

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Волкова Наталья Ивановна

доктор медицинских наук,

Шестопалов Александр Вячеславович

доктор медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Ожирение: эпидемиология, определение, классификация, диагностика.....	15
1.2. Ожирение – гетерогенное заболевание	17
1.2.1. Метаболически нездоровое ожирение.....	17
1.2.2. Метаболически здоровое ожирение.....	20
1.2.3. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у пациентов с метаболически здоровым ожирением.....	24
1.2.4. Влияние модификации образа жизни на метаболически здоровое ожирение.....	25
1.2.5. Применение концепции метаболически здорового ожирения в клинической практике.....	26
1.2.6. Конверсия фенотипов ожирения.....	27
1.2.7. Теории патогенеза метаболически здорового ожирения.....	28
1.2.8. Нерешенные вопросы патогенеза ожирения и его фенотипов.....	32
1.3. Ожирение и микробиом кишечника.....	34
1.3.1. Микробиом кишечника при ожирении и его фенотипах.....	34
1.3.2. Роль микробиома кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля.....	37
1.4. Эндокринная функция жировой и мышечной тканей: роль адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови в развитии ожирения и его метаболического профиля.....	41
1.5. Резюме.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1. Дизайн исследования.....	53
2.2. Клиническая характеристика обследуемых в группах.....	56

2.3. Методы исследования.....	56
2.3.1. Клинический опрос и осмотр.....	56
2.3.2. Анкетирование.....	58
2.3.3. Лабораторное обследование.....	58
2.3.4. Исследование микробиома кишечника.....	61
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	63
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ.....	66
3.1. Антропометрические данные, показатели углеводного обмена, инсулиносенситивности и липидного транспорта у здоровых лиц и пациентов с ожирением.....	66
3.2. Антропометрические данные, показатели углеводного обмена, инсулиносенситивности и липидного транспорта у пациентов с разными фенотипами ожирения.....	67
3.3. Некоторые аспекты анамнеза и факторов образа жизни у пациентов с разными фенотипами ожирения.....	69
3.4. Резюме	70
ГЛАВА 4. МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ, РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.....	72
4.1. Микробиом кишечника у здоровых лиц и пациентов с ожирением.....	72
4.2. Сравнение микробиома кишечника здоровых лиц с микробиомом кишечника при разных фенотипах ожирения.....	77
4.3. Некоторые видовые паттерны микробиома кишечника у здоровых лиц и у пациентов с ожирением.....	84
4.4. Некоторые видовые паттерны микроорганизмов микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения, сравнение видовых паттернов микробиома кишечника здоровых лиц с фенотипом мета- болически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения.....	86
4.5. Метаболические пути микробиоты фекалий у пациентов с ожирением,	

разными фенотипами ожирения и у здоровых лиц.....	90
4.6. Резюме	100
ГЛАВА 5. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНЕЙ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	105
5.1. Адипокины, миокины и ростовые факторы в сыворотке крови у здоровых лиц и у пациентов с ожирением.....	105
5.2. Адипокины, миокины и ростовые факторы в сыворотке крови у пациентов с разными фенотипами ожирения.....	108
5.3. Резюме	119
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	162
ВЫВОДЫ.....	163
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	203
Анкета.....	203

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Пандемия ожирения сопровождается ростом распространенности эндокринных, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и представляет одну из важнейших проблем современного здравоохранения [240]. Последние данные свидетельствуют о том, что не у всех больных ожирением развиваются обозначенные осложнения [303]. Выявленные различия в метаболических нарушениях и гемодинамических нарушениях у пациентов привели к признанию гетерогенности ожирения и выделению разных фенотипов ожирения – «метаболически здорового ожирения» (МЗО) и «метаболически нездорового ожирения» (МНЗО). Фенотип МЗО подвержен меньшему риску развития СД 2 типа и ССЗ в будущем, в сравнении с МНЗО [302]. Распространенность МЗО варьируется от 18 до 44% среди пациентов с ожирением [303]. 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 известны. Результаты большинства исследований не выявили значимых различий между фенотипами ожирения в особенностях образа жизни, питания, физической активности, продолжительности сна и др. [150, 302, 321]. Генетические факторы, сохраненная чувствительность рецепторов к инсулину и отсутствие вялотекущего воспаления, которые ранее считались основными этиологическими составляющими развития метаболически здорового фенотипа, в настоящее время поставлены под сомнение, а последние научные данные связывают патогенез МЗО с эндокринной дисфункцией жировой и мышечной тканей, проявляющейся через изменения в уровнях повышающих и понижающих инсулинорезистентность и

адипогенез адипокинов и миокинов. Эти биологически активные пептиды синтезируются в адипоцитах (адипонектин, лептин, аспросин, висфатин, резистин и др.) и миоцитах (ирисин, остеокрин, миостатин, FGF21 и др.) и оказывают как местное, так и системное влияние на липидный и углеводный обмен, способствуя формированию метаболически здорового или нездорового фенотипа ожирения [85, 118, 241]. На белых адипоцитах экспрессируются рецепторы врожденного иммунитета – TLR 3, 4, 7, 9, что указывает на то, что эндокринная и метаболическая активность жировой ткани регулируется молекулярными паттернами патогенности микроорганизмов (ПАМП). Основным источником ПАМП является микробиом кишечника [143, 212]. Влияние микробиома кишечника на метаболическое здоровье является быстро развивающейся областью исследований. 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 ПАМП в системный кровоток [224]. Известно, что ПАМП и бактериальные метаболиты являются медиаторами в регуляторных осях благодаря способности воздействовать на соответствующие рецепторы на поверхности адипоцитов, вызывая изменение секреции адипокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, процессов дифференцировки белых и бежевых адипоцитов. Несмотря на наличие большого количества работ, посвященных изучению метаболически здорового фенотипа ожирения, на сегодняшний день помимо отсутствия общепризнанных критериев его идентификации, до сих пор остаются неясными и механизмы его развития, что требует, безусловно, продолжения исследований в этом направлении. 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

Эпидемиологические данные и клинические исследования показали, что ожирение является более гетерогенным типовым патологическим процессом, чем считалось ранее, аналогично современному взгляду на типы сахарного диабета, несущие различный риск развития осложнений. В 2013 году Всемирная федерация ожирения (World Obesity Federation) выделила 2 фенотипа ожирения – «метаболически здоровое ожирение» и «метаболически нездоровое ожирение» [279]. Следует отметить, что фенотип "здорового ожирения" впервые был описан еще в 1980-х годах [36]. С тех пор большое количество исследований было посвящено изучению этого фенотипа, связанных с ним метаболических заболеваний и рисков смертности, а также идентификации механизмов, обеспечивающих защиту от метаболических нарушений при ожирении. Однако большинство проводимых исследований выполнено на животных моделях и имеют противоречивые результаты. На сегодняшний день в официальных медицинских руководствах отсутствует классификация ожирения в зависимости от присутствия метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, недостаточно описаны детерминанты фенотипа МЗО и долгосрочные риски для здоровья у этой категории пациентов. 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 сердечно-сосудистых осложнений и смертности в этой популяции.

В последнее время описана регуляторная ось «микробиом кишечника-жировая ткань», которая, вероятно, регулирует депонирующую, эндокринную и иммунную функции жировой ткани. Однако состояние этой оси и взаимосвязь таксономического состава микробиома кишечника и адипокинового и миокинового профиля при разных фенотипах ожирения остается слабо изученной.

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, но с применением более комплексного подхода, включающего одновременное изучение различных показателей, в частности биохимических, гормональных и микробиологических. Полученные результаты могут быть использованы в разработке патогенетически обоснованного подхода к лечению ожирения.

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, остеокина, 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 остеокина 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 флотипов 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 2022гг. 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, модули-

рующих 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, проведен 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 функции 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», Ассоциация «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 2021г.), 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 дис-

сертационного исследования реализовано в лечебной практике консультативно-поликлинического и терапевтического отделения 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 им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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 биоло-

гического 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.

ГЛАВА 1. ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Ожирение: эпидемиология, определение, классификация, диагностика

Статистические данные свидетельствуют о том, что число лиц с ожирением продолжает неуклонно расти [325]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность избыточного веса и ожирения является самой высокой в Соединенных Штатах Америки (доля избыточного веса составляет 62%, а ожирения 26%) и самой низкой в Юго-Восточной Азии (14% и 3% соответственно); более 50% женщин имеют избыточный вес в Европе, Восточном Средиземноморье и Америке, что делает ожирение более распространенным у женщин [231]. С 1970-х годов глобальная распространенность заболеваемости ожирением почти утроилась у взрослых и еще более выросла у детей и подростков [231]. За последние 33 года 1769 исследований, проведенных в 104 различных центрах, показали, что значительное увеличение распространенности ожирения стало одной из основных проблем здравоохранения во всем мире [94]. К 2030 г. в США до 86% взрослых людей будут иметь избыточный вес или ожирение [114]. В Австралии приблизительно 63% взрослых людей имели избыточный вес и ожирение в период 2011-2012 гг. [236]. В Российской Федерации в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% страдают ожирением [5]. Распространенность избыточной массы тела ниже среди мужчин (56,2%) по сравнению с женщинами (62,8%).

ВОЗ определяет ожирение как «ненормальное или чрезмерное накопление жировой ткани, представляющее угрозу для здоровья» [36]. В большинстве современных рекомендаций диагностика ожирения основывается на индексе массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, несмотря на невозможность ИМТ точно предска-

зать сердечно-сосудистые и метаболические риски [75, 285]. ИМТ рассчитывается путем деления массы тела в килограммах на рост в метрах в квадрате. По значению ИМТ выделяют 3 степени ожирения: ИМТ 30-34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени, ≥ 40 кг/м² – ожирение III степени [3, 279]. Эпидемия ожирения является следствием экономического, социального и технологического прогресса, достигнутого за последние несколько десятилетий [36]. Продовольственное снабжение является недорогим и обильным, продукты с высокой калорийностью легкодоступны. Трудосберегающие технологии значительно сократили объем физических нагрузок, которые раньше были частью повседневной жизни. Наконец, широкое распространение электронных устройств, способствовало развитию малоподвижного образа жизни. Относительный вклад генетических и факторов окружающей среды в этиологию ожирения был оценен во многих исследованиях, так от 30% до 40% можно отнести к генетическим факторами, а 60% – 70% к факторам окружающей среды [325]. Этиология и патогенез ожирения до сих пор полностью не выяснены, однако общепризнанными факторами являются генетические, гормональные, недостаточная физическая активность, стиль питания, социокультурные факторы, уровень образования, возраст, пол и др. Недавно к этим, уже известным факторам, были добавлены новые – состав микробиома кишечника и биологически активные вещества, вырабатываемые жировой и мышечной тканью [73]. По данным литературы, ни один из потенциальных факторов не несет исключительной ответственности за развитие ожирения, скорее всего, ожирение, является результатом взаимодействия различных факторов, комбинация которых может варьироваться во времени и, вполне вероятно, что в будущем будут идентифицированы новые факторы, ответственные за развитие ожирения [201].

1.2. Ожирение – гетерогенное заболевание

В последние десятилетия во всем мире значительно возросла распространенность метаболических осложнений ожирения. Доказано, что ожирение повышает риск развития различных патологических состояний, включая инсулинорезистентность, СД 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), неалкогольную жировую болезнь печени, некоторые виды злокачественных опухолей, способствуя снижению продолжительности жизни, ухудшению ее качества и инвалидизации населения [36]. Однако, на основании результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших, что ожирение не всегда ассоциировано с неблагоприятным метаболическим и сердечно-сосудистым профилем, было выделено два основных фенотипа ожирения: метаболически нездоровое и метаболически здоровое ожирение [80, 209].

1.2.1. Метаболически нездоровое ожирение

Проект "The Global Burden of Disease project" показал взаимосвязь между ИМТ и смертностью от всех причин в 239 проспективных исследованиях, включавших более 10 миллионов человек со средним сроком наблюдения 13,7 лет [318]. По данным одного из исследований риск развития ишемической болезни сердца у женщин увеличивается в 3,3 раза при ИМТ >29 кг/м² по сравнению с женщинами с ИМТ <21 кг/м², а при ИМТ от 27 до <29 кг/м² относительный риск увеличивается до 1,8 раза [54]. Более того при любом начальном ИМТ повышение массы тела увеличивает относительный риск смертности. Есть данные, что риск развития ССЗ был увеличен на 6% при каждом увеличении ИМТ на 1,1 кг/м² среди 6452 мужчин [193].

Некоторые типы злокачественных опухолей значительно чаще диагностируются у лиц с избыточным весом [26, 50]. У мужчин чаще развиваются новообразования толстой кишки, прямой кишки и предстательной железы, у женщин – рак органов репродуктивной системы, в том числе молочной железы,

эндометрия и желчного пузыря [25, 272]. Женщины, набравшие 25 кг и более, после 18 лет, имеют повышенный риск развития рака молочной железы. Женщины, набравшие 10 кг и более, после менопаузы, также подвергаются повышенному риску развития рака молочной железы по сравнению с женщинами, чей вес оставался стабильным. В метаанализе, изучавшим связь заболеваний желчного пузыря и ожирения, обнаружено, что риск развития заболеваний желчного пузыря увеличивается даже в пределах нормального диапазона ИМТ. При каждом 5-единичном увеличении ИМТ относительный риск заболеваний желчного пузыря увеличивался на 63%, а при увеличении окружности талии (ОТ) на 10 см относительный риск возрастал на 46% [25].

Установлено, что ожирение связано с развитием дислипидемии. Дислипидемия, ассоциированная с ожирением, характеризуется повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, снижением липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышением липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Наиболее важным механизмом, развития дислипидемии на фоне ожирения является повышенное высвобождение СЖК из жировой ткани, особенно висцеральной, путем липолиза, который увеличивает транспорт жирных кислот в печень и синтез липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Повышенный уровень СЖК способствует снижению экспрессии мРНК или активности липопротеилипазы в белой жировой ткани и скелетных мышцах, а повышенный синтез ХС ЛПОНП в печени ингибирует гидролиз ТГ в хиломикронах, что способствует развитию гипертриглицеридемии [45].

Эпидемиологические данные указывают на устойчивую корреляцию между ожирением и гипертонией. Среди всех осложнений ожирения АГ является наиболее распространенным, на долю которого приходится около 70% случаев ожирения [65].

Данные NHANES III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) показывают, что распространенность АГ среди лиц с ожирением, имеющих ИМТ 30 кг/м^2 составляет 42,5% по сравнению с 27,8% для

лиц с избыточным весом (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²) и 15,3% для лиц с ИМТ <25 кг/м². Данные Фрамингемского исследования сердца показали, что по сравнению со взрослыми мужчинами и женщинами с нормальным весом риск развития АГ при длительном наблюдении составил 1,48 и 1,70 для мужчин и женщин с избыточным весом и 2,23 и 2,63 для мужчин и женщин с ожирением соответственно [184].

Ожидается, что к 2025 г. более 300 миллионов человек будут иметь СД 2 типа как осложнение ожирения [366]. Основной причиной развития СД 2 типа является обусловленная ожирением инсулинорезистентность жировой ткани, печени и скелетных мышц в сочетании с нарушением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [174]. Индуцированная ожирением инсулинорезистентность, связана с широким кластером метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, таких как дислипидемия, АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [124, 168].

Различные типы дисфункции жировой ткани участвуют в генезе многих заболеваний, связанных с ожирением. К ним относят нарушение накопления и высвобождения жирных кислот в адипоцитах, избыточную или сниженную продукцию адипокинов, других биологически активных веществ [149]. Жировая ткань динамично реагирует на избыток калорий гипертрофией (увеличение размера адипоцита) или гиперплазией адипоцитов (увеличение количества адипоцитов) [265, 282]. Гипертрофия адипоцитов приводит к дефициту сосудистой сети и локальной гипоксии жировой ткани [243, 290]. Гипоксия является важным триггером для индукции воспаления, которое развивается по мере расширения подкожной-жировой клетчатки, вследствие относительного снижения перфузии гипертрофированных адипоцитов [290]. Гипертрофированные адипоциты секретируют паракринные факторы (адипокины, цитокины), которые способствуют дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты, вызывая гиперплазию жировой ткани, то есть ее ремоделирование [187, 243]. При МНЗО неадекватная реакция жировых депо на избыток калорий приводит к системным метаболическим изменениям. Ограниченная способность адипоцитов к

увеличению размера приводит к гипертрофии жировых клеток с развитием локального воспаления и инсулинорезистентности [358]. И напротив, если увеличение жировой массы происходит за счет усиления адипогенеза, уменьшается количество гипертрофированных адипоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины [340]. Таким образом, адипоциты, достигающие критического размера, становятся перегруженными липидами и инсулинорезистентными, а гиперплазия жировой ткани, наоборот, направлена на восстановление метаболических изменений. При метаболически нездоровом ожирении емкость жирового депо, а именно подкожной жировой ткани, ограничена, и дальнейшая калорийная перегрузка приводит к накоплению жира в эктопических тканях (печени, скелетных мышцах и сердце) и в висцеральных жировых депо, что определяется как липотоксичность. Чрезмерное эктопическое накопление липидов приводит к локальному воспалению и инсулинорезистентности [201]. Изменение пластичности адипоцитов является главным триггером метаболических осложнений, связанных с ожирением. Таким образом, метаболически нездоровый фенотип ожирения в отличие от метаболически здорового характеризуются меньшей подкожной жировой массой, гипертрофией адипоцитов, провоспалительной активностью жировой ткани и нарушением способности жировой ткани накапливать ТГ, что способствует эктопическому отложению липидов и воспалению в висцеральной жировой ткани, вызывая развитие инсулинорезистентности, метаболических нарушений и ССЗ.

