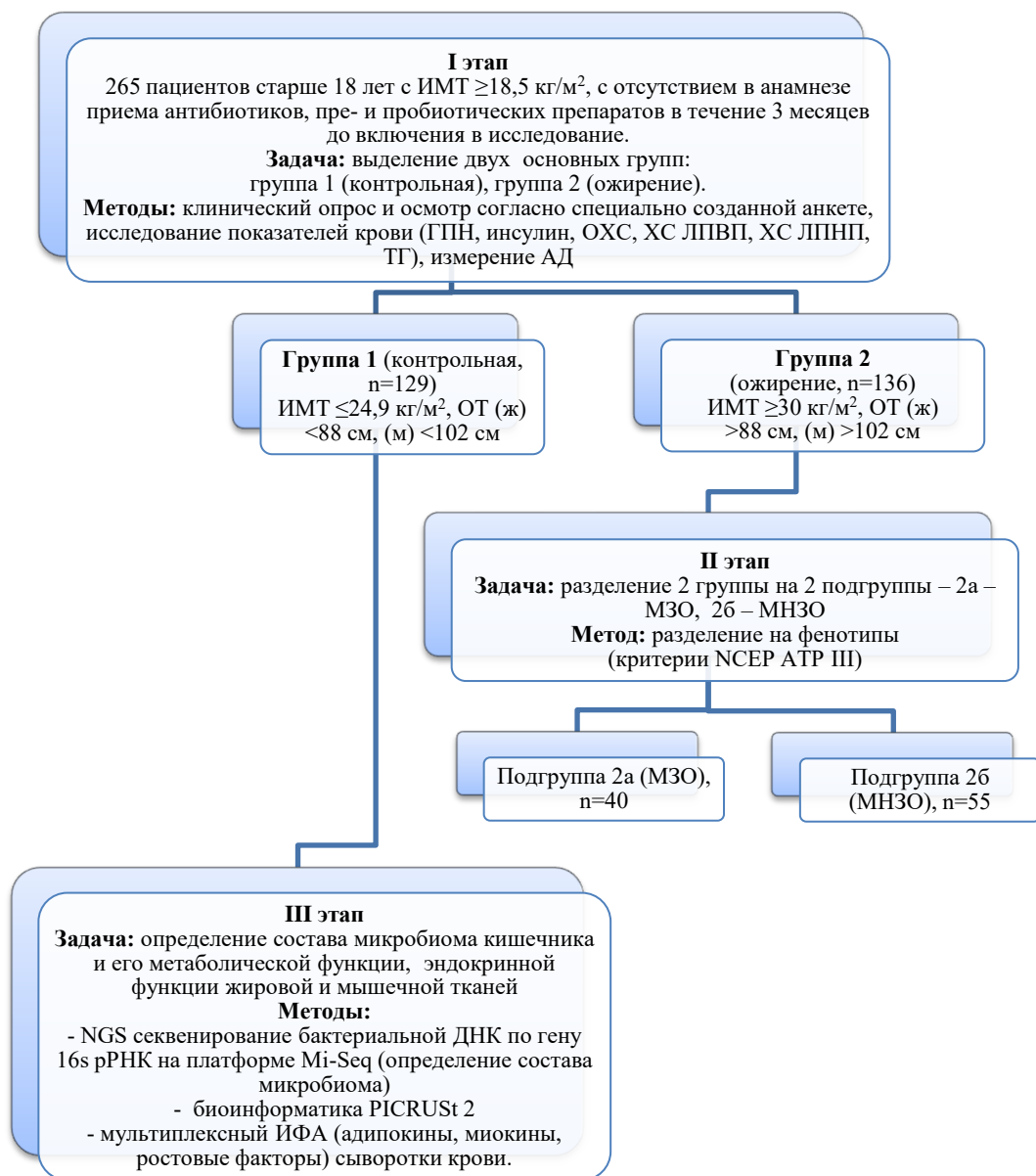


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Примечание:** ГПН – глюкоза плазмы натощак, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, АД – артериальное давление, ОТ – окружность талии, NCEP ATP III – the National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРИИ), м – мужчины, ж – женщины.



На I этапе у всех обследуемых определены антропометрические данные: рост (см), масса тела (кг), ОТ (см), расчет ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ , выполнено измерение уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (мм рт. ст.), оценено состояние липидного и углеводного обменов и проведен опрос согласно специально разработанной анкете. Для стратификации на основные группы были введены дополнительные критерии. Для 1 группы:  $18,5\text{кг}/\text{м}^2 \leq \text{ИМТ} \leq 24,9\text{кг}/\text{м}^2$ , отсутствие метаболических нарушений (дислипидемии, гипергликемии), артериальной гипертензии (АГ). Для 2 группы:  $\text{ИМТ} \geq 30\text{кг}/\text{м}^2$ ; ОТ у мужчин  $>102\text{см}$ , у женщин  $>88\text{см}$ . После чего, были сформированы основные клинические группы: группа 1 ( $n=129$ ) – контрольная (здоровые лица), группа 2 ( $n=136$ ) – пациенты с ожирением. На II этапе исследования из 2-ой группы были сформированы 2 подгруппы в зависимости от метаболического статуса пациентов на основании критериев NCEP-АТР III (Таблица 1): подгруппа 2а – пациенты с МЗО, подгруппа 2б – пациенты с МНЗО.

Таблица 1 – Критерии, используемые для определения метаболического статуса пациентов с ожирением

Критерии	АД, мм рт. ст.	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	ОТ, см	Критерии МЗО
NCEP АТР III	САД $>130$ и/или ДАД $>85$	$\geq 1,7$	$<1,03$ (м) $<1,29$ (ж)	$\geq 6,1$	ОТ (м) $>102$ ОТ (ж) $>88$	$<3$ перечисленных показателей

**Примечание:** АД-артериальное давление, ТГ- триглицериды, ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ГПН - глюкоза плазмы натощак, ОТ- окружность талии, МЗО- метаболически здоровое, NCEP АТР III- NationalCholesterolEducationProgram, AdultTreatmentPanel III (Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии (США) САД- систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление

Здоровый метаболический профиль определялся как  $<3$  из перечисленных показателей в Таблице 1. Оценка ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ определяли коммерческим набором ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония). Инсулин определяли на анализаторе Magpix (BioRad, США), согласно рекомендациям фирмы производителя, с использованием набора фирмы Milliplex методом мультиплексного иммуноферментного анализа (ИФА).