1.2.2. Метаболически здоровое ожирение

У пациентов с ожирением существует большая вариабельность индивидуального риска развития сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением [36]. Выявление лиц с ожирением со значительно более низким риском развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, привело к созданию концепции метаболически здорового ожирения. Концепция МЗО развилась из наблюдений Janna Vague в 50-х годах прошлого века, показавшего,

что люди с ожирением имеют различную предрасположенность к диабету и атеросклерозу [327]. Несмотря на общее мнение о том, что ИМТ ≥ 30 кг/м² является необходимым условием для определения МЗО, в клинических исследованиях используется более 30 различных определений (дефиниций) метаболического здоровья [266]. МЗО часто определяется как отсутствие метаболических нарушений и ССЗ, в том числе СД 2 типа, дислипидемии и АГ у человека с ожирением [89, 204]. В имеющихся на сегодняшний день исследованиях существует большая неоднородность не только в используемых критериях идентификации МЗО, но и в конкретных значениях (точек отсечения) параметров, характеризующих метаболическое здоровье [164, 180, 266] (Таблица 1). Гетерогенность определения МЗО представляют собой серьезное ограничение для интерпретации исследований между МЗО, ССЗ, смертностью и риском развития метаболических заболеваний [90].

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

Показатель	Aguilar-Salins	Karelis	Meigs(1)	Wildman	NCEP АТРИИ	Bioshare-EU
АД, мм рт. ст.	САД <140, ДАД <90 или гипотензивная терапия	-	САД ≥130, ДАД ≥85 или гипотензивная терапия	САД ≥130, ДАД ≥85 или гипотензивная терапия	САД >130 и/или ДАД >85	САД ≥130, ДАД ≥85 или гипотензивная терапия
ТГ, ммоль/л	-	≤1,7	≥1,7	≥1,7	≥1,7	≥1,7 или гиполипидемическая терапия
ХС ЛПВП, ммоль/л	≥1,04	≥1,3 и без гиполипидемической терапии	<1,04 (м) <1,30 (ж)	<1,04 (м) <1,30 (ж) или гиполипидемическая терапия	<1,03(м) <1,29(ж)	<1,03 (м) <1,3(ж)
ХС ЛПНП, ммоль/л	≤2,60 и без гиполипидемической терапии	-	-	-	-	-
ОХС, ммоль/л	-	≥5,20	-	-	-	-
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	<7,0 и отсутствие сахароснижающей терапии	-	<5,60 или сахароснижающая терапия	≥5,5 или сахароснижающая терапия	≥6,1	≥6,1 или сахароснижающая терапия
НОМА	-	≤1,95	-	>90-й перцентили	-	-
Другие	-	-	ОТ >102 см (м) ОТ >88 см (ж)	СРБ >90-й перцентили	ОТ >102 см (м) ОТ >88 см (ж)	-
Критерии МЗО	Все Перечисленное	4 перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей	Менее 2 перечисленных выше показателей	Менее 3 перечисленных выше показателей	Ничего из перечисленного
Примечание: NCEP АТРИИ – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОТ – окружность талии, СРБ – С-реактивный белок, СД 2 тип – сахарный диабет 2 тип, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, МЗО – метаболически здоровое ожирение						

В большинстве исследований было определено, что МЗО имеет ≤ 2 из следующих пяти компонентов метаболического синдрома: высокое САД или ДАД, высокая концентрация ТГ в плазме, низкая концентрация ХС ЛПВП, повышенный уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) и увеличенная окружность талии (ОТ). Также использовались дополнительные критерии, включая высокую концентрацию общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, С-реактивного белка (СРБ), уровень глюкозы после перорального глюкозо-толерантного теста с 75 граммами глюкозы и показатель чувствительности к инсулину (НОМА-IR) [164, 180, 266]. В связи с отсутствием стандартизированного определения фенотипа МЗО его распространенность в различных исследованиях очень вариабельна [204]. В зависимости от того, какие критерии МЗО используются было показано, что распространенность МЗО колеблется от 4,2% до 13,6% в случайной выборке из взрослого населения Китая [196]. Метаанализ из 12 когортных исследований показал 35% распространенность МЗО с существенными региональными различиями [194]. В целом, МЗО более распространено у женщин, чем у мужчин, и уменьшается с возрастом у обоих полов [329, 367]. Большие региональные и гендерные различия в распространенности МЗО были обнаружены и в проекте BioSHaRE-EU HealthyObeseProject, который оценил стандартизованную по возрасту распространенность МЗО на уровне 12% во всех когортах [329]. При анализе 10 независимых когорт, распространенность МЗО варьировалась среди женщин: от 7% в финском исследовании, до 28% в Великобритании, а у мужчин от 2%, в Финляндии до 19% в Италии [329]. Наибольшее гендерное различие было обнаружено там, где распространенность МЗО составила 9% у мужчин по сравнению с 28,4% у женщин, тогда как распространенность МЗО была одинаковой у мужчин (19%) и женщин (21,1%) в когорте из Италии. Распространенность МЗО в азиатских и африканских популяциях составила 4,2% в когорте из Китая, от 24,3% [196] до 13,3% среди азиатских индейцев, от 28,1% до 28,5% у афроамериканцев [64, 113]. Среди 1054 латиноамериканских участников исследования IRAS, 19,0% были отнесены к фенотипу МЗО [278]. Результаты программы NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey /

Национальная программа США по наблюдению за здоровьем и характером питания населения) продемонстрировали распространенность МЗО около 17% у американцев с европейским или африканским происхождением [86]. Метаанализ A PRIZMA-compliant article, основанный на 40 исследованиях, в котором для определения метаболического здоровья использовали критерии NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III/ Национальная программа по снижению ХС в США III версия) показал, что одна треть пациентов с ожирением находились в метаболически здоровом статусе [194].

1.2.3. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у пациентов с метаболически здоровым ожирением

Известно, что ожирение значительно повышает риск развития СД 2 типа и ССЗ [36]. Однако было постулировано, что люди с МЗО защищены от СД 2 типа и смертности от всех причин [172]. Действительно, фенотип МЗО можно было бы считать "доброкачественным состоянием", поскольку метаанализ проспективных исследований продемонстрировал, что МЗО ассоциируется со значительно более низкой частотой СД 2 типа и ССЗ [90]. Однако, мнение о том, что МЗО является доброкачественным фенотипом ожирения, было поставлено под сомнение, поскольку данные больших эпидемиологических исследований и метаанализов демонстрируют, что при МЗО более высокий риск цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, ССЗ, СД 2 типа и смертности от всех причин по сравнению с метаболически здоровыми худыми людьми [171, 222, 365]. Единственным исключением было снижение риска развития заболевания периферических артерий при МЗО по сравнению с метаболически здоровыми худыми лицами [49]. Есть данные, что у пациентов с фенотипом МЗО могут развиваться метаболические и сердечно-сосудистые осложнения ожирения, но позже, по сравнению с фенотипом МНЗО [90]. В одном шестилетнем наблюдении было показано, что риск развития СД 2 типа по сравнению со здоровыми худыми людьми все еще был повышен у пациентов с МЗО без каких-либо

компонентов метаболического синдрома в исходном состоянии [324], но не был повышен, когда метаболический статус оставался стабильным на протяжении всего исследования [338]. Метаанализ, объединивший данные из 18 исследований, выполненных в течение 10 лет, показал, что риск развития ССЗ был на 50% выше у пациентов с МЗО, чем у метаболически здоровых худых людей [365]. В этом же исследовании риск развития ССЗ у участников, сохранивших стабильный фенотип МЗО в течение 12 лет, не отличался от риска развития ССЗ у худых участников, имевших нормальный метаболический профиль [365]. В других исследованиях было показано, что риск развития ССЗ напрямую связан с количеством метаболических нарушений в исходном состоянии и независим от того, остается ли фенотип МЗО стабильным или переходит в МНЗО [49, 220]. Объединенные данные из пяти крупных когортных исследований, показали, что люди с ожирением и без компонентов метаболического синдрома, за исключением ОТ, не имеют повышенного риска смертности от всех причин по сравнению с худыми метаболически здоровыми, однако риск общей смертности был выше у пациентов с МЗО против худых метаболически здоровых, когда в группу МЗО включили пациентов с 2 компонентами метаболического синдрома [172]. В целом, риск развития СД 2 типа, ССЗ и смертности от всех причин больше у людей с МНЗО, чем у людей с МЗО, и больше у пациентов с МЗО, чем у худых метаболически здоровых лиц [220, 365].

1.2.4. Влияние модификации образа жизни на метаболически здоровое ожирение

Есть данные, что гипокалорийное питание и увеличение физической активности были эффективны в улучшении метаболического профиля для пациентов с МНЗО, но эффекты не были заметны у лиц с МЗО, несмотря на умеренную потерю веса [254]. Два исследования подтвердили теорию о том, что пациенты с МЗО и МНЗО требуют различного подхода к лечению, потому что они реагировали по-разному на традиционное лечение ожирения [153, 298]. В ис-

следовании Shin L.S. было показано улучшение липидного профиля крови как для МЗО, так и для МНЗО после снижения массы тела, но уровень СРБ и ХС ЛПНП снизились только у лиц с МНЗО, а не у МЗО [298]. В отличие от консервативного лечения, бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения ожирения. Есть данные, что операция шунтирования желудка Roux-en-Y имела положительный метаболический эффект как для фенотипа МЗО, так и МНЗО [245].

1.2.5. Применение концепции метаболически здорового ожирения в клинической практике

Лечение ожирения является сложной задачей. Поскольку, во-первых, консервативные стратегии лечения, направленные на изменение поведения не имеют долгосрочного эффекта, а эффект снижения веса от проводимых поведенческих и фармакологических вмешательств находится в диапазоне между 3-10% [36]. Во-вторых, удерживать достигнутый результат после потери веса трудно. В-третьих, наиболее эффективным методом лечения ожирения – хирургический, часто недоступен и не может решить проблемы со здоровьем населения масштабов пандемии. В контексте этих проблем концепция МЗО может иметь клиническое значение в отношении стратификации лечения и приоритета лечения для тех пациентов, которые могут получить максимальную пользу от мер по снижению веса. Выбор приоритетных кандидатов для лечения ожирения наиболее актуален для бариатрического лечения, поскольку тяжесть ожирения и сопутствующих ему патологических состояний, а также время ожидания лечения связаны с увеличением заболеваемости и смертности [182]. Может ли концепция МЗО помочь более эффективно применять имеющиеся методы лечения и избегать назначения интенсивных программ лечения с низким показателем успешности или, возможно, МЗО – как противопоказание для мероприятий по снижению веса? Этот вопрос остается открытым. С другой стороны, у лиц с МЗО повышенный риск развития СД 2 типа и ССЗ, и риск перехода в

МНЗО указывает на то, что лечение ожирения также показано пациентам с МЗО [149]. Можно даже предположить, что люди с МЗО имеют более высокий приоритет в проведении лечения, поскольку оно будет способствовать сохранению метаболического здоровья. Кроме того, у женщин, сохранявших статус МЗО во времени риск ССЗ был ниже по сравнению с метаболически здоровыми женщинами, которые перешли в нездоровый фенотип [90]. В отличие от этого, краткосрочные поведенческие вмешательства продемонстрировали, что люди с МЗО могут получать меньшую пользу от лечения ожирения по сравнению с людьми с МНЗО [153, 298]. Важно отметить, что лечение ожирения не обязательно должно быть сосредоточено на потере веса, и более важной целью лечения является улучшение метаболического профиля, чем степень потери массы тела. Умеренное снижение веса (около 10%) может быть достаточным для перехода фенотипа ожирения с кардиометаболическими нарушениями в метаболически здоровый фенотип [234, 273]. Цели лечения ожирения должны смещаться от простого снижения веса к нормализации метаболических параметров. Поддержание «благоприятных» метаболических и сердечно-сосудистых параметров у пациентов с МЗО возможно с помощью умеренного снижения веса.

1.2.6. Конверсия фенотипов ожирения

Ожирение считается хроническим рецидивирующим и прогрессирующим заболеванием, такое определение также применимо и к фенотипу МЗО [46, 65]. Поскольку в долгосрочных программах лечения ожирения могут проходить циклы снижения и набора веса, сопровождающиеся изменением фенотипа от МНЗО к МЗО и обратно [37]. Кроме того, почти у 50% участников многоэтнического исследования, которые исходно были определены как МЗО, развились метаболические нарушения в течение 12-летнего периода наблюдения [220]. Эти данные также согласуются с результатами метаанализа 12 исследований, включающих более 5900 человек с 3-10-летним наблюдением, которое показало, что почти у половины участников, классифицированных как МЗО, разви-

лось хотя бы одно метаболическое нарушение [194]. Среди участников проспективного исследования Pizarra около 30% лиц с диагнозом МЗО в исходном состоянии были переведены в МНЗО в ходе 6-летнего наблюдения [303]. Важно отметить, что переход от МЗО к МНЗО не обязательно является однонаправленным. В исследовании North West Adelaide Health Study было показано, что конверсия из МНЗО в МЗО происходила без существенных гендерных различий у 16% участников в период 10-летнего наблюдения [18]. Данные 30-летнего наблюдения за 90 257 участниками исследования убедительно подтвердили частый переход от МЗО к МНЗО и продемонстрировали снижение метаболического здоровья с возрастом во всем диапазоне ИМТ [90]. В течение этого длительного периода наблюдения также было показано, что есть люди, сохраняющие свой статус МЗО в течение длительного периода. В Фрамингемском исследовании сердца с участием 4291 пациентов было показано, что четырехлетняя вероятность перехода МЗО в фенотип МНЗО, составляла 43% у женщин и 46% у мужчин, делая вывод, что фенотип МЗО является предвестником будущего риска [88]. Вместе взятые исследования показывают, что метаболическое здоровье не является стабильным состоянием. С другой стороны, МНЗО может также рассматриваться как временная характеристика, которая может быть обращена в МЗО с помощью целенаправленных терапевтических вмешательств.

1.2.7. Теории патогенеза метаболически здорового ожирения

Несмотря на споры о клинических последствиях МЗО как “диагноза” ожирение без метаболических и сердечно-сосудистых нарушений является уникальной моделью для изучения механизмов, связывающих факторы, способствующие набору веса с осложнениями, ассоциированными с ожирением [204]. За последние годы был описан ряд биологических механизмов и фенотипических характеристик, которые отличают пациентов с МЗО от пациентов с МНЗО. К ним относят специфическое распределения жировой ткани, генетические факторы, вялотекущее воспаление, образ жизни и др. Недавно к списку

этих уже описанных возможных причин было добавлено еще два потенциальных фактора – «особый» микробиом толстой кишки и сигнальные молекулы, вырабатываемые жировой и мышечной тканью (адипокины, миокины, ростовые факторы) [36].

Теория, связанная с расширением жировой ткани

Доказано, что способ расширения и ремоделирования белой жировой ткани напрямую влияет на риск развития метаболического синдрома при ожирении [332]. Расширение жировой ткани в ответ на хронический положительный энергетический баланс является физиологической адаптацией к избытку калорий. Отдельные депо жировой ткани способны расширяться или за счет увеличения размера уже существующих адипоцитов (гипертрофия адипоцитов) или путем образования новых адипоцитов (гиперплазия адипоцитов). Исследования, изучающие морфологию адипоцитов у лиц с ожирением, продемонстрировали, что размер и количество адипоцитов коррелирует с риском развития метаболических нарушений независимо от ИМТ [126, 340]. У пациентов с фенотипом МНЗО формируется патологическое ремоделирование, характеризующееся гипертрофией адипоцитов, гипоксией, фиброзом и накоплением провоспалительных макрофагов и этот фенотип коррелирует с эктопическим отложением липидов в печени, мышцах и сердце [164, 205]. При метаболически здоровом фенотипе ожирения напротив, депо содержит больше адипоцитов, но меньшего размера, а также большую плотность кровеносных сосудов. Такие исследования подтверждают гипотезу «ограниченной расширяемости», согласно которой неспособность адипоцитов адекватно расширяться для удовлетворения потребностей в накоплении энергии приводит к дисфункции жировой ткани, эктопическому отложению липидов и инсулинорезистентности [332].

Генетическая теория

В нескольких исследованиях было показано, что распределение жировой ткани является наследуемым признаком с оценкой до 60% [131, 304]. Первые доказательства в пользу генетической предрасположенности к накоплению избытка энергии в висцеральной по сравнению с подкожной жировой тканью были показаны еще 25 лет назад Bouchard С. на однояйцевых близнецах [41]. На сегодняшний день в общей сложности 14 генетических вариантов связаны с более низким риском развития метаболических нарушений, таких как дислипидемия, АГ, СД 2 типа и ССЗ, несмотря на ИМТ в диапазоне ожирения [346].

Теория, связанная с образом жизни, особенностями питания и уровнем физических нагрузок.

В крупных популяционных исследованиях была изучена взаимосвязь между стилем питания и метаболическим здоровьем с использованием опросников о частоте потребления пищевых продуктов. Результаты большинства из них не показали различий в общем потреблении калорий или распределением макронутриентов между пациентами с МЗО и МНЗО [61, 157]. Однако есть исследования, демонстрирующие, что потребление некоторых пищевых продуктов отличается между фенотипами МЗО и МНЗО, так МЗО было связано с более низким потреблением сахара, сладких напитков, насыщенных жиров и более высоким потреблением фруктов, цельного зерна и растительного белка [98, 119, 248].