В подгруппу 2а (МЗО) вошли 40 пациентов, из них 6 (15%) мужчин, 34 (85%) женщины, средний возраст –  $49,5 \pm 5,1$  лет, средние значения ИМТ –  $34 \pm 3,9\text{кг}/\text{м}^2$ , ОТ –  $102 \pm 8,4$  см. В подгруппу 2б (МНЗО) включены 55 пациентов, из них 11 (20%) мужчин, 44 (80%) женщин, средний возраст –  $51,3 \pm 3,6$  лет, средние значения ИМТ –  $33,6 \pm 3,4\text{кг}/\text{м}^2$ , ОТ –  $98,9 \pm 7,6$  см.

Задачей III этапа работы являлось исследование кишечного микробиома, эндокринной функции жировой и мышечной тканей у здоровых лиц, у пациентов с ожирением и его фенотипах. Для этого у обследуемых всех групп проводили забор фекалий для секвенирования микробиома кишечника и сыворотки крови для определения адипокинов, миокинов и факторов роста. Количественный анализ секретируемых адипокинов (адипонектин, лептин, аспросин, резистин), миокинов (ирисин, миостатин, FGF21, остеокальцин) и ростовых факторов (VEGF) в сыворотке крови проводили на анализаторе Magpix (BioRad, США) согласно рекомендациям фирмы производителя. Концентрацию аспросина определяли методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone, США). Сбор фекалий обследуемых всех групп проводился согласно справочному пособию под редакцией В.В. Меньшикова. Выделение ДНК из

образцов кала проводилось при помощи набора QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Нидерланды) в соответствии с разработанными стандартными процедурами. Полимеразную цепную реакцию 16S рРНК проводили с помощью ген-специфичных праймеров с дополнительной последовательностью адаптера. Представленность метаболических путей исследована методом реконструкции ненаблюдаемых событий (PICRUSt 2).

В ходе III этапа были определены корреляционные связи между исследуемыми показателями в группах и построены кластерные карты (кластермэпы) для пациентов с МЗО и МНЗО.

### Статистическая обработка результатов исследования

Статистические расчёты выполнялись в Foundation for Statistical Computing (R версия 3.2, Vienna, Austria). Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей, подчиняющихся нормальному распределению, посчитаны средние и средние квадратические отклонения; не подчиняющихся – медианы и квартили [25%, 75%]. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением в двух группах проводилось с помощью теста Стьюдента; в случае, если распределение отличалось от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Частоты качественных показателей сравнивались с помощью точного теста Фишера. Сравнение частот обнаружения филоципов микроорганизмов, верифицированных в фекалиях, проводилось с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, сравнение количественных характеристик проведено с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ количественных показателей проводили с применением коэффициента корреляции Спирмена.

Был проведен кластерный анализ. На первом этапе были рассчитаны матрицы коэффициентов корреляции на языке Python v3.8 для каждой группы пациентов между следующими показателями:

1) каждым показателем клинических данных (ИМТ, ОТ, САД, ДАД, уровни глюкозы, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ОХС) и показателями содержания адипокинов, миокинов и факторов роста в сыворотке крови;

2) каждым показателем клинических данных и показателями микробиома ( $\alpha$ -разнообразие: видовое богатство (количество оперативных таксономических единиц (OTU) с ненулевой представленностью), энтропия Шеннона, индекс преобладания Бергера-Паркера, прямой и обратный индексы Симпсона, индекс Джини-Симпсона, индекс Chao1);

3) показателями микробиома и показателями содержания адипокинов, миокинов и факторов роста в сыворотке крови.

Полученные матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена далее кластеризовали между собой в пределах каждой группы пациентов по расстоянию Манхэттена. Скрипты кластерного анализа данных находятся в открытом доступе в репозитории GitHub:

[https://github.com/ivasilyev/curated\\_projects/tree/master/ashestopalov/nutrition/obesity\\_elisa](https://github.com/ivasilyev/curated_projects/tree/master/ashestopalov/nutrition/obesity_elisa).

По результатам массового корреляционного анализа построены кластерные карты (кластермэпы) для пациентов с разными фенотипами ожирения.

Для предсказания метаболических возможностей кишечной микробиоты был использован PICRUSt2 (Douglas GM, et al 2020), позволивший оценить представленность генов ферментов, нормализованную на количество копий ридов 16S рРНК. Так как коли-

чество копий ридов также зависит от качества исходного образца кала (например, от содержание воды в кале), для адекватного сравнения метаболических возможностей кишечной микробиоты у исследуемых групп пациентов был использован внутренний контроль, позволивший унифицировать полученные результаты. В качестве внутреннего контроля использована величина представленности фермента ЕС: 2.7.7.7 ДНК-полимеразы.

### **Результаты I этапа исследования**

#### **Антропометрические данные, показатели углеводного обмена, инсулинорезистивности и липидного транспорта у здоровых лиц и пациентов с ожирением**

При сравнении антропометрических показателей и уровня АД у обследуемых 1 и 2 групп выявлены статистически достоверные отличия ( $p < 0,0001$ ) для ИМТ, ОТ, САД, ДАД с повышением их значений во 2 группе. При анализе углеводного обмена, инсулинорезистентности и липидного обмена у обследуемых 1 и 2 групп также были выявлены статистически значимые различия (Таблица 2). Уровень ГПН, инсулина и значение индекса инсулинорезистентности (НОМА – IR) были выше во 2 группе ( $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  соответственно). Среди показателей липидного обмена значимые ( $p < 0,05$ ) отличия были обнаружены для двух из них. Так, во 2 группе уровень ХС ЛПВП был ниже, а ТГ – выше ( $p=0,05$ ,  $p=0,02$  соответственно) по сравнению с аналогичными показателями в 1 группе. При этом обе группы были сопоставимы по уровню ОХС ( $p=0,40$ ) и ХС ЛПНП ( $p=0,20$ ).