Известно, что физическая активность улучшает чувствительность тканей к инсулину [77]. В исследованиях Messier V. et al., между пациентами с МЗО и МНЗО не было обнаружено различий в суммарном суточном расходе энергии [216, 235]. В противоположность этому, исследования Slagter S.N. и Ortega F.B. показали, что пациенты с МЗО проводят больше времени в умеренных физических нагрузках и меньше времени в сидячем положении, чем люди с МНЗО

[234, 301]. Результаты метаанализа, объединившего 15 исследований, показали, что кардиореспираторная выносливость, оцениваемая как максимальное потребление кислорода во время физической нагрузки, была больше у пациентов с МЗО, чем с МНЗО [234]. По данным исследования Призма пациенты с МЗО по сравнению с метаболически нездоровым потребляли больше фруктов и овощей, занимались более интенсивной физической деятельностью [194]. Однако другие авторы, сравнивая суточное потребление энергии и физическую активность между испытуемыми, которые сохранили статус МЗО с теми, кто перешел в МНЗО, сделали вывод, что потребление энергии и физическая активность не были детерминантами для преобразования в метаболически нездоровый фенотип пациентов с МЗО из-за отсутствия различий в ежедневном потреблении энергии и физической активности между этими двумя фенотипами ожирения [353].

Имеются данные, что недостаточная продолжительность и плохое качество сна также оказывают неблагоприятное влияние на метаболический статус [20] и связаны с ожирением [275]. Проведенные на сегодняшний день исследования, оценивающие продолжительность и качество сна у людей с МЗО и МНЗО являются недостаточными для достоверной оценки потенциальных различий между этими группами, поскольку данные были получены из опросников, а не из прямых оценок продолжительности и качества сна.

Теория, связанная с «особым» микробиомом толстой кишки

Появляется все больше доказательств того, что микробиом кишечника играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза человека и может способствовать развитию ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний [281]. Микробный дисбаланс приводит к увеличению проницаемости стенки кишечника, тем самым способствуя транслокации бактериальных продуктов, в том числе бактериального эндотоксина липополисахарида (ЛПС), запускающего провоспалительные каскады с развитием метаболических наруше-

ний [302]. В связи с чем, было высказано предположение, что МЗО является результатом влияния особого таксономического состава микробиома кишечника.

Теория, связанная с эндокринной функцией жировой и мышечной тканей

В настоящее время жировая и мышечная ткани признаны важнейшими регуляторами метаболического здоровья, опосредованными секрецией ряда биологически активных веществ (адипокинов и миокинов) с широким спектром воздействия [35,116,175,339]. Сигнальные молекулы жировой и мышечной ткани высвобождаются в кровоток и достигают отдаленных участков (печень, сердце, сосуды), реализуя свои биологические эффекты эндокринным способом. В настоящее время важная роль в обеспечении возможных механизмов формирования благоприятного метаболического профиля ожирения отводится некоторым адипокинам, миокинам и ростовым факторам (адипонектин, лептин, резистин, аспросин, VEGF (Vascular endothelial growth factor), ирисин, миостатин, FGF21 (Fibroblast growth factor) [152, 242, 363]. Пациенты с МЗО характеризуются более высоким уровнем адипонектина по сравнению с МНЗО [36]. В одном из исследований был проведен анализ 12 сигнальных молекул, вырабатываемых жировой и мышечной тканями, и наиболее сильные ассоциации с параметрами метаболического здоровья были выявлены для адипонектина и FGF21 [11, 87].

1.2.8. Нерешенные вопросы патогенеза ожирения и его фенотипов

Современные технологические достижения и методологии в понимании сложности микробиома кишечника на геномном и функциональном уровне привели к появлению большого количества исследований о роли микробиома кишечника в патогенезе различных заболеваний. Используя модели животных и подходы к манипулированию микробиотой, полученные на настоящий момент данные позволяют предположить, что существует причинно-следственная

связь между составом микробиома кишечника и ожирением. Несколько исследований связали генетическое богатство и обилие конкретных видов микроорганизмов с метаболическим статусом при ожирении, хотя другие исследования ставили под сомнение эту связь. Поэтому, степень влияния микробиома кишечника на увеличение веса у человека все еще остается неопределенной. Общий консенсус сосредоточен на том факте, что ожирение не вызывается и не зависит от одного вида бактерий, а определяется отсутствием равновесия в экологической конфигурации микробиома кишечника. Восстановление индуцированных ожирением нарушений, влияющих на метаболизм человека с помощью микробиома кишечника, представляет собой перспективный путь в развитии нехирургических методов лечения ожирения.

В последнее время все больше научных исследований подтверждают, что одним из механизмов, ведущих к развитию СД 2 типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний у пациентов с ожирением является специфическая гормональная активность адипоцитов и миоцитов. Увеличение массы тела ведет к дисрегуляции секреции и изменению уровней адипокинов и миокинов, что может приводить к развитию метаболических осложнений ожирения и ССЗ. Поэтому адипокины и миокины могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки риска развития ассоциированной с ожирением патологии. Изменения в секреции этих сигнальных молекул могут либо непосредственно воздействовать на ткани-мишени через рецепторопосредованные механизмы (например, влияние лептина на регуляцию насыщения в головном мозге), либо опосредованно влиять на метаболизм, аутокринным или паракринным способом, вызывая развитие метаболических нарушений и ССЗ. Однако остается открытым вопрос, могут ли эти биологически активные вещества определять метаболическую гетерогенность ожирения. Появление новых данных о роли микробиома кишечника и эндокринной функции жировой и мышечной тканей в развитии ожирения и его фенотипов легли в основу формирования научной гипотезы данной исследовательской работы.

1.3. Ожирение и микробиом кишечника

1.3.1. Микробиом кишечника при ожирении и его фенотипах

В настоящее время существует определенная неясность в терминологии понятий «микробиом» и «микробиота». Обычно под термином «микробиота» понимается совокупность микроорганизмов, обитающих в том или ином биотопе макроорганизма, а под «микробиомом» – совокупность генов микроорганизмов, обитающих в том или ином биотопе макроорганизма [6]. Исследования микробиома теперь актуальны во многих областях науки, которые ранее считались никак не связанными с микроорганизмами, например: при метаболических заболеваниях [271], изучении циркадных ритмов [317], нейрофизиологии [139], онкологии и др. [47]. В связи с чем, было запущено несколько крупных проектов по исследованию микробиома человеческого организма, которые тесно связаны друг с другом и во многом пересекаются: Human Microbiome Project (HMP) в США, Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) в Великобритании, MetaGutprojects во Франции и Китае, Canadian Human Microbiome Initiative в Канаде и Проект «Метагеном» в России. Микробиом кишечника представляет собой сложную экосистему, состоящую примерно из 10^{14} бактерий [132]. Это количество равно числу человеческих клеток [289]. В микробном сообществе кишечника преобладают пять филотипов: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria и Verucomicrobia. Филотипы Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90% бактериальной популяции в толстой кишке, где плотность микробиоты наибольшая [211]. Известно, что различные факторы влияют на таксономический состав микробиома, что затрудняет определение основного микробиома, общего для всех людей в популяции. Состав микробиоты/микробиома изменчив и зависит от генетики, возраста, пищевых привычек, этнического происхождения, географического положения и образа жизни макроорганизма [109]. Соответственно, не существует единого «нормального» состава микробиома кишечника, так как он различен и вариабелен у каждо-

го индивидуума. Однако для оптимального выполнения метаболических и иммунных функций и предотвращения развития заболеваний необходим здоровый баланс и разнообразие микроорганизмов [268]. Вместе с усилением индустриализации наблюдается общее снижение разнообразия микробиома кишечника [23]. Это снижение является следствием современного образа жизни и обусловлено введением новых лекарств и увеличением доступности рафинированных пищевых продуктов. Кишечник новорожденного уже не стерилен, было высказано предположение, что внутриутробное воздействие микробиома матери является одним из первых факторов формирования микробиома кишечника ребенка [255]. Дети, рожденные в результате естественных (вагинальных) родов, имеют состав микробиома кишечника, напоминающий состав влагалища матери, а рожденные путем кесарева сечения, имеют состав микробиома кишечника, аналогичный составу микробиоты кожи матери [258]. Микробиом кишечника, приобретенный в раннем детстве, дополнительно модифицируется факторами окружающей среды, такими как диета, образ жизни, лечение антибиотиками, географическими факторами и т.д. Кишечный микробиом выполняет ряд функций: защитную, обеспечивая колонизационную резистентность слизистой оболочки толстой кишки для адгезии патогенов и создавая неблагоприятные условия для их роста; метаболическую функцию, синтезируя короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), аминокислоты и витамины, участвуя в метаболизме жирных кислот; иммунную, заключающуюся в синтезе иммуноглобулинов, а также регулирует моторную функцию толстой кишки, объем, консистенцию и частоту стула [1, 40]. Интерес к роли микробиома кишечника в развитии метаболических нарушений, таких как ожирение и СД 2 типа значительно возрос за последнее десятилетие. Отчасти это связано с внедрением новых и более доступных методов секвенирования нового поколения. Причинно-следственные связи, объединяющие микробиом кишечника со здоровьем человека, в основном определяются из исследований на грызунах [23]. В соответствии с исследованиями на грызунах и у людей с ожирением было выявлено повышенное соотношение фило типов *Firmicutes*/*Bacteroidetes*, которое уменьшается с поте-

рей веса [188]. Однако не все исследования выявили различия в соотношении этих филотипов [134]. В трех метагеномных исследованиях ожирение было связано с уменьшением бактериального богатства [67, 181, 323]. Было показано, что люди с менее разнообразным составом кишечного микробиома имеют более высокий показатель ИМТ, повышенную жировую массу, сниженную чувствительность к инсулину, дислипидемию и высокий уровень маркеров воспаления [181]. В настоящее время не обнаружено универсального микроорганизма, приводящего к развитию ожирения, но в различных исследованиях наблюдались ассоциации индекса массы тела с некоторыми бактериальными таксонами, включая *E. coli*, *A. muciniphila*, *F. prausnitzii* и *L. reuteri* [326]. Так, *E. coli* имеют обратную связь с ожирением, *F. prausnitzii* менее распространена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Напротив, *L. reuteri* имеют положительную связь с ожирением [256]. *A. muciniphila* способствует более здоровому метаболическому статусу у людей с ожирением, что связано с улучшением гомеостаза глюкозы и липидов [165]. Было описано, что *A. muciniphila* была менее распространена в микробиоме кишечника у мышей с метаболически нездоровым ожирением и что пребиотическое питание увеличивает присутствие *A. muciniphila* и нормализует метаболические нарушения, связанные с ожирением, включая снижение жировой массы и инсулинорезистентность [256]. У человека содержание *A. muciniphila* снижается при ожирении, СД 2 типа, дислипидемии и АГ [52]. Есть данные, что добавление *A. muciniphila* защищает от метаболических нарушений. Так, исследования, в которых животные получали пробиотики с *A. muciniphila* продемонстрировали снижение веса, уровня холестерина, воспаления, повышение чувствительности к инсулину и восстановление кишечного барьера [125, 292]. По данным Chakraborti С. К., ожирение связано с увеличением филотипов Firmicutes, снижением Bacteroidetes, с более высоким уровнем Actinobacteria и сниженным Verucomicrobia, а также низкой концентрацией *F. prausnitzii* [55]. В настоящее время проведено небольшое число исследований на животных моделях, изучавших роль микробиома кишечника в развитии метаболически здорового фенотипа ожирения. В одном из них было показано,

что микробиом кишечника у мышей с ожирением и СД 2 типа по сравнению с мышами с МЗО характеризовался 20%-ным уменьшением обилия филотипа Firmicutes в пользу Bacteroidetes с одиноковой частотой встречаемости Actinobacteria [2].

1.3.2. Роль микробиома кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля

Системное воздействие микробиома кишечника на макроорганизм и поддержание его гомеостаза осуществляются через продукцию множества микробных соединений, являющихся эффекторами, кофакторами или сигнальными молекулами, регулирующими скорость протекания разнообразных физиологических процессов и метаболических функций, а также поведенческих реакций [160, 294, 295]. Среди таких соединений основная роль принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам [13]. КЦЖК производятся путем бактериальной ферментации непереваренных пищевых волокон в толстой кишке и в основном состоят из ацетата, пропионата и бутирата. Бутират и пропионат имеют более низкие системные концентрации, в то время как уровень ацетата более высокие [283]. КЦЖК важны для метаболизма макроорганизма и используются в качестве субстратов для производства энергии, липогенеза, глюконеогенеза и синтеза холестерина [78]. Бутират является источником энергии для колоноцитов, в то время как пропионат в основном метаболизируется печенью. Помимо того, что КЦЖК являются метаболическими субстратами, они действуют как сигнальные молекулы, особенно через связанные с G-белком рецепторы GPR43/FFAR2 и GPR41/FFAR3. GPR43 защищает от вызванного диетой ожирения у мышей [163, 210]. Активация GPR43 на L-клетках увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а ацетат индуцирует антилиполитическую активность и улучшает метаболизм глюкозы и липидов через GPR43 в адипоцитах [57]. В целом было показано, что КЦЖК оказывают положительное влияние на метаболическое здоровье [192]. Добавление ацетата уменьшает

массу тела и улучшает толерантность к глюкозе у тучных крыс с диабетом, бутират защищает от ожирения и увеличивает термогенез у мышей, а пропионат и бутират улучшают гомеостаз глюкозы у мышей [110]. Через продукцию КЦЖК микробиом кишечника может влиять на энергетический метаболизм человека в основном путем изменения синтеза инкретинов. Известно, что ГПП-1 играет ключевую роль в регуляции связи между желудочно-кишечным трактом с другими органами, такими как мозг, печень, мышцы и жировая ткань, ускоряя наступление постпрандиального чувства сытости, время прохождения пищи по кишечнику и индуцированную инкретином секрецию инсулина [217]. Доказано, что секреция ГПП-1 снижается при ожирении. Микробиом кишечника регулирует секрецию ГПП-1, влияя на экспрессию его предшественника, тем самым увеличивая синтез ГПП-1 энтероэндокринными L-клетками кишечника [280], что было показано в исследованиях как у человека [316], так и у животных [198]. Также ацетат, пропионат и бутират действуют как лиганды для активации GPR41 и GPR43 рецепторов, которые в большом количестве находятся на поверхности эпителиальных клеток кишечника, L-клетках и адипоцитах. Активация GPR41 и GPR43 повышает чувствительность тканей к инсулину и активирует симпатическую нервную систему, предотвращая отложение избыточной энергии в жировой ткани и увеличивая расход энергии в мышцах и печени [163]. В одном исследовании было показано, что GPR41 стимулирует экспрессию кишечного анорексигенного пептида PYY, который вызывает замедление опорожнения желудка, сокращает время кишечного транзита или липогенез в печени [163]. Таким образом, изменение микробиома кишечника может влиять на здоровье макроорганизма через рецепторы ГПП-1, GPR41 и GPR43. Эти гормональные изменения приводят к более быстрой насыщаемости, уменьшению количества потребляемой пищи и изменению метаболического статуса. Исследования на мышах показали, что добавление КЦЖК улучшает чувствительность к инсулину и нормализует липидный обмен [202, 246]. Есть данные, что у людей добавки ацетата способствуют быстрому насыщению и препятствуют увеличению веса [105]. В рандомизированном контролируемом исследо-

вании у 60 пациентов прямая доставка пропионата в кишечник приводила к снижению массы тела [57]. Однако, есть данные, что состав фекальной микробиоты тучных пациентов был смещен в сторону увеличения числа видов, продуцирующих КЦЖК, по сравнению с худыми людьми [178]. В отличие от пациентов с МЗО было показано, что фекальная микробиота пациентов с МНЗО относительно обеднена продуцирующими КЦЖК бактериальными видами [74]. Было проведено исследование, в котором фекальная микробиота худых чувствительных к инсулину людей была трансплантирована реципиентам с МНЗО, после чего было выявлено улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с МНЗО, что положительно коррелировало с обилием бактерий, продуцирующих бутират [335]. В этом исследовании также было показано, что инфузия микробиоты от худого здорового донора временно улучшает чувствительность к инсулину у лиц с метаболическим синдромом. С другой стороны, микробиота кишечника может способствовать метаболическим нарушениям, хроническому воспалению и ожирению за счет выделения бактериального липополисахарида [283]. ЛПС, также известный как эндотоксин, является структурным соединением внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Он индуцирует воспаление через активацию TLR4, который экспрессируется на иммунных клетках, таких как макрофаги, а также на многих других типах клеток, включая гепатоциты и адипоциты [117, 283]. Кишечный эпителий служит барьером для предотвращения транслокации бактериальных факторов. Однако увеличение веса, диета с высоким содержанием жиров и повышенное воздействие жирных кислот [357] могут нарушить барьерную функцию кишечника, что позволяет ЛПС поступать в системный кровоток, вызывая метаболическую эндотоксемию [306]. Метаболическая эндотоксемию – это состояние, связанное с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, инсулинорезистентность и ССЗ [257]. Известно, что статины снижают уровень холестерина, ингибируя фермент ГМГ-КоА-редуктазу, но есть данные, что они могут также оказывать гиполипидемическое действие через взаимодействие с кишечной микробиотой. Так, Liu Z.X. et al. продемонстрировали, что эффект снижения уровня холесте-

рина на фоне приема розувастатина отражался на альфа-разнообразии микроорганизмов, измеренном после восьми недель лечения [200]. Исследования на мышцах также показали, что статины влияют на микробиом кишечника [53]. Помимо упомянутых соединений, кишечный микробиом способен производить такие вещества как оксид азота, аммиак, оксид углерода, индол и сероводород, которые обладают про- и противовоспалительными свойствами и могут изменять проницаемость стенки кишки, нарушая защитную функцию [217].