Таблица 2 – Сравнение клинико-лабораторных показателей обследуемых 1 и 2 групп

Показатели	Группа 1 (n=129)	Группа 2 (n=136)	p
Мужчины	15 (11,6%)	28 (20,6%)	0,88
Женщины	114 (88,3%)	108 (79,4%)	0,89
Возраст, лет	39,6±4,2	49,8±3,9	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,8 [18,4;22]	33,8 [31;36]	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ (женщины), см	73 [68;74,5]	90 [96;105]	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ (мужчины), см	91 [86; 92,5]	102 [98;107]	<b>0,006</b>
САД, мм рт. ст.	100 [90;115]	130 [120;145]	<b>&lt;0,0001</b>
ДАД, мм рт. ст.	65 [60;70]	80 [75;90]	<b>&lt;0,0001</b>
ГПН, ммоль/л	5,06 [4,25; 5,2]	5,66 [5,04;7,29]	<b>0,007</b>
НОМА-IR	1,86 [1,47;2,82]	11,7 [5,08;19,3]	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	4,63 [4,41;5,81]	5,42 [4,56;6,23]	0,40
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3; 3,01]	3,18 [2,39;3,73]	0,20
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,94 [1,5; 2,34]	1,29 [1,15;1,44]	<b>0,05</b>
ТГ, ммоль/л	0,83 [0,47;1,23]	1,61 [1,25;2,5]	<b>0,02</b>
Инсулин, пг/мл	262 [133,6;418,2]	390 [170,02;678,78]	<b>0,001</b>

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГПН – глюкоза плазмы натощак, НОМА-IR – индекс инсулиновой резистентности, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды

### **Результаты II этапа исследования**

Задачей II этапа работы было разделение пациентов с ожирением (группа 2) на метаболические фенотипы (критерии NCEP АТРИИ).

Из 136 пациентов 2 группы 41 человек не смог продолжить дальнейшее участие по немедицинским причинам. Оставшиеся пациенты с ожирением (n=95) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от метаболического статуса: 2а (n=40) – пациенты с МЗО, 2б (n=55) – с МНЗО.

### **Антропометрические данные, показатели углеводного обмена, инсулиносенситивности и липидного транспорта у пациентов с разными фенотипами ожирения**

Пациенты 2а и 2б подгрупп были сопоставимы по возрасту, ИМТ и ОТ. Обследуемые с МЗО характеризовались более благоприятным метаболическим и сердечно-сосудистым профилями по сравнению с фенотипом МНЗО. В подгруппе 2а были снижены ( $p < 0,05$ ) показатели ГПН, инсулина, НОМА-IR, ТГ, САД и ДАД и повышены ( $p < 0,05$ ) – ХС ЛПВП по сравнению с результатами во 2б подгруппе. Сравнение клинико-лабораторных показателей между пациентами 2а и 2б подгрупп представлено в Таблице 3.

Анкетирование с целью определения факторов, которые по данным литературы могут влиять на формирование метаболического фенотипа ожирения, показало, что пациенты с МЗО в отличие от пациентов с МНЗО достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) употребляли овощи, фрукты, реже – сахар и сладкие напитки. Помимо этого, для пациентов с МЗО было характерно грудное вскармливание в анамнезе и отрицательный статус курения. В тоже время отсутствовали различия ( $p > 0,05$ ) по таким анамнестическим данным, как способ родоразрешения, масса тела при рождении, уровень физической активности, продолжительность сна, употребление алкоголя, а также по некоторым социально-экономическим факторам (уровень образования, материальный достаток и семейное положение) (Рисунок 2).

Таблица 3 – Сравнение клинико-лабораторных показателей между пациентами 2а и 2б подгрупп

Показатели	Подгруппа 2а (n=40)	Подгруппа 2б (n=55)	p
Мужчины	6 (15%)	11 (20%)	0,60
Женщины	34 (85%)	44 (80%)	0,60
Возраст, лет	49,05±5,1	51,3±3,6	0,70
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 [31;36]	33 [31;36]	0,59
ОТ (женщины), см	100 [96;104]	100 [93;102]	0,10
ОТ (мужчины), см	103 [98;106]	102 [97;102,5]	0,10
САД, мм рт. ст.	120 [110;125]	145 [136;150]	<b>&lt;0,0001</b>
ДАД, мм рт. ст.	75 [70;80]	90 [90;95]	<b>&lt;0,0001</b>
ГПН, ммоль/л	4,88 [4,57;5,28]	7,2 [6,14;8,62]	<b>&lt;0,0001</b>
НОМА-IR	7,48 [3,3;12]	14,4 [7,57;27,37]	<b>0,0001</b>
ОХС, ммоль/л	5,08 [4,31;6,01]	5,74 [4,57;6,5]	0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,78;3,53]	3,1 [1,95;3,79]	0,34
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,21;1,47]	1,2 [1,08;1,45]	<b>0,02</b>
ТГ, ммоль/л	1,19 [0,91;1,46]	2,39 [1,77;3,16]	<b>&lt;0,0001</b>
Инсулин, пг/мл	284,92 [142,25;529,07]	389,96 [221;721,57]	<b>0,05</b>

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГПН – глюкоза плазмы натощак, НОМА-IR – индекс инсулиновой резистентности, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды

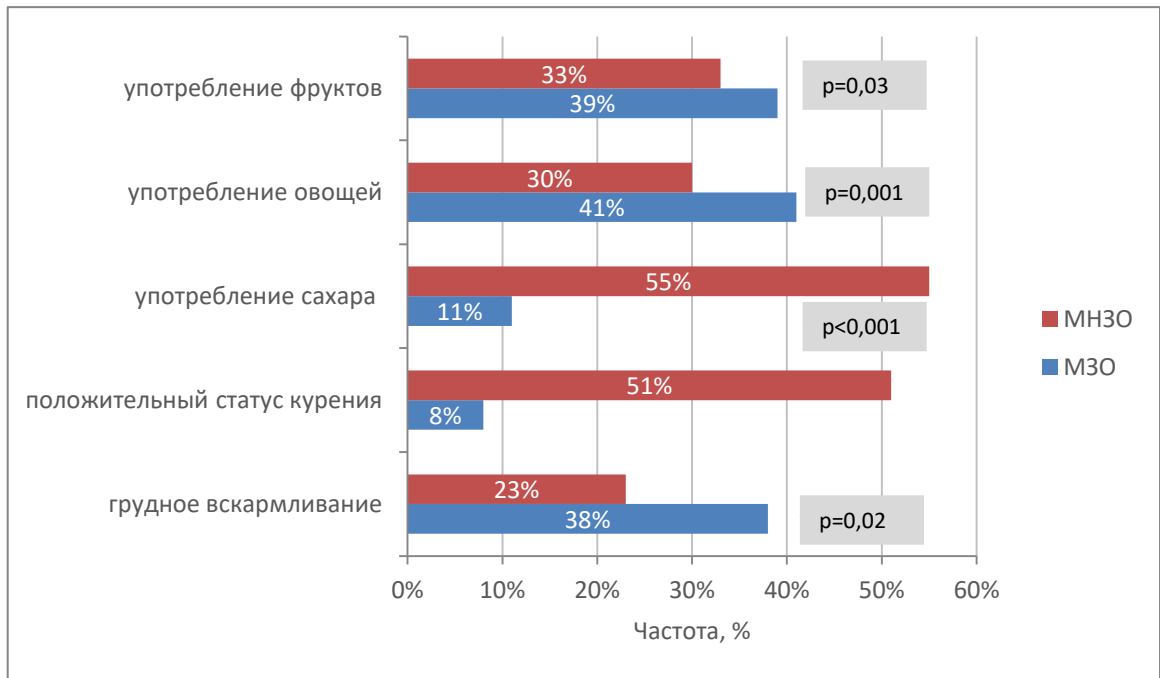


Рисунок 2 – Статистически значимые отличия анамнестических данных, пищевого рациона и образа жизни у пациентов с метаболически здоровым ожирением и метаболически нездоровым ожирением