В последнее время возник растущий интерес к роли витаминов в развитии ожирения и метаболических нарушений не только собственно организма человека, но и его кишечной микробиоты, поскольку многие исследования показали, что ожирение и связанные с ним метаболические нарушения связаны с дефицитом или, неоптимальными концентрациями многих витаминов в сыворотке крови [117]. Взаимодействие микроорганизмов с макроорганизмом может проявляться в различных формах симбиоза, включая мутуализм, комменсализм и паразитизм. Симбиотические взаимодействия позволяют макроорганизму и/или бактериям использовать недоступные питательные вещества. Поэтому витамин-синтетическая функция микробиома кишечника является наиболее яркой иллюстрацией «метаболического мутуализма». В контексте изучения проблем ожирения наиболее интересны прототрофные микробы, синтезирующие витамин К и витамины группы В, которые могут иметь отношение к возникновению чувства голода, стимулировать чрезмерное потребление энергии, а в случае с ниацином (витамин В3) – провоцировать непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину и повреждение печени [117]. Есть единичные исследования выявившие большую представленность в микробиоме кишечника у больных с ожирением путей синтеза фолиевой кислоты, В2, В5 и В6 [83]. Уровень витамина В12 также связан с ожирением, есть данные об отрицательной корреляции между ИМТ и уровнями витамина В12. Более того, некоторые авторы обнаружили тенденцию к снижению концентрации витамина В12 в сыворотке крови у пациентов с МНЗО по сравнению с МЗО [39]. Интересным представляется факт, что уровень витамина В12 в сыворотке крови повышается по-

сле снижения массы тела. Механизм, с помощью которого дефицит витамина В12 связан с липидным профилем, может быть связан с повышением концентрации гомоцистеина в плазме и влиянием на метаболизм фосфолипидов, что в свою очередь, усиливает секрецию ХС ЛПОНП. Другой предложенный механизм включает экспрессию генов, связанных с липогенезом и воспалением. Механизм, лежащий в основе взаимосвязи с липидным профилем, может быть дополнительно объяснен тем фактом, что витамин В12 действует как кофермент при превращении метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция блокируется при низком уровне витамина В12 в сыворотке, что приводит к накоплению метилмалонил-КоА, который ингибирует фермент, ограничивающий скорость окисления жирных кислот [39] и, таким образом, активирует липогенез. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что на витаминный статус макроорганизма может оказывать влияние микробиота кишечника и, следовательно, являться дополнительным звеном, причастным к развитию ожирения и его фенотипов. Однако роль витаминсинтетической функции кишечной микробиоты в развитии ожирения и метаболических нарушений остается малоизученной.

1.4. Эндокринная функция жировой и мышечной тканей: роль адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови в развитии ожирения и его метаболического профиля

У взрослых людей без ожирения содержится около 3,5 млрд адипоцитов, в то время как у взрослого человека с ожирением может присутствовать в четыре раза больше адипоцитов (около 12,5 млрд) [344]. Традиционно адипоциты рассматривали как хранилище энергии, запаасающее ТГ для поддержания энергетических потребностей организма, однако сейчас стало понятно, что функция жировой ткани не ограничивается только этим. Несмотря на то, что потенциальные механизмы, которые могут лежать в основе различных метаболических

профилей у людей с МЗО и МНЗО еще плохо изучены, предварительные данные свидетельствуют о том, что жировая ткань играет решающую роль в нарушении гомеостаза всего организма, способствуя инициации и прогрессированию метаболических осложнений, вызванных ожирением, являясь определяющим фактором метаболического статуса пациента с ожирением [279]. Жировая ткань в настоящее время признана важным самостоятельным эндокринным органом, который выделяет различные биологически активные белки (адипокины), влияющие на резистентность к инсулину, системное воспаление и сердечно-сосудистую дисфункцию [38]. Некоторые из них, такие как лептин, адипонектин, резистин и аспросин рассматриваются как потенциальные новые биомаркеры инсулинорезистентности и риска развития ССЗ [12, 146, 155, 190]. Дисбаланс в продукции этих повышающих и понижающих инсулинорезистентность адипокинов при ожирении может привести к различным метаболическим нарушениям [31]. Адипонектин – это самый распространенный пептид, секретлируемый адипоцитами, снижение которого играет центральную роль при заболеваниях, связанных с ожирением, включая инсулинорезистентность, СД 2 типа и ССЗ. Эффекты адипонектина опосредуются рецепторами адипонектина, которые присутствуют в виде двух изоформ (AdipoR1 и AdipoR2). Адипонектин оказывает прямое действие на печень, скелетные мышцы и сосуды [351]. Исследования показали, что введение адипонектина людям и грызунам оказывает инсулинсенсбилизирующее, антиатерогенное и противовоспалительное действие, а в некоторых случаях также снижает массу тела [9, 81]. В одном из исследований были обнаружены достоверные различия в уровне адипонектина в плазме крови между пациентами с МЗО и МНЗО, адипонектин был значительно ниже у пациентов с МНЗО по сравнению с МЗО, что подтверждают результаты и других исследований [31].

Ожирение и метаболические нарушения характеризуются повышением концентрации лептина. Лептин вырабатывается адипоцитами. Циркулирующие уровни лептина тесно коррелируют с общим количеством жировой ткани и напрямую с ИМТ [106]. Лептин обладает плеiotропным действием на потребление

ние пищи, нейроэндокринную регуляцию гипоталамуса, репродуктивную функцию и энергетические затраты [38]. Уровень лептина в плазме увеличивается с ростом общей массы и быстро снижается на разных этапах голодания. Наиболее заметным эффектом лептина является контроль аппетита [334]. Однако у лиц с ожирением наблюдается нарушенный ответ на анорексигенные эффекты лептина, что свидетельствует об устойчивости к лептину у некоторых пациентов с ожирением [169]. Проведен ряд исследований, посвященных выявлению взаимосвязи уровня лептина и метаболических нарушений [97]. Esteghamati A. et al. было показано, что у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, концентрация лептина была значительно выше в сравнении с худыми пациентами без метаболических нарушений [96]. Что согласуется с данными Yun J.E. et al., показавшим, что у обследуемых с МНЗО (на основе критериев NCEP ATP III) уровень лептина был выше по сравнению с обследуемыми контрольной группы (без метаболических нарушений и ожирения) [355]. Однако в другом исследовании уровень лептина в сыворотке крови пациентов с МНЗО был аналогичен таковому в группе МЗО, что согласовалось и с рядом других исследований [351]. Ожирение и метаболические нарушения характеризуются повышенным уровнем лептина и пониженным уровнем адипонектина, демонстрируя обратную корреляцию друг с другом, что выражается в снижении соотношения адипонектина и лептина [351]. Это соотношение отрицательно коррелирует с показателями хронического воспаления, поэтому может выступать маркером для выявления лиц, подверженных метаболическим заболеваниям. Так, в исследованиях Mirza S.H. et al. сообщается, что соотношение лептин/адипонектин является лучшим маркером для диагностики метаболического синдрома [136, 218]. Однако Yoon J. et al. не обнаружили корреляций между соотношением лептин/адипонектин и метаболическим профилем [350]. В исследовании Fu J. et al., изучавшем циркулирующие профили адипокинов у китайских детей от 6 до 18 лет с метаболически здоровым ожирением было обнаружено, что дети с фенотипом МЗО по сравнению с МНЗО, демонстрировали более низкий уровень лептина и более высокий адипонектина. Также в этом ис-

следовании обнаружили, что более низкое соотношение лептин/адипонектин наблюдалось у фенотипа МЗО среди пациентов с ожирением [107].

Помимо адипонектина и лептина в настоящее время интерес исследователей привлекает еще один адипокин, участвующий в метаболическом гомеостазе – резистин. Резистин был впервые описан в 2001 году Steppan С.М. et al. и на сегодняшний день известно, что он оказывает несколько плеiotропных биологических эффектов через эндокринные, паракринные и аутокринные механизмы [7]. Сообщается, что клетки различных тканей реагируют на резистин, вовлекая его в широкий спектр физиологических и патологических процессов [214]. Есть данные, что резистин участвует в контроле уровня глюкозы в крови, липидном обмене, регуляции соматотропных клеток гипофиза и гипоталамического центра насыщения, а также способствует синтезу и секреции провоспалительных цитокинов и дифференцировке моноцитов в макрофаги [142]. Механизмы, с помощью которых резистин оказывает свое биологическое действие на организм человека, изучены лишь частично. Высокий уровень резистина связан с низким уровнем адипокинов, которые противодействуют защитной роли адипонектина, вызывая воспаление и метаболические нарушения. По современным данным резистин описывается как потенциальный фактор инсулинорезистентности [68]. В исследованиях с участием пациентов с ожирением, не страдающих диабетом, часто сообщалось о высоком уровне резистина в сыворотке крови, а также о прямой корреляции между уровнем резистина и ожирения [312]. Связь между резистином и ожирением имела гендерные различия в нескольких исследованиях и была сильнее выражена у женщин, чем у мужчин [66], однако в других исследованиях были получены противоположные результаты [208]. Диета и физические упражнения снижают уровень резистина, что обычно сопровождается снижением ИМТ и жировой массы [28]. В одном из исследований [166] повышение уровня резистина коррелировало с потерей веса после короткого наблюдения, однако в другом – уровень резистина оставался стабильным после бариатрической операции, несмотря на значительную потерю массы тела [286]. Есть данные, что введение рекомбинантного резистина

приводит к нарушению толерантности к глюкозе, кроме того, блокирование резистина улучшало углеводный профиль у тучных мышей и толерантность к глюкозе у здоровых мышей [158]. Резистин оказывает влияние на углеводный обмен с помощью нескольких механизмов: стимулирует выработку глюкозы в печени, снижает активность инсулиновых рецепторов, фермента гликогенсинтазы и повышает активность гликогенфосфоорилазы, результатом чего является более низкое содержание гликогена в печени из-за ингибирования гликогенеза и усиления гликогенолиза [103]. Гиперрезистинемия была обнаружена и у пациентов с АГ как с СД 2 типа, так и без диабета, однако более высокие уровни резистина обнаружены у пациентов с СД 2 типа [359]. В настоящее время остается спорным вопрос о том, связана ли гиперрезистинемия с инсулиновой резистентностью у людей или нет, поскольку некоторые исследователи обнаружили положительную корреляцию между уровнем резистина и ожирением [76], а данные других исследований не обнаружили изменения уровня резистина ни при ожирении, ни при инсулиновой резистентности и СД 2 типа [16]. В нескольких научных работах уровень резистина в плазме крови был положительно коррелирован с концентрацией ТГ и сывороточным аполипопротеином [300] и обратно коррелировал с уровнем ХС ЛПВП. В других исследованиях резистин и ХС ЛПВП показали положительную корреляцию, и обратную с ХС ЛПНП [237]. В одном из последних исследований также была показана обратная связь между резистином с ХС ЛПВП и ХС ЛПНП [99]. Недавно обнаруженный адипокин аспросин способен оказывать влияние на метаболизм глюкозы и может быть связан с ожирением. Аспросин был открыт Romere C. et al. в 2016 г., это орексигенный гормон, вызывающий высвобождение глюкозы печенью путем активации рецептора протеинкиназы А [325]. Уровень аспросина повышается как у мышей, так и у людей с инсулиновой резистентностью и при снижении уровня глюкозы, также описана прямая корреляция между уровнем аспросина в плазме крови и ОТ, ГПН, гликированным гемоглобином, инсулинорезистентностью (НОМА-IR) и ТГ [342]. Есть предположения, что уровень циркулирующего аспросина может быть маркером ранней диагностики сахар-

ного диабета. Недавние исследования показали, что аспросин играет противоречивую роль в патогенезе ожирения. Многочисленные исследования демонстрируют повышение концентрации аспросина у людей и мышей с ожирением. Так, в проспективном когортном исследовании, включающем 117 пациентов с ожирением с ИМТ >35 кг/м² и 57 обследуемых без ожирения обнаружили, что уровень аспросина был выше у пациентов с ожирением по сравнению с худыми людьми и выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией циркулирующего аспросина с ОТ и ТГ [354]. В другом исследовании, включавшем 143 пациента, которые были разделены на 3 группы (без нарушения углеводного обмена, с предиабетом и с впервые выявленным СД 2 типа) было показано, что более высокий уровень аспросина был в группах предиабета и СД 2 типа, по сравнению с группой без нарушения углеводного обмена. Кроме того, стационарное исследование случай-контроль, включающее 170 пациентов, также показало более высокую концентрацию аспросина в сыворотке крови у взрослых с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой [191, 361].

Известно, что жировая ткань содержит большое количество эндотелиальных клеток, которые могут секретировать ангиогенные факторы, в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [229]. Семейство VEGF состоит из пяти секретируемых гликопротеинов VEGF (или VEGFA), VEGFB, VEGFC, VEGFD и фактора роста плаценты (PlGF) [19]. Сосудистые эндотелиальные факторы роста и их рецепторы контролируют рост и ремоделирование сосудистой сети, и недавние данные продемонстрировали роль этих процессов в развитии ожирения и инсулинорезистентности [159]. Субоптимальная васкуляризация и перфузия жировой ткани могут ограничивать способность жировой ткани к расширению и провоцировать воспаление, тем самым способствуя системным метаболическим осложнениям [129]. Есть данные, что по сравнению с худыми людьми, страдающие ожирением имеют на 44% более низкую плотность капилляров и на 58% более низкий сосудистый эндотелиальный фактор роста, однако другие эпидемиологические исследования показали, что ожирение связано с более высоким уровнем VEGF [94] высказывая предположение,

что повышение концентрации VEGF у лиц с ожирением может указывать на некоторую степень инсулинорезистентности. Также сообщается, что таргетирование сосудистого эндотелиального фактора роста восстанавливает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе путем ингибирования транспорта липидов из эндотелия в ткани, открывая перспективные направления для терапии диабета [79].

В настоящее время скелетная мышца также идентифицируется как эндокринный орган, секретирующий сотни миокинов, таких как, миостатин, мионектин, ирисин, остеокальцин, FGF21 и др. [60, 118]. Некоторые из этих эндокринных факторов секретируются как жировой, так мышечной тканью и поэтому иногда их называют адипомиокинами, например ирисин и миостатин. Предполагается, что высвобождение миокинов и адипомиокинов из сокращающихся мышц защищает от хронических воспалительных заболеваний, инсулинорезистентности, СД 2 типа и др. Есть данные, что некоторые миокины, высвобождающиеся как скелетной мышцей, так и жировой тканью усиливают действие друг друга, проявляя свое биоактивное действие [118]. Считается, что миокин ирисин является химическим мессенджером, передающим благотворное воздействие физических упражнений на жировую ткань (переход белой жировой ткани в бежевую, термогенез) и другие органы, участвующие в обмене веществ. Ирисин играет центральную роль в процессах трансдифференцировки адипоцитов (превращение белого жира в бурый), стимулирует гликогенез, уменьшает глюконеогенез и липогенез в печени [21]. Исследования, изучавшие связь между циркулирующим ирисином и ожирением дали противоречивые результаты [245]. В метаанализе, включавшем 18 исследований, с участием 1005 пациентов с ожирением и 1242 здоровых лиц без ожирения (контрольная группа) было показано, что уровень циркулирующего ирисина у лиц с ожирением был выше, чем у здоровых людей [21], что согласовывалось с другими исследованиями, обнаружившими прямую корреляцию между уровнем ирисина с ожирением [48, 71]. В то время как в других работах обнаружили обратную корреляцию [121] или вообще не выявили взаимосвязи между уровнем ирисина и ИМТ [173]. Предпола-

гается, что повышение циркулирующего уровня ирисина при ожирении является компенсаторной реакцией на вызванную ожирением метаболическую дисфункцию или «резистентность к ирисину» [21] как уже было установлено для лептина или инсулина при ожирении. Уровень ирисина положительно коррелировал с маркерами нарушения углеводного и липидного гомеостаза у пациентов с ожирением [48]. Есть исследования, выявившие повышение ирисина при инсулиновой резистентности и другими компонентами метаболического синдрома во всех возрастных группах: у детей, подростков и взрослых [228]. Однако некоторые авторы показали, что более высокий уровень ирисина у 20 мужчин с ожирением был связан с лучшим профилем ТГ, более низкой инсулинорезистентностью и риском развития СД 2 типа [118]. Необходимы дополнительные исследования для выяснения связи между уровнем циркулирующего ирисина с ожирением и его фенотипами. Миостатин относится к миокинам и является мощным ингибитором роста скелетных мышц, впервые был описан в 1997 году. Он влияет на рост скелетных мышц и, следовательно, на общее количество метаболически активной мышечной ткани, оказывая прямое воздействие на ткани, отличные от скелетных мышц, такие как жировая ткань и печень [14]. Есть доказательства, что ожирение связано с повышенной экспрессией миостатина, поскольку уровень мРНК миостатина повышается как в жировой, так и в скелетной мышце у генетически тучных мышей с дефицитом лептина *ob/ob*, а также у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров в течение 1 месяца и наоборот, мРНК миостатина уменьшается на фоне снижения веса [247]. В настоящее время имеются единичные сведения о роли миостатина в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности у человека. Amor M. et al. изучали содержание миостатина при ожирении и ассоциации между миостатином, метаболическими маркерами и индексами инсулинорезистентности. Было обнаружено, что концентрация миостатина была увеличена у пациентов с ожирением по сравнению с худыми людьми, в то время как экспрессия миостатина в жировой ткани не отличалась. Экспрессия гена мышечного миостатина значимо коррелировала с экспрессией метаболических генов, таких как IRS1, PGC1a, SREBF1.