Таким образом, в ходе II этапа исследования было установлено, что, несмотря на сопоставимые значения ИМТ и ОТ, пациенты с МЗО имели более благоприятный метаболический и сердечно-сосудистый профиль по сравнению с фенотипом МНЗО.

### Результаты III этапа исследования

#### Микробиом кишечника у пациентов с ожирением, разными фенотипами ожирения у здоровых лиц

В микробиоме кишечника обследуемых 1 и 2 групп в 100,0% случаев регистрировали пять (20,8%) филогенов микроорганизмов (Unassigned; Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria) из 24 изученных (Рисунок 3). Помимо вышеуказанных филогенов, в обеих группах доминировали Verrucomicrobia (85,0% и 88,0% соответственно), Tenericutes (81,0% и 93,0% соответственно) и Cyanobacteria (76,0% и 82,0% соответственно).

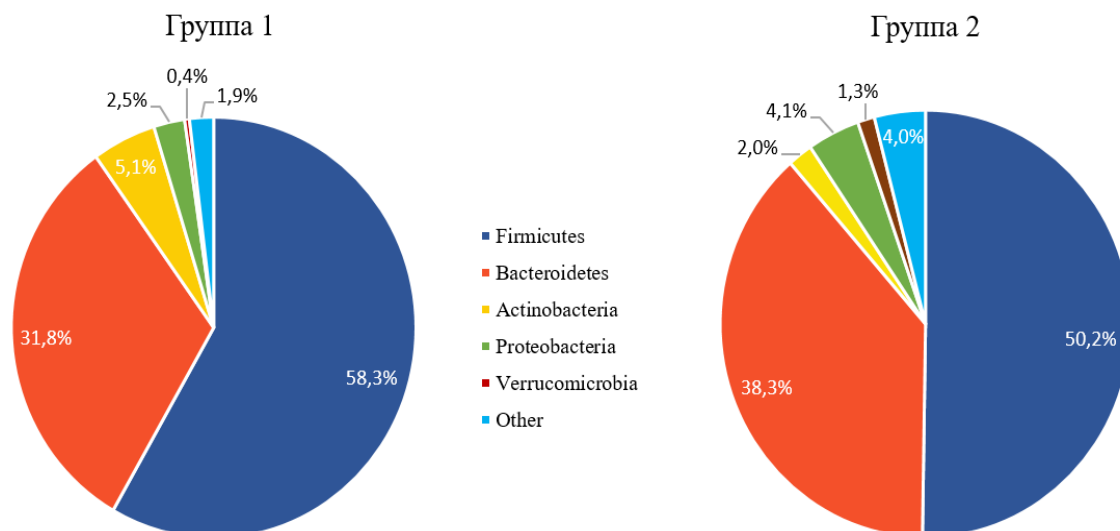


Рисунок 3 – Средняя относительная представленность филоципов в фекалиях обследуемых 1 и 2 групп (включены филоципы микроорганизмов, представленность которых >1,0% хотя бы в одной группе)

Статистически значимые различия по признаку частот обнаружения были зарегистрированы для трех филоципов (*Tenericutes* ( $p=0,007$ ), *Lentisphaerae* ( $p=0,047$ ), *Planctomycetes* ( $p=0,03$ )) с увеличением частоты встречаемости показателя у пациентов с ожирением. При анализе количественных показателей в группах статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) обнаружена для *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* *Cyanobacteria*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*) микробиоты. У пациентов с ожирением для филоципов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*) регистрировали статистически значимо более высокие уровни ( $p < 0,05$ ) изучаемых показателей, а для – *Actinobacteria* и *Firmicutes* – более низкие ( $p < 0,05$ ).

При анализе частот обнаружения изучаемых филоципов микроорганизмов у пациентов с разными фенотипами ожирения значимые отличия обнаружены лишь для филоципа *Lentisphaerae*, который достоверно реже ( $p=0,03$ ) регистрировался в подгруппе МНЗО. Статистически значимые отличия в количественных показателях зарегистрированы для двух филоципов, они были повышены для *Bacteroidetes* и снижены для *Firmicutes* ( $p=0,03$ ) при МНЗО.

В ходе III этапа исследования в 1 и 2 группах было оценено альфа-разнообразие микробиома кишечника с расчетом индексов Шеннона, Симпсона, *Chao1* и количество OTUs (Таблица 4). Статистически значимые различия обнаружены для индекса *Chao1*, что свидетельствует о снижении альфа-разнообразия в образцах кала пациентов с ожирением.

Таблица 4 – Характеристики альфа-разнообразия микробиома фекалий у пациентов с ожирением, метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и здоровых лиц.

Индексы	Группа 1	Группа 2	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
Индекс Симпсона	0,981 [0,979–0,982]	0,977 [0,975–0,981]	0,978 [0,971–0,986]	0,976 [0,973–0,981]
Индекс Шеннона	7,80 [7,71–7,90]	7,82 [7,63–8,11]	8,28* [7,67–8,76]	7,63† [7,46–7,90]
Индекс Chao1	4010,16 [3871,53–4256,37]	4018,56* [3647,52–4492,64]	4899,13* [4139,88–5384,25]	3631,75† [3214,01–4118,26]
Количество OTUs	1974,50 [1865,86–2060,00]	2015,00 [1930,17–2285,94]	2479,00* [1982,88–2727,61]	1930,00† [1743,64–2125,33]

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и ее 95%-ного доверительного интервала; \* – различия достоверны по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ); † – различия достоверны по сравнению с МЗО ( $p < 0,05$ ).

Обращает внимание, что при МЗО индексы Шеннона, Chao1 и общее количество OTUs статистически значимо выше не только в сравнении с группой МНЗО, но и с группой здоровых лиц. Вероятно, что повышение альфа-разнообразия является протективным механизмом микробного сообщества, предотвращающим развитие метаболических нарушений при ожирении.