Концентрация циркулирующего миостатина положительно коррелировала с показателями инсулинорезистентности [17], что согласовывалось с результатами исследования другого исследования, в котором высокий уровень миостатина был ассоциирован с МНЗО, нарушением углеводного обмена и низкой мышечной массой [274]. Некоторые авторы предлагают использовать миостатин для идентификации метаболически нездорового фенотипа ожирения [17]. FGF21 – еще один эндокринный фактор, являющийся инсулинчувствительным миокином, который действует как метаболический регулятор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы. FGF21 преимущественно синтезируется в печени. Однако есть данные, что он также экспрессируется и в других метаболически активных тканях, в частности в мышечной, в ответ на некоторые физиологические стимулы и патологические состояния, выполняя метаболически значимую роль [307]. Основываясь главным образом на исследованиях в экспериментальных (мышинных) моделях, показавших улучшение метаболизма глюкозы и липидов на фоне введения FGF21, он стал интересным новым кандидатом для лечения СД 2 типа. Однако гипогликемический потенциал FGF21 у человека был поставлен под сомнение, поскольку у людей концентрация FGF21 в крови положительно связана с ИМТ и повышена при ожирении [11, 315]. Вызванное избыточным приемом пищи увеличение веса приводит к повышению концентрации FGF21 в организме человека [138]. В одной из работ показано, что уровень FGF21 в крови у пациентов с МНЗО более чем в два раза выше, чем у метаболически здоровых людей с ожирением, и авторы предположили, что это отражает независимую от ожирения роль FGF21 в метаболических нарушениях [147]. Данная позиция согласуется с исследованиями, сообщающими о независимых от ИМТ и массы жировой ткани положительных ассоциациях уровней FGF21 с инсулинорезистентностью [288]. Более высокая концентрация FGF21 ассоциируется с атерогенным липидным профилем, а именно повышением ТГ, ОХС и ХС ЛПНП, а также снижением уровня ХС ЛПВП [145]. Среди этих липидов циркулирующий FGF21 наиболее прочно коррелирует с ТГ плазмы, что, возможно, отражает его сильную ассоциацию с гепатостеатозом. FGF21 также

влияет на выработку и высвобождение адипонектина, поскольку имеются данные, что одна доза FGF21 удваивает концентрацию адипонектина [313], который, как известно, является инсулинсенсбилизирующим, противовоспалительным и атеропротекторным адипокином, играющим важную роль в метаболизме глюкозы и липидов. У пациентов с ожирением и СД 2 типа введение аналога FGF21 LY2405319 или PF-05231023 приводило к повышению уровня адипонектина [141]. В одном из исследований у пациентов с СД 2 типа введение FGF21 оказало благоприятные метаболические эффекты, включая значительное улучшение липидного обмена, повышение уровня адипонектина, снижение уровня инсулина и массы тела [111]. Таким образом, FGF21 оказывает плеiotропное действие, связанное с энергетическим гомеостазом, поэтому представляет собой потенциальную фармацевтическую мишень для лечения ожирения и связанных с ним сопутствующих метаболических заболеваний. Остеокрин является новым секреторным фактором скелетных мышц, индуцируемый физической нагрузкой [135]. Он был идентифицирован в 2004 г. Nishizawa H. et al. Матричная РНК остеокрина преимущественно экспрессируется в скелетных мышцах, однако низкий уровень экспрессии выявлен и в бурой жировой ткани, костной ткани и селезенке [230]. Патофизиологическая роль этого миокина у человека остается малоизученной. На сегодняшний день исследования, проводимые на экспериментальных моделях (мышинные модели) свидетельствуют о том, что концентрация остеокрина значимо коррелирует с показателями липидного обмена, а именно, при повышении значения остеокрина увеличивается уровень ТГ и уменьшается – ХС ЛПВП, единичные результаты у пациентов с ожирением и инсулиновой резистентностью продемонстрировали более высокий уровень остеокрина, по сравнению со здоровыми обследуемыми [107]. Необходимо дальнейшее проведение исследований для изучения роли остеокрина в развитии ассоциированных с ожирением метаболических нарушений.

1.5 Резюме

Ожирение способствует сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни в основном в результате развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Однако, согласно имеющимся исследованиям, существует большая разница в индивидуальном риске развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, которые нельзя просто объяснить степенью ожирения, поскольку при прочих равных условиях у одних формируется метаболически здоровый фенотип ожирения, а у других - метаболически нездоровый. МЗО – это концепция, полученная из клинических наблюдений, показавших, что около трети людей с ожирением не проявляют метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Доказано, что риск развития как метаболических, так и сердечно-сосудистых осложнений ожирения ниже у людей с МЗО по сравнению с МНЗО. Поэтому понимание патофизиологии и детерминант метаболического здоровья при ожирении позволит выявить механизмы, защищающие от развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на наличие ожирения, что в свою очередь, обеспечит более эффективные, целенаправленные подходы к лечению ожирения и определит защитные факторы, сохраняющие профиль МЗО, избегая перехода МЗО в фенотип метаболически нездорового ожирения. МЗО является нестабильным фенотипом с высокой распространенностью у женщин в пременопаузе и более низкой частотой встречаемости с увеличением возраста, которое может преобразовываться в МНЗО во время естественного течения ожирения. Своевременное лечение ожирения также должно быть рекомендовано лицам с МЗО, поскольку у них риск развития кардиометаболических заболеваний все еще выше, чем у метаболически здоровых худых людей. Будущие исследования должны использовать фенотип МЗО в качестве модели, чтобы понять, как увеличение жировой ткани способствуют развитию связанных с ожирением метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья у людей с МЗО, неизвестны. Исследования, проведен-

ные до настоящего времени, не продемонстрировали существенных различий в факторах образа жизни (диета, физическая активность, сон) между МЗО и МНЗО. Однако это не означает, что образ жизни не является важным регулятором метаболического здоровья, а скорее подчеркивает ограничения в оценке факторов образа жизни и в определении МЗО. Как в клинической практике, так и в научных исследованиях определение метаболического здоровья нуждается в стандартизации. Дальнейшее изучение фенотипа может выявить детерминанты и модифицируемые факторы риска для профилактики конверсии МЗО в МНЗО и развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Выполнено когортное исследование на базе кафедры внутренних болезней №3, центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета МЗ РФ, Центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» и ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет" в период 2020-2022 гг. Проведение научно-исследовательской работы одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (протокол № 20/19 от 12.12.2019). Для минимизации влияния климатических условий, характера питания и этнических факторов на кишечный микробиом, в исследование были включены люди, проживающие на одной территории (Ростовская область и г.Ростов-на-Дону) в летне-осенний период.

Всего было обследовано 265 человек, из них мужчин – 44 (16,6%), женщин – 221 (83,4%), средний возраст обследуемых – 47,1±4,8 лет (среднее ± СКО). В соответствии с поставленной целью и задачами исследование состояло из 3 этапов. Критерии включения: возраст старше 18 лет; ИМТ $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$; отсутствие приема антибиотиков, пребиотических и пробиотических препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность); бариатрические вмешательства; заболевания желудочно-кишечного тракта; любое острое заболевание; депрессия; алкоголизм; беременность.

На I этапе работы, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: группа 1 (n=129) – контрольная, пациенты с нормальной массой тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²), группа 2 (n=136) – пациенты с ожирением (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$). Для стратификации на основные группы были введены дополнительные критерии.

Дополнительные критерии включения в 1 группу: $18,5 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$; отсутствие метаболических нарушений (дислипидемия, гипергликемия) и артериальной гипертензии. Дополнительные критерии включения во 2 группу: $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$; ОТ у мужчин $>102 \text{ см}$, у женщин $>88 \text{ см}$.

Задачей II этапа было выделение разных фенотипов ожирения. Для этого 2 группа была разделена на 2 подгруппы на основании критериев NCEP-АТР III (The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТР III): подгруппа 2а – пациенты с метаболически здоровым ожирением (МЗО), подгруппа 2б – пациенты с метаболически нездоровым ожирением (МНЗО). Здоровый метаболический профиль определялся как <3 из перечисленных показателей в Таблице 2. Критерии NCEP АТР III нами были выбраны в связи с тем, что они наиболее часто использовались другими исследователями для определения метаболически здорового фенотипа ожирения, что позволило нам сравнивать собственные результаты с данными других авторов.

Таблица 2 – Критерии, используемые для определения метаболического статуса пациентов с ожирением

Критерии	АД, мм рт. ст.	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	ОТ, см	Критерии МЗО
НCEP 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: NCEP АТР III – Третий отчет Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ОТ – окружность талии, м – мужчины, ж – женщины, МЗО – метаболически здоровое ожирение.						

Задачей III этапа работы было исследование таксономического состава и метаболических путей синтеза витаминов и КЦЖК кишечного микробиома, эндокринной функции жировой и мышечной тканей, а также изучение системы регуляции инсулиносенситивности у здоровых лиц, у пациентов с ожирением и у пациентов с различными фенотипами ожирения. Для этого у обследуемых 1 и 2 групп, подгрупп 2а и 2б проводили забор образцов фекалий для секвенирова-

ния микробиоты толстой кишки и плазмы крови для определения адипокинов, миокинов и инсулина. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

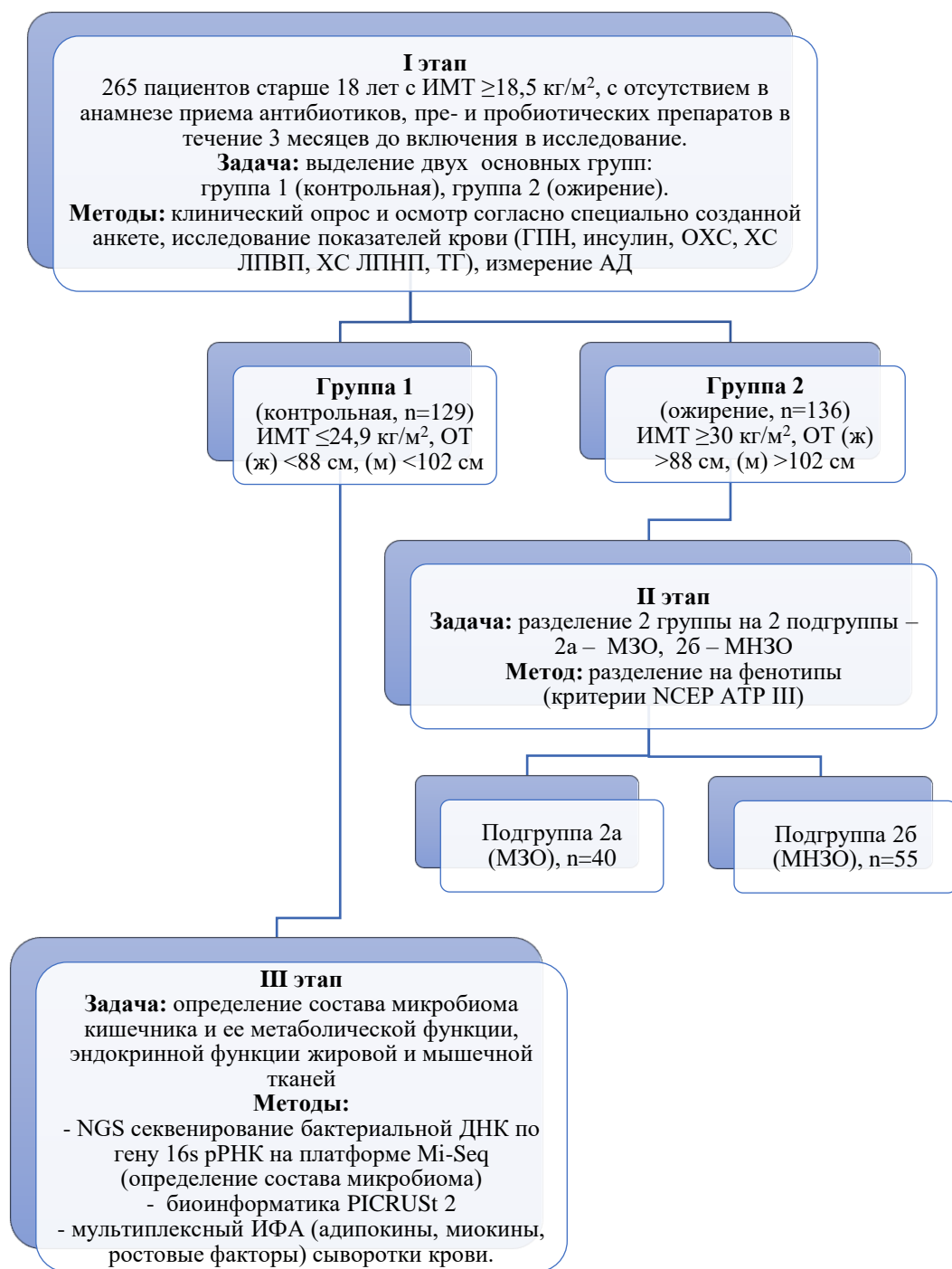


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 АТР III – the National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТР III), м – мужчины, ж – женщины.

2.2. Клиническая характеристика обследуемых в группах

В 1 группу (контрольная) вошли 129 человек, из них 15 (11,6%) мужчин, 114 (88,3%) женщин, средний возраст – $39,6 \pm 4,2$ лет (среднее \pm СКО). В группу 2 были включены 136 пациента с ожирением, из них 28 (20,6%) мужчин, 108 (79,4%) женщин, средний возраст – $54,6 \pm 4,7$ лет (среднее \pm СКО).

В дальнейшее исследование из группы пациентов с ожирением не вошел 41 человек по немедицинским причинам (переезд, смена рода деятельности, семейные обстоятельства и т.д.). В подгруппу 2а вошли 40 пациентов, из них 6 (15,0%) мужчин, 34 (85,0%) женщин, средний возраст – $49,5 \pm 5,1$ лет (среднее \pm СКО). В подгруппу 2б включены 55 пациентов, из них 11 (20,0%) мужчин, 44 (80,0%) женщин, средний возраст – $51,3 \pm 3,6$ лет (среднее \pm СКО).

2.3. Методы исследования

Методы исследования включали клинический опрос и осмотр, анкетирование и лабораторное обследование.

2.3.1. Клинический опрос и осмотр

Клинический опрос и осмотр проводился по специально созданной анкете, которая помимо традиционного общеклинического осмотра по органам и системам (сбор жалоб, анамнеза, оценка антропометрических показателей), включала выявление общепризнанных и потенциальных факторов риска развития ожирения. Антропометрические показатели измерялись в утреннее время натощак, в легкой одежде и обуви. Массу тела определяли при помощи электронных настольных весов МИГ ЭНС 818 (Россия) – измеряли вес больного (m) в целых килограммах. Рост обследуемых (h) в метрах определяли при помощи стандартного ростомера медицинского РМ-1 (Россия) со шкалой, имеющей градуацию в сантиметрах с точностью до одного знака после запятой. ИМТ рас-

считывался по формуле $ИМТ = m/h^2$, оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, 2003 (Классификация ожирения по ИМТ (Таблица 3))

Таблица 3 – Классификация массы тела по показателю индекса массы тела (Всемирная организация здравоохранения, 2003)

ИМТ (кг/м ²)	Классификация массы тела
<18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела
25,0 – 29,9	Избыточная масса тела
30,0 – 34,9	Ожирение I степени
35,0 – 39,9	Ожирение II степени
>40	Ожирение III степени
Примечание: ИМТ-индекс массы тела	

ОТ измеряли гибкой мерной лентой на выдохе в положении стоя, руки обследуемого свободно свисали вдоль туловища, ленту держали горизонтально по середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. У женщин признаком абдоминального ожирения считалась ОТ >88 см, у мужчин >102 см (согласно критериям NСЕР АТРИИ). Измерение АД проводилось ручным тонометром (Little Doctor LD-60) по стандартной методике Короткова Н.С. манжетой соответствующего размера. За один час до измерения АД обследуемые не употребляли кофеинсодержащие напитки (крепкий чай, кофе), не курили и не выполняли физических нагрузок. АД измерялось в положении сидя, манжету накладывали на плечо на 2 см выше от локтевой ямки на уровне сердца. Мембрану фонендоскопа устанавливали в область локтевой ямки на точку пульсации плечевой артерии. Измерения проводились трижды с интервалом 3-5 минут. Средний показатель АД вычислялся после трех измерений. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно клиническим рекомендациям, разработанным экспертами Российского кардиологического общества кардиологов МЗРФ, 2020 г.

2.3.2. Анкетирование

Анкетирование обследуемых проводилось по специально составленному опроснику, включающего помимо общих вопросов, специфические аспекты анамнеза жизни, такие как способ рождения (естественный путь, кесарево сечение), тип вскармливания (грудное, искусственная смесь), пищевой рацион, прием лекарственных препаратов (Приложение). Для скринингового выявления депрессии и тревоги была использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snath R.P.), состоящая из 14 утверждений в двух подшкалах: «тревога» (нечетные пункты – 1-13) и «депрессия» (четные пункты – 2-14). Каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, с выделением 3 областей его значений: 0-7 – «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги и депрессии); 8-10 – «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия»

2.3.3. Лабораторное обследование

Лабораторные исследования проводились на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, Центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» и ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет". Лабораторное обследование включало оценку углеводного и липидного обменов, изучения эндокринной функции жировой и мышечной тканей, а также системы регуляции инсулиносенситивности. Для лабораторных исследований проводился забор венозной крови из локтевой вены в пробирки типа «Vacutainer» утром натощак после 12-ти часового голодания. Венозная кровь центрифугировалась в течение 15 минут, отделялась сыворотка. Образцы хранились при температуре -70°C, с последующей однократной разморозкой. **Углеводный обмен** исследо-

вали путем однократного определения уровня ГПН, инсулина и расчета индекса инсулинорезистентности – НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). ГПН определяли коммерческим набором реагентов для исследования содержания глюкозы в сыворотке крови (методом Триндера, GOD-PAР, с глюкозооксидазой, энзиматическим колориметрическим методом без депротенизации по конечной точке, с последующим фотометрическим измерением интенсивности окраски реакционной среды пропорциональной содержанию глюкозы в исследуемом материале при длине волны 500 нм на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония)) ООО "Ольвекс Диагностикум", Россия (кат. №005.012). Инсулин определяли на анализаторе Magpix (BioRad, США), согласно рекомендациям фирмы производителя с использованием набора фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2 методом мультиплексного ИФА. Результаты оценивали согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2021). НОМА–IR рассчитывался по формуле: глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Инсулинорезистентность определялась при значении НОМА-IR >2,7. С целью изучения **эндокринной функции жировой и мышечной тканей**, а также системы регуляции инсулиносенситивности был оценен уровень адипокинов и миокинов. Количественный анализ секретируемых адипокинов (адипонектин, лептин, аспрасин, резистин) и миокинов (ирисин, миостатин, FGF21, остеокрин) проводили на анализаторе Magpix (BioRad, США), согласно рекомендациям фирмы производителя. В работе были использованы наборы фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1, содержащая следующие аналиты: Adiponectin, Resistin; Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2, содержащая следующие аналиты: Insulin, Leptin; Human Myokine Magnetic Bead Panel 3, содержащая следующие аналиты: Irisin, Myostatin, FGF21, Osteocrin. Все стадии инкубации проводились либо при комнатной температуре, либо при t+4 °C (в соответствии с рекомендациями производителя) и в темноте, для защиты микросфер от света. Для получения калибровочной кривой, лиофилизированные стандарты и контроли разбавляли в 250 мкл деионизированной воды.