### Метаболические пути микробиоты фекалий у пациентов с ожирением, разными фенотипами ожирения и у здоровых лиц

Методом реконструкции ненаблюдаемых состояний в микробиоме кала здоровых лиц и больных с ожирением было идентифицировано 367 метаболических путей. При этом у больных с ожирением в микробиоме 156 (42,5%) метаболических путей были повышены и 44 (12,0%) понижены (Рисунок 4).

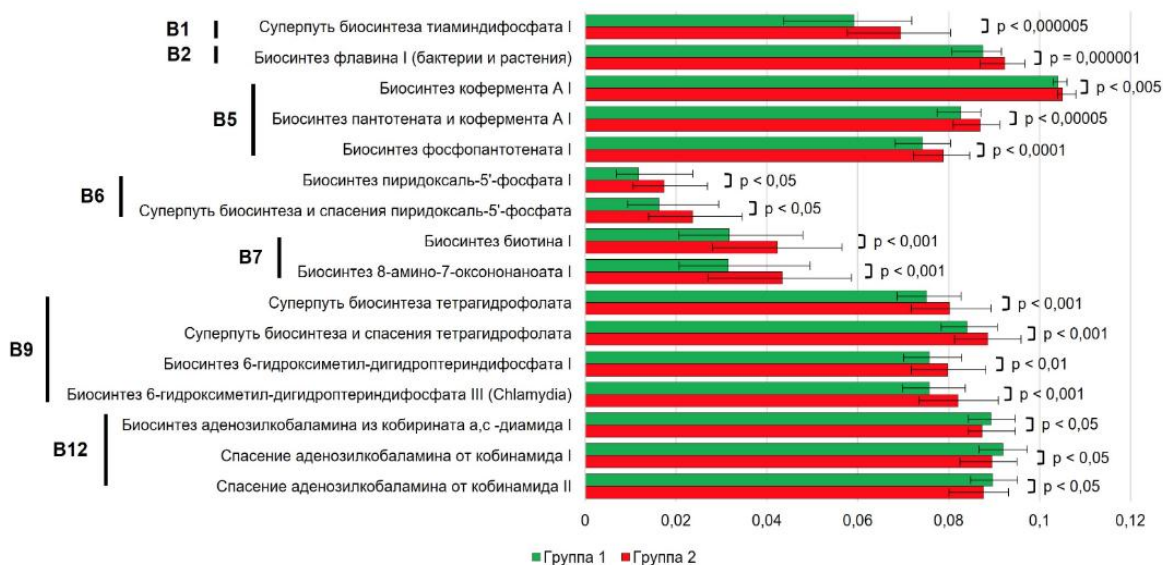


Рисунок 4 – Представленность метаболических путей синтеза витаминов в микробиоме кала здоровых лиц и пациентов с ожирением

Общим признаком обоих фенотипов ожирения является повышение потенциальной способности синтеза витаминов К и В, но только для МНЗО характерно повышение способности синтеза витаминов В2, В6, пантотеновой и фолиевой кислот и снижение синтеза витамина В12. Также у больных с ожирением отмечается повышение представленности путей продукции пропионата и бутирата из пирувата. Следует отметить и незначительное повышение малопредставленных путей метаболизма пропионата (метилцитратные циклы). Вместе с тем, выявлено снижение представленности пути образования бутирата из ацетил-СоА, продукции изобутирата и ацетата и конверсии ацетата в метан. Разные фенотипы ожирения отличаются представленностью путей метаболизма КЦЖК – только при МНЗО повышаются представленность путей образования пропионата и бутирата.

### **Эндокринная функция жировой и мышечной тканей у здоровых лиц, пациентов с ожирением и у пациентов с разными фенотипами ожирения.**

Также на III этапе исследования было проведено определение и сравнение изучаемых адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови у пациентов с ожирением и здоровых лиц (Таблица 5). Статистически значимые отличия выявлены в содержании адипонектина, лептина и аспросина. У пациентов с ожирением уровень адипонектина был ниже ( $p < 0,05$ ), а лептина и аспросина – выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 5 – Сравнение показателей адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови у обследуемых 1 и 2 групп

Показатели	Группа 1 (n=129)	Группа 2 (n=136)	P
Адипонектин, нг/мл	2149800 [62542;6457800]	591180 [22366;6457800]	<b>0,05</b>
Лептин, пг/мл	3999,9 [1120,2;10099,7]	11291,9 [5541,5;17827,9]	<b>&lt;0,0001</b>
Резистин, пг/мл	52364,7 [32515,5;116732]	46147,5 [27968,2;104077,3]	0,35
Аспросин, пг/мл	0,2 [0;0,4]	0,35 [0;0,5]	<b>0,01</b>
VEGF, пг/мл	73,2 [44,93;139,3]	58,45 [35,5;143,3]	0,19
Остеокрин, пг/мл	55,2 [37,7;74,3]	45,23 [34,2;69,6]	0,14
FGF21, пг/мл	0 [0;56,9]	0 [0;83,5]	0,14

**Примечание:** VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF21- фактор роста фибробластов 21

При сравнении уровней адипокинов и миокинов в сыворотке крови у пациентов с МЗО, МНЗО и здоровыми лицами обнаружены выявленные ранее тенденции при ожирении – при МЗО и МНЗО уровень адипонектина был значимо ниже ( $p < 0,05$ ), а лептина и аспросина – выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Причем пациенты с МНЗО имели более низкий ( $p < 0,05$ ) уровень адипонектина и лептина, чем пациенты с МЗО. Также при МНЗО было обнаружено статистически значимое возрастание уровней FGF21 (Таблица 6).



Таблица 6 – Сравнение показателей адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови у пациентов с разными фенотипами ожирения

Показатели	Подгруппа 2а (n=40)	Подгруппа 2б (n=55)	P
Адипонектин, нг/мл	75618[25132;6457800]	57891,5[22616,75;2606600]	<b>0,003</b>
Лептин, пг/мл	13808,18 [6332,9;17956,5]	9942,72 [4664,5;16802,9]	<b>0,002</b>
Резистин, пг/мл	48637,48 [33229,7;97603,3]	43421,05 [26433,7;109927,6]	0,70
Аспросин, пг/мл	0,46 [0,23;0,6]	0,38 [0;0,57]	0,37
VEGF, пг/мл	56,33 [19,89;145,32]	58,97 [39,61;163,05]	0,34
Остеокрин, пг/мл	44,03 [35,91;59,08]	48,96[32,22;78,6]	0,57
FGF21, пг/мл	0 [0;31,44]	13,98 [0;90,49]	<b>0,05</b>

**Примечание:** VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF21- фактор роста фибробластов 21

Таким образом, полученные результаты в ходе III этапа исследования демонстрируют, что таксономический состав, альфа-разнообразие и представленность метаболических путей микробиома кишечника и эндокринная функция жировой ткани при МЗО и МНЗО различны.