Эти растворы хорошо перемешивали и инкубировали в течение 10 минут. Затем делали несколько последовательных серийных разведений для получения 6 различных концентраций стандарта. Стандарты и контроли наносили на планшет для последующего иммуноферментного анализа (ИФА). Далее наносили образцы, при необходимости их разводили в Assay buffer в соответствии с рекомендациями производителя. После этого магнитные микросферы ресуспендировали в рекомендованном буфере и наносили в каждую лунку 96-луночного планшета. Заполненные планшеты инкубировали в течение 16 часов при $t +4^{\circ}\text{C}$. После инкубации планшеты промывали с использованием промывочной станции Bio-Plex Pro II Wash. Затем в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли раствор Detection Antibody и инкубировали 1 час при комнатной температуре. После чего в лунки добавляли раствор Streptavidin-Phycoerythrin и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Затем планшет промывали с использованием промывочной станции Bio-Plex Pro II Wash. На последнем этапе пробоподготовки иммунокомплексы ресуспендировали в 100-150 мкл предоставленного буфера для анализа, инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Среднюю интенсивность флюоресценции измеряли с использованием системы Magpix и программного обеспечения xPONENT. Обработку данных проводили с использованием программы Bio-Plex Manager 4.1 (Bio-Rad Laboratories). Концентрацию аспросина определяли методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone., США). **Показатели липидного транспорта** оценивали путем определения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ в сыворотке крови. ОХС определяли коммерческим набором для исследования концентрации общего холестерина в сыворотке крови ООО "Ольвекс Диагностикум", Россия (кат. №013.031) методом Триндера, CHOD-PAP, энзиматическим колориметрическим методом по конечной точке, с последующим фотометрическим измерением интенсивности окраски реакционной среды пропорциональной содержанию холестерина в исследуемом материале при длине волны 500 нм на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония). ХС ЛПНП исследовали коммерческим набором для определения концентрации холестерина липо-

протеинов низкой плотности в сыворотке крови (методом осаждения ХС ЛПНП гепарином, концентрация ХС ЛПНП рассчитывалась как разница между концентрациями общего холестерина и холестерина определяемого в супернатанте (ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, хиломикроны) фотометрическим методом при длине волны 500 нм. На спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония)) ООО "Ольвекс Диагностикум", Россия (кат. №013.006). ХС ЛПВП определяли коммерческим набором для определения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови (методом осаждения хиломикронов, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП с последующим определением в супернатанте холестерин липопротеинов высокой плотности с последующим фотометрическим измерением при длине волны 500 нм на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония)) ООО "Ольвекс Диагностикум", Россия (кат. № 013.004). ТГ определяли коммерческим набором реагентов для определения концентрации триглицеридов в сыворотке и плазме крови (энзиматическим колориметрическим методом Триндера GPO-PAF, с последующим фотометрическим измерением интенсивности окраски реакционной среды пропорциональной содержанию триглицеридов в исследуемом материале при длине волны 500 нм. Исследование проводили на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония)) ООО "Ольвекс Диагностикум", Россия (кат. № 017.011). Атерогенность сыворотки крови оценивалась согласно рекомендациям Национальной программы по холестерину (The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРИИ)).

2.3.4. Исследование микробиома кишечника

Сбор образцов фекалий обследуемых всех групп проводился согласно справочному пособию под редакцией В.В. Меньшикова [4].

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 (ПЦР)

16S рРНК проводили с помощью ген - специфичных праймеров с дополнительной последовательностью адаптера (Таблица 4).

Таблица 4 – Ген-специфичные праймеры 16S рРНК

Имя Праймера	Последовательность (дополнительная последовательность адаптера выделена курсивом)
337F	5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3'
805R	5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'

Аmplификацию осуществляли с помощью набора с высокоточной полимеразой Q5® High-Fidelity DNA Polymerase (NEB) в стандартном режиме.

ПЦР-продукты детектировали в 1% агарозном геле, после чего проводили очистку реакционных смесей с помощью магнитных частиц AMPure XP beads (Beckman Coulter) согласно протоколу подготовки библиотек. Далее осуществляли индексирование полученных ПЦР-продуктов путем амплификации с помощью полимеразы Q5® High-Fidelity DNA Polymerase (NEB) и уникальных индекс-праймеров из коммерческого набора Nextera XT Index Kit в стандартном режиме.

По окончании амплификации ПЦР-смеси очищали с помощью магнитных частиц AMPure XP beads согласно протоколу. Концентрации очищенных библиотек оценивали с помощью наборов Qubit HS Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen). Библиотеки смешивали в эквимольном соотношении и проводили оценку качества и размера полученного пула с помощью прибора 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies). При необходимости проводили дополнительную очистку с помощью магнитных частиц AMPure XP beads согласно рекомендациям производителя. Готовый пул библиотек разводили и денатурировали с помощью реагентов набора MiSeq Reagent kit v3 и секвенировали на приборе MiSeq (Illumina) согласно протоколу производителя.

Техническая обработка результатов секвенирования: для полученных рядов был проведен контроль качества с помощью программы fastQC по следующим критериям:

- 1) распределение качества оснований – минимум 90% с качеством >25%;
- 2) распределение длины рядов – минимум 90% прочтений достигают длины в 300 нуклеотидов;
- 3) максимальный процент неопределенных оснований – 1.

Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества были вычислены значения индексов α -разнообразия: количество оперативных таксономических единиц (OTU с ненулевой представленностью), энтропия Шеннона, индекс преобладания Бергера-Паркера, прямой и обратный индексы Симпсона, индекс Джини-Симпсона и Chao1. Для предсказания метаболических возможностей кишечной микробиоты был использован PICRUSt2 [[Douglas GM, et al 2020], позволивший оценить представленность метаболических путей синтеза витаминов и КЦЖК, нормализованную на количество копий ридов 16S рРНК. Для адекватного сравнения метаболических возможностей кишечной микробиоты у исследуемых групп пациентов был использован внутренний контроль (представленность фермента EC: 2.7.7.7 ДНК-полимеразы), позволивший унифицировать полученные результаты. Подобный выбор был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, предсказание наличия данного фермента было характерно для кишечной микробиоты каждого участника исследования. Во-вторых, величина представленности ДНК-полимеразы была значительно выше представленности других ферментов. Кроме того, все микроорганизмы экспрессируют ДНК-полимеразу, как основной фермент репликации ДНК. Таким образом, при сравнении метаболических возможностей были использованы значения отношений представленности отдельных метаболических путей к представленности ДНК-полимеразы, рассчитанные для каждого пациента.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Статистические расчёты выполнялись в Foundation for Statistical Computing (версия 3.2, Vienna, Austria). Проверка данных на нормальность распреде-

ления была выполнена с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей, подчиняющихся нормальному распределению, посчитаны средние \pm 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 флотипов и отдельных видов микроорганизмов, верифицированных в толстой кишке в 3 исследуемых группах, проводилось с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Сравнение количественных характеристик изучаемых флотипов и некоторых видов микроорганизмов в 3 исследуемых группах проведено с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Размер изучаемой выборки достаточен для проверки статистических гипотез при мощности используемых критериев не менее 80% и ошибке первого рода альфа на уровне 5%. Для предсказания метаболических возможностей микробиоты фекалий был использован PICRUSt2.

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:

- 1) каждым показателем клинических данных (ИМТ, ОТ, САД, ДАД, уровни глюкозы, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ОХС) и показателями содержания адипокинов, миокинов и ростовыми факторами в сыворотке крови;
- 2) каждым показателем клинических данных и показателями микробиома (альфа-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 и Chaol;

3) показателями микробиома и показателями содержания адипокинов и миокинов.

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

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Обследуемым всех групп было проведено измерение антропометрических данных, оценено состояние углеводного обмена и липидного транспорта.

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

Из 265 человек, включенных в исследование здоровые лица (контрольная группа) составили 129 человек (48,0%), пациенты с ожирением – 136 человек (52,0%). Средний возраст пациентов контрольной группы был значимо меньше ($p < 0,05$) аналогичного показателя у пациентов с ожирением. При проведении сравнительного анализа изучаемых показателей у здоровых лиц и пациентов с ожирением статистически значимые отличия ($p < 0,05$) получены для ИМТ, ОТ, САД, ДАД с повышением их значений в группе пациентов с ожирением. При сравнении количественных показателей углеводного обмена, инсулинорезистивности и липидного транспорта у обследуемых 1 и 2 групп также были выявлены статистически значимые отличия. А именно, уровень ГПН, инсулина и значение индекса инсулинорезистентности (НОМА – IR) были выше у пациентов с ожирением ($p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,001$ соответственно) по сравнению со здоровыми лицами. Среди показателей липидного транспорта у обследуемых 1 и 2 групп статистически значимые отличия были обнаружены для двух из них. Так, в группе пациентов с ожирением уровень ХС ЛПВП был ниже, а ТГ – выше ($p=0,05$, $p=0,02$ соответственно) по сравнению с обследуемыми контрольной группы. При этом обе группы были сопоставимы по уровню ОХС ($p=0,40$) и ХС ЛПНП ($p=0,20$). Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов 1 и 2 групп представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – 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	<0,001
ИМТ, кг/м ²	19,8 [18,4;22]	33,8 [31;36]	<0,0001
ОТ (женщины), см	73 [68;74,5]	90 [96;105]	<0,0001
ОТ (мужчины), см	91 [86; 92,5]	102 [98;107]	0,006
САД, мм рт. ст.	100 [90;115]	130 [120;145]	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	65 [60;70]	80 [75;90]	<0,0001
ГПН, ммоль/л	5,06 [4,25; 5,2]	5,66 [5,04;7,29]	0,007
НОМА	1,86 [1,47;2,82]	11,7 [5,08;19,3]	0,001
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]	0,05
ТГ, ммоль/л	0,83 [0,47;1,23]	1,61 [1,25;2,5]	0,02
Инсулин, пг/мл	262 [133,6;418,2]	390 [170,02;678,78]	0,001

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

3.2. Антропометрические данные, показатели углеводного обмена, инсулинорезистентности и липидного транспорта у пациентов с разными фенотипами ожирения

Сравнительный анализ изучаемых показателей между пациентами с разными фенотипами ожирения выявил, что подгруппы МЗО и МНЗО были сопоставимы ($p > 0,05$) по возрасту, ИМТ, ОТ и не имели статистически значимых отличий по уровню ОХС и ХС ЛПНП. Статистически значимые отличия между пациентами с разными фенотипами ожирения были выявлены для ГПН, инсулина, НОМА-IR, ТГ, САД, ДАД значения которых были ниже ($p < 0,0001$, $p = 0,05$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, соответственно), а уровень ХС ЛПВП – выше ($p = 0,02$) у пациентов с МЗО по сравнению с МНЗО. Сравнение

клинико-лабораторных показателей между пациентами подгрупп 2а и 2б представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение клинико-лабораторных показателей между пациентами подгрупп 2а и 2б

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 ²	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]	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	75 [70;80]	90 [90;95]	<0,0001
ГПН, ммоль/л	4,88 [4,57;5,28]	7,2 [6,14;8,62]	<0,0001
НОМА	7,48 [3,3;12]	14,4 [7,57;27,37]	0,0001
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]	0,02
ТГ, ммоль/л	1,19 [0,91;1,46]	2,39 [1,77;3,16]	<0,0001
Инсулин, пг/мл	284,92 [142,25;529,07]	389,96 [221;721,57]	0,05
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГПН – глюкоза плазмы натощак, НОМА – индекс инсулинорезистентности, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – липопротеины высокой плотности, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды			

Таким образом, распространенность фенотипа МЗО на основании критериев NHANES III составила 42,0%. Статистически значимые отличия между пациентами с разными фенотипами ожирения были выявлены по основным параметрам, входящих в дефиницию метаболического синдрома. Выявлено, что несмотря на сопоставимое значение ИМТ и ОТ, пациенты с МЗО имели более благоприятный метаболический и сердечно-сосудистый профиль по сравнению с фенотипом МНЗО.

3.3. Некоторые аспекты анамнеза и факторов образа жизни у пациентов с разными фенотипами ожирения

С целью выявления особенностей некоторых анамнестических данных и факторов образа жизни, которые, по данным литературы, могут способствовать гетерогенности ожирения, пациентам с разными фенотипами ожирения было проведено анкетирование по специально созданной анкете. Результаты анкетирования выявили, что у пациентов с МЗО в рационе питания статистически значимо чаще присутствовали овощи ($p=0,001$) и фрукты ($p=0,03$), реже – сахар и сладкие напитки ($p \leq 0,0001$) по сравнению с пациентами с МНЗО. Пациенты с метаболически здоровым фенотипом ожирения статистически значимо реже ($p=0,0001$) курили сигареты по сравнению с пациентами из группы МНЗО (Таблица 7). При этом не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в употреблении алкоголя между пациентами с разными фенотипами ожирения. Также не было выявлено значимых отличий ($p > 0,05$) между фенотипами ожирения по продолжительности сна: в группе МЗО и МНЗО средняя продолжительность сна составляла 8 часов.

Таблица 7 – Статистически значимые различия в анамнестических данных и факторах образа жизни между пациентами подгрупп 2а и 2б

Показатели	Подгруппа 2а (n=40)	Подгруппа 2б (n=55)	p
Тип вскармливания: (грудное молоко)	38 (95,0%)	23 (41,0%)	0,02
Ежедневное употребление овощей	41 (100,0%)	30 (54,0%)	0,001
Ежедневное потребление фруктов	39 (97,0%)	33 (60,0%)	0,03
Ежедневное употребление сладких напитков и сахара	11 (27,0%)	55 (100,0%)	$\leq 0,0001$
Положительный статус курения	8 (20,0%)	51 (93,0%)	$\leq 0,0001$

Таким образом, при проведении сравнительного анализа изучаемых факторов между пациентами с разными фенотипами ожирения они оказались сопоставимы по таким анамнестическим данным как способ родоразрешения, масса тела при рождении, продолжительности сна, уровню физической активности, а также по некоторым аспектам питания, в частности – количеству приемов пищи, объему выпиваемой жидкости, алкоголю, частоте употребления молочных продуктов, животных и растительных жиров. По ряду социально-экономических факторов (уровень образования, материальный достаток, семейное положение) значимые отличия ($p > 0,05$) также не обнаружены. При этом пищевой рацион пациентов с МЗО характеризовался более частым присутствием овощей, фруктов, редким – сахара и сладких напитков по сравнению с МНЗО, помимо этого для пациентов с МЗО было характерно грудное вскармливание в анамнезе, и они имели статус некурящих ($p < 0,05$).

3.4. Резюме

Было обследовано 265 человек, из них здоровые люди составили 48,0% ($n=129$), пациенты с ожирением 51,0% ($n=136$). В обеих группах количество обследуемых женщин преобладало над количеством мужчин (88,3% женщин в группе контроля, 79,4% в группе пациентов с ожирением). Обследуемые контрольной группы были моложе по сравнению с пациентами группы ожирения (средний возраст здоровых людей – $39,6 \pm 4,2$ лет и $49,8 \pm 3,9$ лет у пациентов с ожирением), имели нормальный (согласно критериям ВОЗ) диапазон ИМТ и ОТ в отличие от пациентов 2 группы, антропометрические параметры которых соответствовали абдоминальному ожирению (средние значения ИМТ – $19,8 \pm 2,1$ кг/м², ОТ – $73 \pm 5,8$ см и ИМТ – $33,8 \pm 3,36$ кг/м², ОТ – $99,7 \pm 7,3$ см соответственно). Вошедшие в контрольную группу не имели нарушений со стороны углеводного и липидного обменов, характеризовались нормальными показателями АД. Пациенты с ожирением имели статистически значимые отличия по сравнению со здоровыми лицами по следующим показателям – САД, ДАД, ГПН, ТГ и инсу-

лина с тенденцией к повышению их значений. Чувствительность к инсулину в группе с ожирением была статистически значимо ниже ($p=0,001$) по сравнению со здоровыми людьми. Пациенты с МЗО имели более благоприятный профиль углеводного обмена и липидного транспорта по сравнению с фенотипом МНЗО. При анализе некоторых анамнестических данных и особенностей пищевого рациона между пациентами с разными фенотипами ожирения, был выявлен ряд статистически значимых отличий. В частности, для фенотипа МЗО было характерно грудное вскармливание, отрицательный статус курения, большее употребление овощей, фруктов и меньшее – сахара и сладких напитков по сравнению с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. Стоит отметить, что значение показателей метаболического здоровья пациентов подгруппы 2а соответствовали фенотипу МЗО, а подгруппы 2б – фенотипу МНЗО по критериям NCEP АТР III, что свидетельствовало о правильно сформированной когорте обследуемых и позволило продолжить реализацию дальнейших этапов исследования.