Был выполнен массовый корреляционный анализ, с помощью которого выявлено наличие характерных для каждого фенотипа ожирения положительно ( $r \geq 0,3$ ) связанных кластеров. Для подгруппы пациентов с фенотипом МЗО характерна следующая кластеризация: 1) корреляции уровня глюкозы с обратными индексами разнообразия микробиома кишечника (индекс Бергера-Паркера, Джини Симпсона, обратный индекс Симпсона), 2) корреляции уровней лептина, инсулина, ирисина и значения НОМА с концентрацией VEGF, 3) корреляции концентрации FGF21 и ХС ЛПВП с прямыми индексами разнообразия кишечного микробиома (Chao1, количество OTUs, индекс Шеннона, Симпсона (Рисунок 5)).

Кластеризация корреляций уровня глюкозы с обратными индексами разнообразия микробиома кишечника демонстрирует взаимосвязь между микробиотой и уровнем глюкозы и указывает на то, что при МЗО микробиота кишечника влияет на концентрацию глюкозы и, вероятно, удерживает ее уровень в нормальном диапазоне, несмотря на наличие ожирения. Кластеризация корреляций VEGF с показателями углеводного обмена и инсулинорезистентности демонстрирует, что гипоксия оказывает регуляторное влияние при МЗО. Кластеризация корреляций прямых индексов разнообразия кишечного микробиома с FGF21, ХС ЛПВП свидетельствует о протективном эффекте микробного разнообразия при этом фенотипе ожирения, вероятно, вследствие сохранности регуляторной оси «микробиота-печень-жировая ткань».

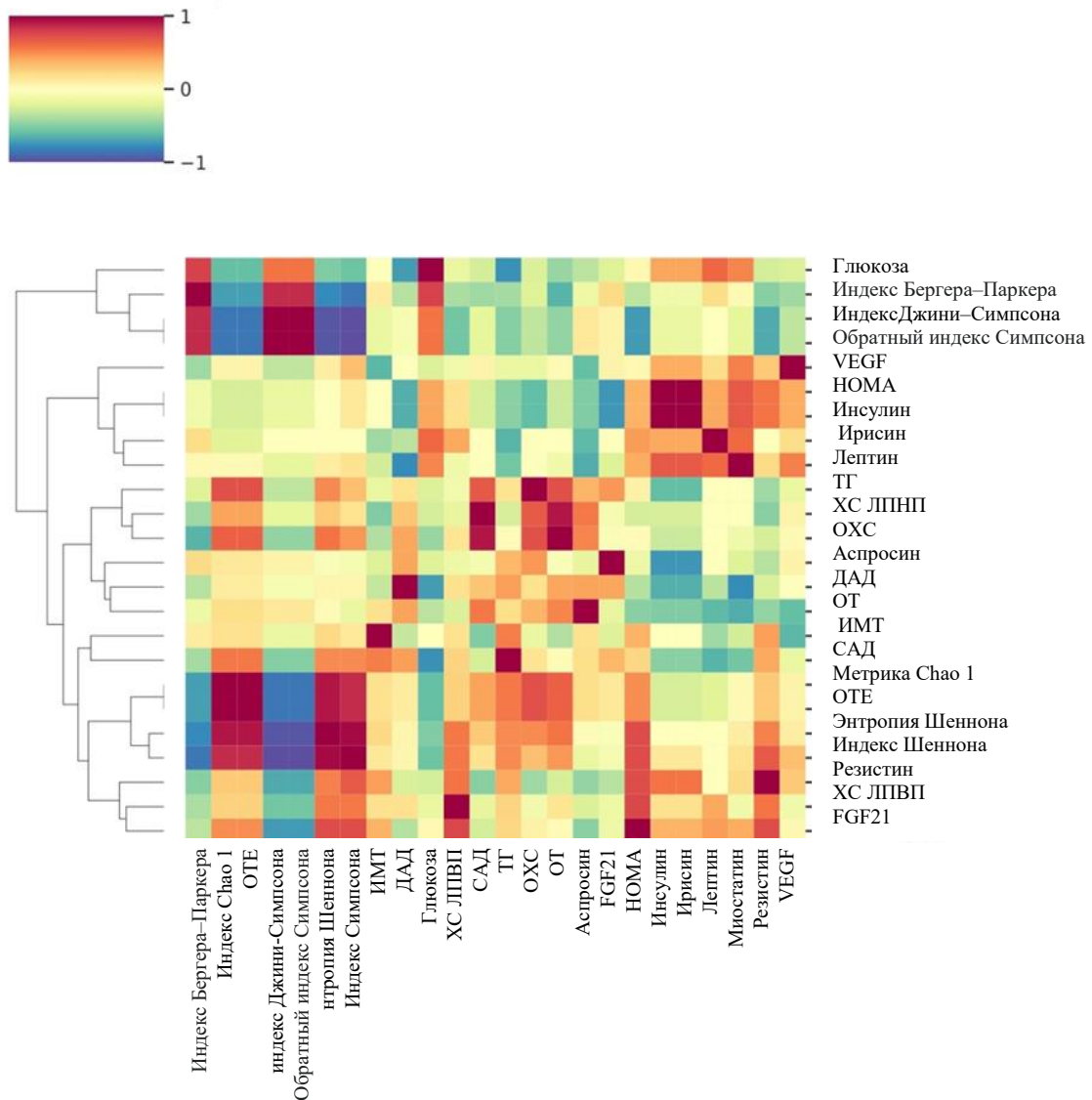


Рисунок 5 – Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с метаболически здоровым ожирением между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидным профилем и показателями разнообразия микробиома кишечника

Для пациентов с фенотипом МНЗО не было выявлено характерной для МЗО кластеризации показателей разнообразия микробиома кишечника с уровнем глюкозы, что указывает на утрату влияния микробиоты кишечника на регуляцию уровня глюкозы крови (Рисунок 6). Более того, при МНЗО обратные индексы разнообразия имели высокую взаимосвязь с ИМТ, САД, ДАД, ХС ЛПНП, ОХС, НОМА-IR и инсулином, а прямые индексы разнообразия кишечного микробиома продемонстрировали высокую корреляцию с миостатином, ТГ, VEGF, FGF21, резистином и лептином. Это свидетельствует о том, что снижение разнообразия микробного сообщества кишечника при данном типе ожирения напрямую связано с клиническими и биохимическими проявлениями метаболического синдрома и СД 2 типа.

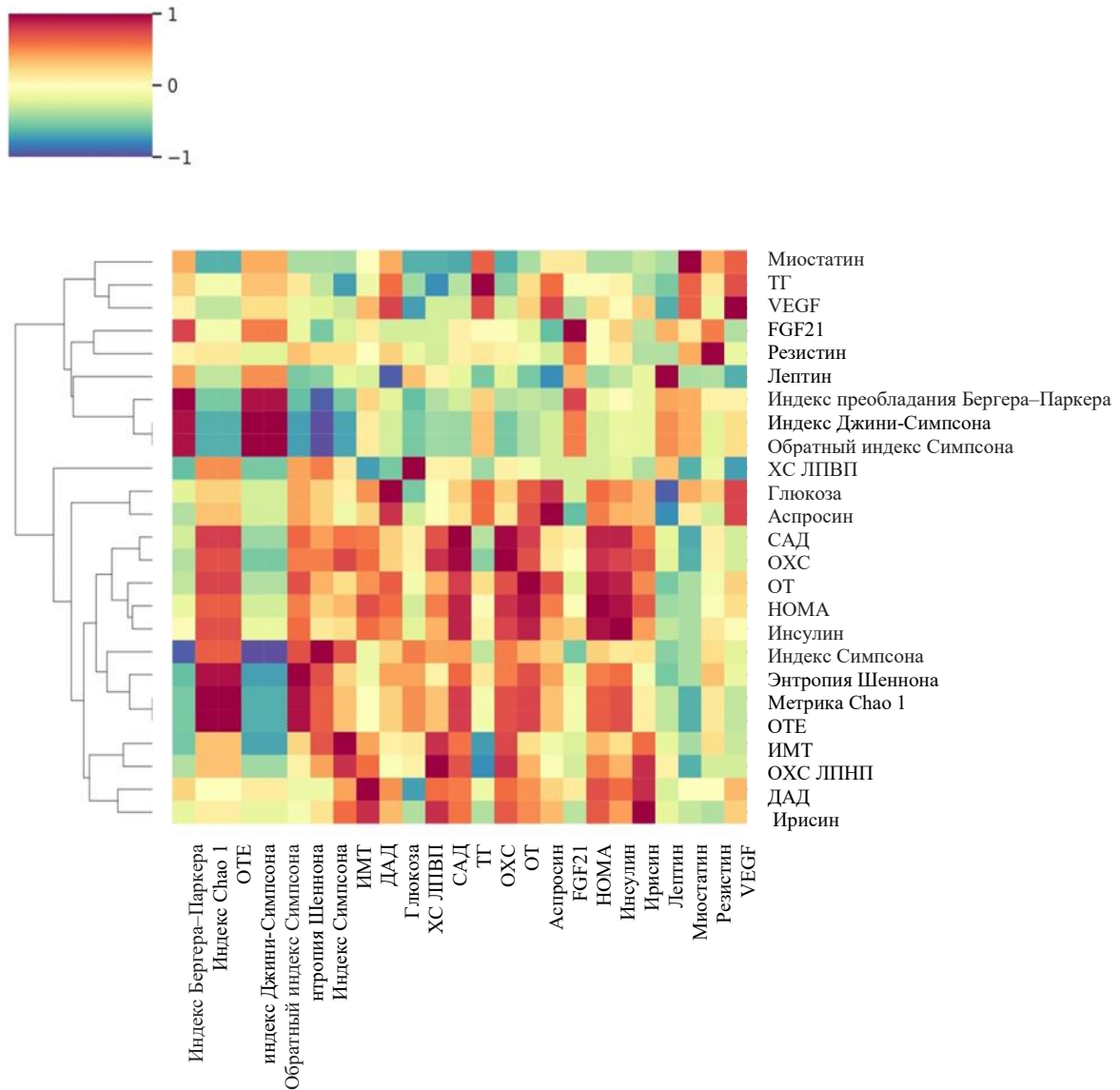


Рисунок 6 – Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с метаболически нездоровым ожирением между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидным профилем и показателями разнообразия микробиома кишечника

Полученные данные свидетельствуют о различной регуляторной роли микробиоты кишечника в оси «микробиом кишечника – печень – жировая и мышечная ткани» при разных фенотипах ожирения и появлению патологических взаимосвязей при МНЗО.

### Выводы

1. Пациенты с метаболически здоровым ожирением по сравнению с метаболически нездоровым ожирением характеризуются более благоприятным анамнезом: грудным вскармливанием, отрицательным статусом курения, высоким содержанием в пищевом рационе овощей и фруктов и низким – легкоусвояемых углеводов.

2. Ожирение характеризуется изменениями в микробиоме кала в виде повышения доли Bacteroidetes, Proteobacteria и Fusobacteria и снижения – Actinobacteria и Firmicutes, более выраженными при метаболически нездоровом ожирении, а также повышением альфа-

разнообразия при метаболически здоровом ожирении и его понижением при метаболически нездоровом ожирении.

3. Микробное сообщество кишечника пациентов с метаболически нездоровым ожирением характеризуется большей представленностью путей синтеза витаминов (витамины К, В1, В2, В6, пантотеновая и фолиевая кислоты, биотин), короткоцепочечных жирных кислот и снижением путей синтеза витамина В12.

4. У пациентов с метаболически здоровым ожирением уровни адипонектина, лептина, VEGF и FGF21 выше, чем у лиц с метаболически нездоровым ожирением.

5. Метаболически здоровое ожирение характеризуется наличием кластера корреляций концентрации глюкозы крови с показателями разнообразия микробного сообщества кишечника, который отсутствует при метаболически нездоровом ожирении, что свидетельствует о нарушении регуляторного влияния микробиома кишечника в оси «микробиота кишечника – печень – жировая и мышечная ткани» при метаболически нездоровом ожирении. При метаболически нездоровом ожирении формируются кластеры корреляции показателей разнообразия микробиома кишечника с клиническими (индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление), биохимическими параметрами нарушения липидного обмена и инсулинорезистентности (триглицериды, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, инсулин, индекс инсулинорезистентности).

### **Практические рекомендации**

1. Полученные данные могут быть использованы для разработки персонализированного диетического подхода для сохранения статуса метаболически здорового ожирения.