ГЛАВА 4. МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ, РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

В последние годы микробиом кишечника является новой областью исследований, и признан важным фактором в развитии ряда внекишечных заболеваний, в том числе ожирения [109]. Состав микробиома кишечника определяется многими эндогенными и экзогенными факторами. Несколько исследований показали, что помимо прочих факторов, существуют значительные географические и сезонные изменения в микробиоме кишечника [63]. Поэтому с целью минимизация географического, сезонного, этнического, а также диетического влияния на микробиом кишечника, в наше исследование были включены жители исключительно Ростовской области в летне-осенний период.

4.1. Микробиом кишечника у здоровых лиц и пациентов с ожирением

В микробиоме кишечника как здоровых лиц (1 группа), так и у пациентов с ожирением (2 группа) в 100,0% случаев регистрировали пять (20,8%) фило-типов микроорганизмов (Unassigned;Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria) из 24 изученных (Рисунок 2).

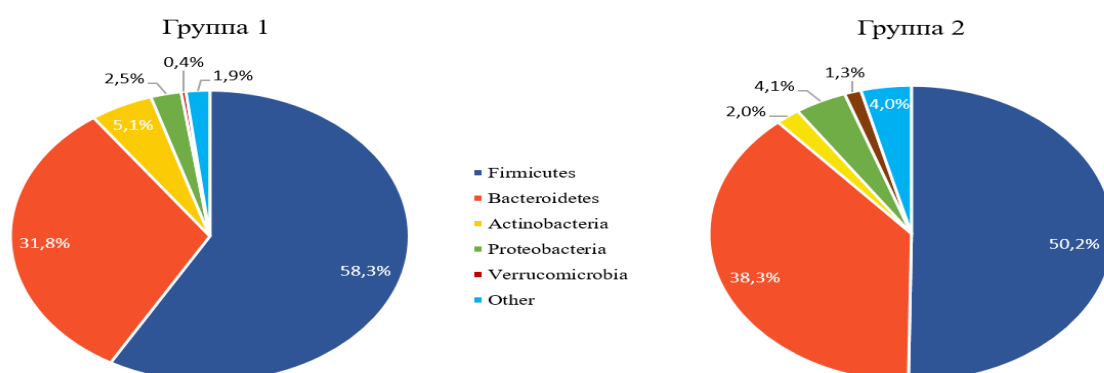


Рисунок 2 – Средняя относительная представленность фило-типов в фекалиях обследуемых 1 и 2 групп (включены фило-типы, представленность которых >1,0% хотя бы в одной группе)

Помимо вышеуказанных филотипов, 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) (Таблица 8, Рисунок 2).

Таблица 8 – Сравнение частот обнаружения филотипов микроорганизмов в кишечнике обследуемых 1 и 2 групп

Филотипы	Частоты обнаружения (абс., %)		p
	Группа 1	Группа 2	
UnassignedOther	129 (100,0)	136 (100,0)	-
Actinobacteria	129 (100,0)	136 (100,0)	-
Bacteroidetes	129 (100,0)	136 (100,0)	-
Firmicutes	129 (100,0)	136 (100,0)	-
Proteobacteria	129 (100,0)	136 (100,0)	-
Verrucomicrobia	110 (85,0)	120 (88,0)	0,6
Tenericutes	104 (81,0)	126 (93,0)	0,007
Cyanobacteria	98 (76,0)	112 (82,0)	0,3
Lentisphaerae	73 (57,0)	94 (69,0)	0,047
Euryarchaeota	55 (43,0)	54 (40,0)	0,7
TM7 (Saccharibacteria)	37 (29,0)	35 (26,0)	0,7
Elusimicrobia	37 (29,0)	38 (28,0)	1,0
Synergistetes	31 (24,0)	28 (21,0)	0,6
Fusobacteria	25 (19,0)	33 (24,0)	0,4
Bacteria;Other	8 (6,0)	11 (8,0)	0,7
Crenarchaeota	5 (5,0)	4 (3,0)	0,9
Chloroflexi	1 (1,0)	0	1,0
Parvarchaeota	1 (1,0)	0	1,0
WS3 (Latescibacteria)	1 (1,0)	0	1,0
Planctomycetes	0	7 (5,0)	0,03
Spirochaetes	0	2 (1,0)	0,5
Acidobacteria	0	3 (2,0)	0,3
WPS-2 (Eremiobacterota)	0	1 (1,0)	1,0
Gemmatimonadetes	0	2 (1,0)	0,5

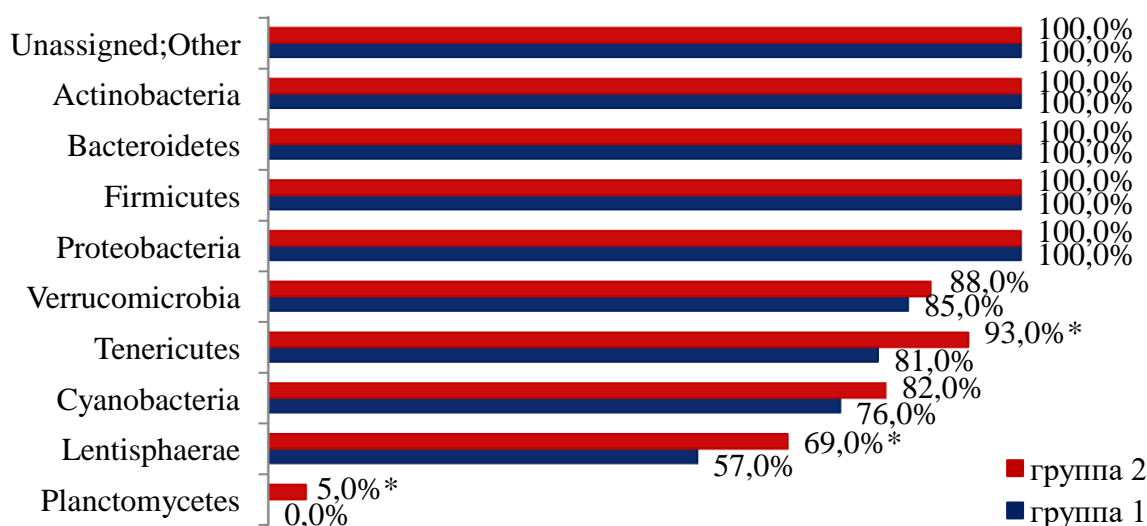
Примечание: сравнение осуществлялось с помощью точного теста Фишера, «->» – нет вариаций для вычисления p.

Необходимо отметить, что пять из 24 исследованных филотипов (20,8%) отсутствовали в 1 группе и три – во 2-ой (12,5%). Статистически значимые отличия по признаку частот обнаружения были зарегистрированы для трех фило-

типов: Tenericutes ($p=0,007$), Planctomycetes ($p=0,03$), Lentisphaerae ($p=0,047$) с увеличением частоты встречаемости показателя во 2-ой группе.

Также необходимо отметить, что филотип Planctomycetes отсутствовал в кишечнике здоровых лиц. У пациентов с ожирением в микробиоме кишечника для определенных филотипов получены разнонаправленные изменения, характеризующиеся повышением частот обнаружения ($p >0,05$) Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Fusobacteria, Bacteria;Other и снижением ($p >0,05$) – Euryarchaeota, TM7 (Saccharibacteria) и Synergistetes.

Помимо вышеуказанных филотипов 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). Необходимо отметить, что пять из 24 исследованных филотипов (20,8%) отсутствовали в 1 группе и три – во 2-ой (12,5%). Значимые отличия по признаку частот обнаружения были зарегистрированы для трех филотипов: Tenericutes ($p=0,007$), Planctomycetes ($p=0,03$), Lentisphaerae ($p=0,047$) с увеличением показателя во 2-ой группе ($p <0,05$). Необходимо отметить, что филотип Planctomycetes отсутствовал в кишечнике у здоровых лиц..



* $p <0,05$

Рисунок 3 – Частоты обнаружения некоторых филотипов микроорганизмов в фекалиях обследуемых 1 и 2 групп

При анализе количественных показателей (медиана, нижний и верхний квартили) у здоровых лиц и пациентов с ожирением статистически значимая разница ($p < 0,05$) обнаружена для семи филоотипов (Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria Cyanobacteria, ТМ 7 (Saccharibacteria), Fusobacteria) микроорганизмов (Таблица 9). Причем, первые четыре выявлены в кишечнике обследуемых 1 и 2 групп в 100,0% случаев.

Таблица 9 – Сравнение количественных показателей филоотипов микроорганизмов в кишечнике обследуемых 1 и 2 групп

Филоотипы	Количественные показатели		p
	Группа 1	Группа 2	
Unassigned;Other	0,021 [0,014;0,028]	0,024 [0,01;0,042]	0,09
Bacteroidetes	0,30 [0,20; 0,43]	0,38 [0,30; 0,47]	<0,001
Actinobacteria	0,023 [0,012; 0,055]	0,0098 [0,0054; 0,021]	<0,001
Firmicutes	0,59 [0,48; 0,68]	0,52 [0,43; 0,59]	<0,001
Proteobacteria	0,014 [0,0087; 0,028]	0,025 [0,013; 0,052]	<0,001
Chloroflexi	0,000067 [0,000067; 0,000067]	0	-
Parvarchaeota	0,00014 [0,00014; 0,00014]	0	-
WS3 (Latescibacteria)	0,00014 [0,00014; 0,00014]	0	-
Verrucomicrobia	0,001 [0,00021; 0,0055]	0,00075 [0,00021; 0,0079]	0,70
Tenericutes	0,00069 [0,00028; 0,0014]	0,00048 [0,00014; 0,0012]	0,07
Cyanobacteria	0,00027 [0,00014; 0,0014]	0,00059 [0,00021; 0,002]	0,02
Lentisphaerae	0,00029 [0,00014; 0,00076]	0,00029 [0,0008; 0,00073]	0,9
Euryarchaeota	0,0013 [0,00046; 0,0029]	0,00084 [0,00014; 0,002]	0,10
TM7(Saccharibacteria)	0,000069 [0,000069; 0,00014]	0,00013 [0,00007; 0,00021]	0,04
Elusimicrobia	0,00014 [0,00007; 0,00027]	0,00017 [0,00007; 0,00035]	0,80
Synergistetes	0,00017 [0,00007; 0,00042]	0,00015 [0,00007; 0,00041]	0,90
Fusobacteria	0,000074 [0,000069; 0,00021]	0,00028 [0,000074; 0,0012]	0,007
Bacteria;Other	0,00007 [0,000068; 0,000071]	0,00014 [0,00007; 0,00015]	0,051
Crenarchaeota	0,000069 [0,000069; 0,00014]	0,00017 [0,0001; 0,00021]	0,4
Planctomycetes	0	0,000081 [0,000067; 0,00013]	-
Spirochaetes	0	0,0048 [0,0011; 0,0085]	-
Acidobacteria	0	0,00014 [0,0001; 0,00014]	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	0	0,0012 [0,0012; 0,0012]	0,30
Gemmatimonadetes	0	0,0001 [0,000067; 0,00014]	-

Примечание: средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], сравнение осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни, «-» – нет вариаций для вычисления p.

У пациентов с ожирением для пяти филоотипов (Bacteroidetes, Proteobacteria, Cyanobacteria, ТМ 7 (Saccharibacteria), Fusobacteria) регистрировали статистически значимо более высокие уровни ($p < 0,05$) изучаемых показате-

телей, соответственно для двух – Actinobacteria и Firmicutes – статистически значимо более низкие ($p < 0,05$).

В 1 и 2 группах также было оценено альфа-разнообразие микробиома кишечника с расчетом индексов Симпсона, Шеннона, Chao1 и количество OTUs. Значимые различия между группами контроля и пациентов с ожирением были обнаружены для индекса Chao1, что свидетельствует о снижении альфа-разнообразия в образцах кала пациентов с ожирением (Таблица 10).

Таблица 10 – Индексы альфа-разнообразия микробиома кала в 1 и 2 группах

Индексы	Группа 1	Группа 2	p
Индекс Симпсона	0,981 [0,979;0,982]	0,977 [0,975;0,981]	0,2
Индекс Шеннона	7,80 [7,71;7,90]	7,82 [7,63;8,11]	0,09
Индекс Chao1	4010,16 [3871,53;4256,37]	4018,56 [3647,52;4492,64]	0,007
Количество OTUs	1974,50 [1865,86;2060,00]	2015,00 [1930,17;2285,94]	0,06
Примечание: OTUs- оперативные таксономические единицы			

Таким образом, при ожирении в микробиоме кишечника частоты обнаружения Tenericutes, Lentisphaerae, Planctomycetes достоверно выше ($p < 0,05$), количество Bacteroidetes, Proteobacteria, Cyanobacteria, TM 7(Saccharibacteria), Fusobacteria ($p < 0,05$) также выше, а Actinobacteria, Firmicutes ($p < 0,05$) – ниже по сравнению со здоровыми лицами. Помимо этого, у пациентов с ожирением происходит обеднение микробного сообщества кишечника не только за счет снижения количества таксонов, в том числе и редких видов, но и их удаленности на филогенетическом древе и наблюдается тенденция к снижению показателей индекса Шеннона и числа ОТЕ, что указывает также и на нарушение равномерности распределения видов по таксонам и чрезмерное доминирование отдельных видов.

4.2. Сравнение микробиома кишечника здоровых лиц с микробиомом кишечника при разных фенотипах ожирения

При анализе частот обнаружения изучаемых филотипов микроорганизмов значимые отличия обнаружены лишь для филотипа *Lentisphaerae*, который статистически значимо реже ($p=0,03$) регистрировали в подгруппе МЗО. В микробиоме кишечника пациентов с МЗО количество *Firmicutes* – выше ($p < 0,05$), а количество *Bacteroidetes* – ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с МНЗО (Таблица 11).

Были проанализированы частоты обнаружения изучаемых филотипов микроорганизмов в подгруппах по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. У пациентов с МЗО, МНЗО и у здоровых лиц в 100% случаев в микробиоме кишечника были обнаружены 5 филотипов *Unassigned;Other*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*. И отсутствовали 3 филотипа из 24 изучаемых – *Planctomycetes*, *WPS-2 (Eremiobacterota)*, *Gemmatimonadetes*. В подгруппе МЗО *Tenericutes* ($p=0,002$) и *Lentisphaerae* ($p=0,001$) регистрировали статистически значимо чаще, чем в 1 группе. Между здоровыми лицами и подгруппой МНЗО статистически значимых отличий не выявлено. Необходимо отметить, что только у здоровых лиц в незначительном (1,0%) проценте случаев в микробиоме кишечника регистрировали филотипы (*Chloroflexi*, *Parvarchaeota*, *WS3 (Latescibacteria)*), которые отсутствовали в подгруппах 2а и 2б (Таблица 12).