2. Полученные результаты могут быть использованы для улучшения витаминного статуса путем модуляции микробиома кишечника с помощью пре- и пробиотического вмешательства.

3. Полученные данные по изменению микробиома фекалий при ожирении по сравнению со здоровыми лицами могут являться основой для разработки принципиально нового терапевтического направления – микробиом-ассоциированного лечения ожирения и метаболических нарушений с помощью пробиотических препаратов.

4. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования фенотипа ожирения и проведения ранней профилактики развития метаболических нарушений.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования**

В связи с клинической значимостью полученных результатов целесообразно дальнейшее проведение исследования на большей выборке пациентов, а также исследование микробиома кишечника не только на уровне фило типов, но и отдельных видовов микроорганизмов и их метаболических путей, помимо этого представляет интерес изучение других адипокинов и миокинов как с целью подтверждения полученных данных, так и для выявления новых механизмов, «защищающих» от метаболических и гемодинамических нарушений при ожирении. Полученные данные позволят расширить представление о патогенезе фенотипов ожирения и в перспективе разработать новые методы лечения ожирения в зависимости от фенотипа.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ганенко, Л.А. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? / Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, М.И. Поркшеян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 6-16.
2. Ганенко, Л.А. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля. Современное состояние проблемы (часть I) / Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, С.Н. Головин, Е.А. Березняк // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 1,1. – С. 141-144.
3. Ганенко, Л.А. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть II) / Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, С.Н. Головин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 391-397.
4. Ганенко, Л.А. Особенность микробиоты толстой кишки у пациентов с разными фенотипами ожирения (пилотное исследование) / Н.И. Волкова, Ю.Л. Набока, Л.А. Ганенко, О.С. Оксенюк // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 38-45.
5. Ganenko, L.A. The Peculiarity of The Gut Microbiota in Patients with Different Phenotypes of the obesity (Pilot Study) / N. Volkova, Y. Naboka, L. Ganenko, O. Oksenuk, I. Davidenko, I. Dzerieva, A. Zibarev, I. Reshetnikov, J. Sorokina, J. Degtyareva // Journal of the Endocrine Society, V.4, Issue Supplement 1, April-May. 2020, A. 607-608.
6. Ганенко, Л.А. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья) / А.М. Гапонов, Н.И. Волкова, Ю.Л. Набока, М.И. Маркелова, М.Н. Синягина, А.М. Харченко, Д.Р. Хуснутдинова, С.А. Румянцев, А.В. Тутельян, В.В. Макаров, С.М. Юдин, А.В. Шестопалов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Е. 98. – № 2. – С. 144-155.
7. Ганенко, Л.А. Различные фенотипы ожирения: фокус на микробиом кишечника и адипомиокиновый профиль / М.Д. Меренкова, Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко // Трансляционная медицина (приложение 2). Тезисы Алмазовского молодежного медицинского форума. – 2021. – С. 320-321.
8. Ганенко, Л.А. Алкилрезорцинолы – новые потенциальные биорегуляторы в системе суперорганизма (человек-микробиота) / А.В. Шестопалов, А.М. Гапонов, А.А. Заболотнева, С.А. Апполонова, П.А. Маркин, О.В. Борисенко, А.В. Тутельян, А.Г. Румянцев, Е.Д. Теплякова, В.Ф. Шин, Д.В. Савчук, Н.И. Волкова, Д.А. Ганенко, В.В. Макаров, С.М. Юдин, С.А. Румянцев // Известия РАН. Серия биологическая. – 2022. – № 3. – С. 246-257.
9. Ганенко, Л.А. Взаимосвязь содержания нейротрофинов кишечного микробиома при различных метаболических типах ожирения / И.М. Колесникова, А.М. Гапонов, С.А. Румянцев, Л.А. Ганенко, Н.И. Волкова, Т.В. Григорьева, А.В. Лайков, В.В. Макаров, С.М. Юдин, А.В. Шестопалов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2022. – Т. 58. – № 4. – С. 298-310.
10. Ganenko, L.A. Features of the taxonomic composition of the gut microbiome in patients with obesity and normal body weight / L. Ganenko, N. Volkova, A. Shestopalov, J. Naboka, I. Davidenko, I. Reshetnikov // World of Microbiome Conference, Austria – 2022. – AS12.
11. Ганенко, Л.А. Особенности состава микробиома кишечника, эндокринной функции жировой и мышечной ткани у пациентов с ожирением и у здоровых людей / Л.А. Ганенко, Н.И. Волкова // Трансляционная медицина (приложение 1). Тезисы V Инновационного Петербургского медицинского форума, Санкт-Петербург – 2022. – С. 108.

12. Ganenko, L.A. The intestinal microbiome and the adipomyokine profile of different phenotypes of obesity / N. Volkova, L. Ganenko, Y. Naboka, A. Shestopalov, I. Davidenko, J. Degtyareva // 23st European Congress of Endocrinology. – Endocrine Abstracts, 2022. – V.81. – EP – 259-260.

13. Ганенко, Л.А. Взаимосвязи «кишечный микробиом – нейротрофины» при различных метаболических типах ожирения / И.М. Колесникова, А.М. Гапонов, С.А. Румянцев, Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко, Т.В. Григорьева, А.А. Лайков, А.В. Шестопапов // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Москва, 2022. – С. 61-62.

14. Ганенко, Л.А. Адипокины и миокины как индикаторы фенотипов ожирения и их связь с показателями разнообразия кишечного микробиома/ А.В. Шестопапов, Л.А. Ганенко, Т.В. Григорьева, А.В. Лайков, И.Ю. Васильев, И.М. Колесникова и др.// Вестник РГМУ. – 2023. – Т.1.

### Список сокращений

АГ	- артериальная гипертензия
ГПН	- глюкоза плазмы натощак
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИМТ	- индекс массы тела
ИФА	- иммуноферментный анализ
КЦЖК	- короткоцепочечные жирные кислоты
МЗО	- метаболически здоровое ожирение
МНЗО	- метаболически нездоровое ожирение
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
ПАМП	- молекулярные паттерны патогенности микроорганизмов
САД	- систолическое артериальное давление
СД 2 тип	- сахарный диабет 2 тип
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	- Триглицериды
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
FGF21	- фактор роста фибробластов 21
НОМА-IR	- индекс инсулинорезистентности
NCEP ATP III	- NationalCholesterolEducationProgram, AdultTreatmentPanel III (Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии (США))
VEGF	- сосудистый эндотелиальный фактор роста