Таблица 11 – Сравнение частот обнаружения и количественных показателей изучаемых филотипов у пациентов 2а и 2б подгрупп

Филотипы	Частоты обнаружения (абс., %)			Количественные показатели		
	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	р	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	р
Unassigned;Other	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,038 [0,019; 0,047]	0,028 [0,017; 0,041]	0,10
Actinobacteria	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,013 [0,0076; 0,027]	0,011 [0,0061; 0,021]	0,60
Bacteroidetes	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,35 [0,26; 0,42]	0,43 [0,34; 0,50]	0,03
Firmicutes	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,56 [0,48; 0,59]	0,46 [0,38; 0,54]	0,03
Proteobacteria	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,019 [0,0092; 0,043]	0,027 [0,021; 0,055]	0,08
Tenericutes	40 (100,0)	50 (91,0)	0,1	0,00071 [0,00022; 0,0016]	0,00048 [0,00021; 0,00089]	0,50
Lentisphaerae	35 (88,0)	36 (65,0)	0,03	0,0004 [0,00014; 0,0012]	0,00025 [0,000075; 0,00063]	0,30
Verrucomicrobia	35 (88,0)	47 (85,0)	1,0	0,00078 [0,00022; 0,01]	0,00091 [0,00028; 0,0085]	0,90
Цyanobacteria	34 (85,0)	45 (82,0)	0,90	0,00062 [0,00021; 0,0017]	0,00056 [0,00021; 0,0019]	1,0
Euryarchaeota	20 (50,0)	20 (36,0)	0,6	0,00069 [0,00014; 0,0028]	0,0007 [0,00018; 0,0019]	1,0
Elusimicrobia	17 (42,0)	11 (20,0)	0,07	0,0002 [0,000071; 0,0003]	0,00021 [0,000071; 0,021]	0,60
Fusobacteria	9 (22,0)	14 (25,0)	1,0	0,00015 [0,000072; 0,00021]	0,00055 [0,00014; 0,0018]	0,30
TM7 (Saccharibacteria)	9 (22,0)	7 (13,0)	0,54	0,000074 [0,00007; 0,00014]	0,00014 [0,000071; 0,00027]	0,90
Synergistetes	6 (15,0)	16 (29,0)	0,4	0,00018 [0,000075; 0,00041]	0,00015 [0,00007; 0,00042]	0,90
Crenarchaeota	4 (10,0)	0	0,09	0,00017 [0,0001; 0,00021]	0	-
Bacteria;Other	3 (8,0)	6 (11,0)	1,0	0,00015 [0,00014; 0,00044]	0,00011 [0,000069; 0,00015]	0,59
Spirochaetes	1 (2,0)	1 (2,0)	1,0	0,0085 [0,0085; 0,0085]	0,0011 [0,0011; 0,0011]	-
Acidobacteria	0	1 (2,0)	1,0	0	0,00014 [0,00014; 0,00014]	-
Parvarchaeota	0	0	-	0	0	-
Chloroflexi	0	0	-	0	0	-
Gemmatimonadetes	0	0	-	0	0	-
Planctomycetes	0	0	-	0	0	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	0	0	-	0	0	-
WS3 (Latescibacteria)	0	0	-	0	0	-

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения проводились по методу Немени, "-" – нет вариаций для вычисления р, средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Таблица 12 – Сравнение частот обнаружения (абс., %) филотипов микроорганизмов у обследуемых 1 группы, 2а и 2б подгрупп

Филотипы	Группа 1	Подгруппа 2а	р 1-2а	Подгруппа 2б	р 1-2б
Unassigned;Other	129 (100,0)	40 (100,0)	-	55 (100,0)	-
Actinobacteria	129 (100,0)	40 (100,0)	-	55 (100,0)	-
Bacteroidetes	129 (100,0)	40 (100,0)	-	55 (100,0)	-
Firmicutes	129 (100,0)	40 (100,0)	-	55 (100,0)	-
Proteobacteria	129 (100,0)	40 (100,0)	-	55 (100,0)	-
Verrucomicrobia	110 (85,0)	35 (88,0)	1	47 (85,0)	1
Tenericutes	104 (81,0)	40 (100,0)	0,002	50 (91,0)	0,1
Цyanobacteria	98 (76,0)	34 (85,0)	0,8	45 (82,0)	0,9
Lentisphaerae	73 (57,0)	35 (88,0)	0,001	36 (65,0)	0,3
Euryarchaeota	55 (43,0)	20 (50,0)	0,9	20 (36,0)	0,9
Elusimicrobia	37 (29,0)	17 (42,0)	0,24	11 (20,0)	0,27
TM7 (Saccharibacteria)	37 (29,0)	9 (22,0)	0,54	7 (13,0)	0,07
Synergistetes	31 (24,0)	6 (15,0)	0,6	16 (29,0)	0,6
Fusobacteria	25 (19,0)	9 (22,0)	1	14 (25,0)	1
Bacteria;Other	8 (6,0)	3 (8,0)	1	6 (11,0)	1
Crenarchaeota	5 (4,0)	4 (10,0)	0,44	0	0,44
Chloroflexi	1 (1,0)	0	1	0	1
Parvarchaeota	1 (1,0)	0	1	0	1
WS3 (Latescibacteria)	1 (1,0)	0	1	0	1
Spirochaetes	0	1 (2,0)	0,7	1 (2,0)	0,7
Acidobacteria	0	0	-	1 (2,0)	0,6
Planctomycetes	0	0	-	0	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	0	0	-	0	-
Gemmatimonadetes	0	0	-	0	-

Примечание: попарные сравнения (р1-2а: контрольная группа – МЗО, р1-2б: контрольная группа – МНЗО и далее в аналогичных таблицах) осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, «-» – нет вариаций для вычисления р.

При анализе количественных показателей в исследуемых группах только в подгруппе 2б выявлены статистически значимые отличия по четырем филотипам. В частности, количественные характеристики для трех филотипов (Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria) были статистически значимо ($p < 0,05$) выше, а для Firmicutes – ниже ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными во 2а подгруппе и в 1 группе (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение количественных показателей филотипов микроорганизмов у обследуемых 1 группы и пациентов 2а и 2б подгрупп

Филотипы	Группа 1	Подгруппа 2а	p1-2а	Подгруппа 2б	p1-2б
Unassigned;Other	0.021 [0.014; 0.028]	0.038 [0.019; 0.047]	<0.0001	0.028 [0.017; 0.041]	0.03
Actinobacteria	0.023 [0.012; 0.055]	0.013 [0.0076; 0.027]	0.009	0.011 [0.0061; 0.021]	<0.0001
Bacteroidetes	0.3 [0.2; 0.43]	0.35 [0.26; 0.42]	0,6	0.43 [0.34; 0.5]	<0.0001
Firmicutes	0.59 [0.48; 0.68]	0.56 [0.48; 0.59]	0,2	0.46 [0.38; 0.54]	<0.0001
Proteobacteria	0.014 [0.0087; 0.028]	0.019 [0.0092; 0.043]	0,31	0.027 [0.021; 0.055]	<0.0001
Verrucomicrobia	0.001 [0.00021; 0.0055]	0.00078 [0.00022; 0.01]	0,9	0.00091 [0.00028; 0.0085]	0,6
Tenericutes	0.00069 [0.00028; 0.0014]	0.00071 [0.00022; 0.0016]	1,0	0.00048 [0.00021; 0.00089]	0,4
Сyanobacteria	0.00027 [0.00014; 0.0014]	0.00062 [0.00021; 0.0017]	0,2	0.00056 [0.00021; 0.0019]	0,2
Lentisphaerae	0.00029 [0.00014; 0.00076]	0.0004 [0.00014; 0.0012]	0,5	0.00025 [0.000075; 0.00063]	0,8
Euryarchaeota	0.0013 [0.00046; 0.0029]	0.00069 [0.00014; 0.0028]	0,3	0.0007 [0.00018; 0.0019]	0,5
Elusimicrobia	0.00014 [0.00007; 0.00027]	0.0002 [0.000071; 0.0003]	0,9	0.00021 [0.000071; 0.021]	0,4
TM7 (Saccharibacteria)	0.000069 [0.000069; 0.00014]	0.000074 [0.00007; 0.00014]	0,3	0.00014 [0.000071; 0.00027]	0,2
Synergistetes	0.00017 [0.00007; 0.00042]	0.00018 [0.000075; 0.00041]	0,8	0.00015 [0.00007; 0.00042]	1,0
Fusobacteria	0.000074 [0.000069; 0.00021]	0.00015 [0.000072; 0.00021]	0,7	0.00055 [0.00014; 0.0018]	0,01
Bacteria;Other	0.00007 [0.000068; 0.000071]	0.00015 [0.00014; 0.00044]	0,08	0.00011 [0.000069; 0.00015]	0,35
Crenarchaeota	0.000069 [0.000069; 0.00014]	0.00017 [0.0001; 0.00021]	-	0	-
Chloroflexi	0.000067 [0.000067; 0.000067]	0	-	0	-
Parvarchaeota	0.00014 [0.00014; 0.00014]	0	-	0	-
WS3(Latascibacteria)	0.00014 [0.00014; 0.00014]	0	-	0	-
Spirochaetes	0	0.0085 [0.0085; 0.0085]	-	0.0011 [0.0011; 0.0011]	1,0
Acidobacteria	0	0	-	0.00014 [0.00014; 0.00014]	-
Planctomycetes	0	0	-	0	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	0	0	-	0	-
Gemmatimonadetes	0	0	-	0	-

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения проводились по методу Немени, "-" – нет вариаций для вычисления p, средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Однако при проведении попарного сравнительного анализа по признаку частот обнаружения изучаемых фило типов микроорганизмов некоторые полученные значимые отличия нивелировались (Таблица 14). Данный анализ выявил значимые отличия в группах 1-2а лишь по содержанию двух фило типов Tenericutes ($p=0,002$) и Lentisphaerae ($p=0,001$), а в подгруппах 2а-2б также по фило типу Lentisphaerae ($p=0,03$).

Таблица 14 – Уровни статистической значимости попарного сравнения частот обнаружения фило типов микроорганизмов в исследуемых группах

Фило типы	Группы/подгруппы		
	1-2а	1-2б	2а-2б
Unassigned;Other	-	-	-
Actinobacteria	-	-	-
Bacteroidetes	-	-	-
Firmicutes	-	-	-
Proteobacteria	-	-	-
Tenericutes	0,002	0,1	0,1
Lentisphaerae	0,001	0,3	0,03
Verrucomicrobia	1,0	1,0	1,0
Cyanobacteria	0,8	0,9	0,9
Euryarchaeota	0,9	0,9	0,6
Elusimicrobia	0,24	0,27	0,07
Fusobacteria	1,0	1,0	1,0
TM7 (Saccharibacteria)	0,54	0,07	0,54
Synergistetes	0,6	0,6	0,4
Crenarchaeota	0,44	0,44	0,09
Bacteria; Other	1,0	1,0	1,0
Spirochaetes	0,7	0,7	1,0
Acidobacteria	-	0,6	1,0
Parvarchaeota	-	-	-
Chloroflexi	1,0	1,0	-
WS3 (Latescibacteria)	1,0	1,0	-
Planctomycetes	-	-	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	-	-	-
Gemmatimonadetes	-	-	-

Примечание: попарные (p2а-2б: МЗО И МНЗО) сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, «-» – нет вариаций для вычисления p.

При проведении попарного сравнения количественных показателей в изучаемых группах (Таблица 15) значимые отличия регистрировали в группах 1-2а для филоотипов Unassigned;Other ($p < 0,0001$) и Actinobacteria ($p=0,09$).

Таблица 15 – Уровни статистической значимости попарного сравнения филоотипов микроорганизмов в исследуемых группах

Филоотипы	Группы/подгруппы		
	1-2а	1-2б	2а-2б
Unassigned;Other	<0,0001	0,03	0,1
Actinobacteria	0,009	<0,0001	0,6
Bacteroidetes	0,6	<0,0001	0,03
Firmicutes	0,2	<0,0001	0,03
Proteobacteria	0,31	<0,0001	0,08
Tenericutes	1,0	0,4	0,5
Lentisphaerae	0,5	0,8	0,3
Verrucomicrobia	0,9	0,6	0,9
Cyanobacteria	0,3	0,2	1,0
Euryarchaeota	0,3	0,5	1,0
Elusimicrobia	0,9	0,4	0,6
Fusobacteria	0,7	0,01	0,3
TM7(Saccharibacteria)	0,3	0,2	0,9
Synergistetes	0,8	1,0	0,9
Bacteria;Other	0,08	0,35	0,6
Spirochaetes	-	1,0	-
WS3 (Latescibacteria)	-	1,0	-
Crenarchaeota	-	-	-
Acidobacteria	-	-	-
Parvarchaeota	-	-	-
Chloroflexi	-	-	-
Planctomycetes	-	-	-
WPS-2 (Eremiobacterota)	-	-	-
Gemmatimonadetes	-	-	-

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения проводились по методу Немецьки, "-" – нет вариаций для вычисления р, средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Наибольшее количество статистически значимых отличий (25,0%) по изучаемому признаку регистрировали в группах 1-2б для шести филоотипов –

Unassigned;Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria. При попарном сравнении количественных показателей микробиома кишечника в группах 2а-2б статистически значимые отличия обнаружены для двух филогенов – Bacteroidetes и Firmicutes ($p=0,03$).

Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества фекалий при МЗО и МНЗО были вычислены значения индексов Симпсона, Шеннона, Chao1 и количество OTUs (Таблица 16). 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 доноров. Вероятно, что повышение альфа-разнообразия является протективным механизмом микробного сообщества, предотвращающим развитие метаболических нарушений при ожирении.

Таблица 16 – 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;4256,3]	4018,56* [3647,52;4492,64]	4899,13* [4139,88;5384,2]	3631,75† [3214,01;4118,26]
Количество OTUs	1974,50 [1865,86;2060,0]	2015,00 [1930,17;2285,94]	2479,00* [1982,88;2727,6]	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 метаболически здоровым ожирением ($p < 0,05$)

4.3. Некоторые видовые паттерны микробиома кишечника у здоровых лиц и у пациентов с ожирением

В 1 и 2 группах был проведен сравнительный анализ частот обнаружения (Таблица 17) не только 24 филотипов микроорганизмов, но и некоторых отдельных видов (n=16) микроорганизмов, верифицированных в кишечнике здоровых людей и пациентов с ожирением. Необходимо отметить, что *Faecalibacterium prausnitzii* регистрировали у 100,0% обследуемых обеих групп. Помимо данного микроорганизма в кишечнике доминировали следующие виды: *Prevotella copri* (98,0% – в 1 группе и 100,0% – во 2 группе), *Bifidobacterium adolescentis* (92,0% – в 1 группе и 97,0% – во 2 группе) и *Akkermansia muciniphila* (79,0% – в 1 группе и 84,0% – во 2 группе). Статистически значимые различия в 1 и 2 группе обнаружены для двух видов: *Lactobacillus reuteri* (p=0,04) и *Lactobacillus ruminis* (p=0,04), частоты обнаружения которых были повышены у пациентов с ожирением. При анализе количественных показателей статистически значимые отличия обнаружены для 4 видов (*F. prausnitzii*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *P. copri*). У пациентов с ожирением в кишечнике были снижены изучаемые показатели для *F. prausnitzii* (p=0,02), *B. adolescentis* (p=0,002) и *B. longum* (p < 0,0001), но повышены – *P. copri* (p=0,02).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали отличия микробиома кишечника по отдельным видовым паттернам микроорганизмов у здоровых лиц и у пациентов с ожирением.

Таблица 17 – Сравнение частот обнаружения и количественных показателей отдельных видов микроорганизмов в кишечнике у обследуемых 1 и 2 групп

Микроорганизмы	Частоты обнаружения (абс., %)			Количественные показатели		
	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p
<i>F. prausnitzii</i>	130 (100,0)	95 (100,0)	-	0,075 [0,057; 0,11]	0,067 [0,044; 0,099]	0,02
<i>P. copri</i>	128 (98,0)	95 (100,0)	0,6	0,027 [0,0019; 0,17]	0,03 [0,0053; 0,24]	0,02
<i>A. muciniphila</i>	103 (79,0)	80 (84,0)	0,4	0,0013 [0,00021; 0,0059]	0,00059 [0,0002; 0,0083]	0,9
<i>B. adolescentis</i>	120 (92,0)	92 (97,0)	0,2	0,0026 [0,00082; 0,012]	0,0013 [0,00053; 0,0032]	0,002
<i>B. longum</i>	114 (88,0)	83 (87,0)	1,0	0,0024 [0,0005; 0,01]	0,00055 [0,00023; 0,002]	<0,0001
<i>B. pseudolongum</i>	17 (13,0)	18 (19,0)	0,3	0,000073 [0,00007; 0,0012]	0,000076 [0,00007; 0,00041]	1,0
<i>B. bifidum</i>	5 (4,0)	4 (4,0)	1,0	0,000069 [0,000069; 0,000071]	0,00072 [0,000071; 0,000074]	0,4
<i>L. ruminis</i>	56 (43,0)	55 (58,0)	0,04	0,00021 [0,000072; 0,00048]	0,00014 [0,000071; 0,00035]	0,9
<i>L. zeae</i>	27 (21,0)	15 (16,0)	0,4	0,00014 [0,00007; 0,00029]	0,00014 [0,00007; 0,00048]	0,7
<i>L. mucosae</i>	9 (7,0)	9 (9,0)	0,7	0,000071 [0,00007; 0,0002]	0,000072 [0,000071; 0,000074]	1,0
<i>L. brevis</i>	4 (3,0)	0	0,2	0,00014 [0,000069; 0,00021]	0	-
<i>L. reuteri</i>	3 (2,0)	9 (9,0)	0,04	0,000074 [0,000071; 0,056]	0,00027 [0,000069; 0,00035]	0,9
<i>L. iners</i>	3 (2,0)	0	0,4	0,00015 [0,000067; 0,00033]	0	-
<i>L. agilis</i>	1 (1,0)	0	1,0	0,00015 [0,00015; 0,00015]	0	-
<i>L. manihotivorans</i>	1 (1,0)	1 (1,0)	1,0	0,00014 [0,00014; 0,00014]	0,00014 [0,00014; 0,00014]	1,0
<i>E. coli</i>	6 (5,0)	8 (8,0)	0,4	0,0001 [0,000069; 0,00014]	0,00011 [0,000069; 0,00021]	0,8

Примечание: сравнение частот осуществлялось с помощью точного теста Фишера, «-» – нет вариаций для вычисления p, средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], сравнение количественных показателей осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни.

4.4. Некоторые видовые паттерны микроорганизмов микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения, сравнение видовых паттернов микробиома кишечника здоровых лиц с фенотипом метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения

При проведении сравнительного анализа частот обнаружения и количественных характеристик отдельных видов микроорганизмов в кишечнике пациентов подгрупп 2а и 2б статистически значимых отличий по первому анализируемому признаку не обнаружено (Таблица 18). Необходимо отметить, что виды *P. copri* и *F. prausnitzii* регистрировали в кишечнике у всех пациентов. Однако количественные характеристики для последнего таксона были значительно ниже ($p=0,006$) в подгруппе МНЗО. Видовой паттерн приоритетных видов в обеих группах был представлен *B. adolescentis*, *B. longum* и *A. muciniphila*. В кишечнике пациентов обеих групп отсутствовали 3 вида *Lactobacillus* (*L. agilis*, *L. brevis*, *L. iners*).

Был проведен сравнительный анализ видовых паттернов микроорганизмов у пациентов с МНЗО, МЗО и здоровых лиц (Таблица 19). В трех анализируемых группах во всех случаях (100,0%) регистрировали *F. prausnitzii*. Приоритетными таксонами также во всех группах являлись четыре вида – *B. adolescentis*, *B. longum*, *P. copri* и *A. muciniphila*. В кластере *Lactobacillus spp.* проанализировано 8 видов.

Статистически значимые отличия обнаружены для *L. ruminis*, частота обнаружения которых была выше ($p=0,01$) во 2а подгруппе по сравнению с группой 1. Три вида лактобацилл (*L. agilis*, *L. brevis*, *L. iners*) с незначительными частотами обнаружения (1,0%-3,0%) регистрировали только в кишечнике здоровых. *Lactobacillus manihotivorans* обнаруживали в 1 и 2б группах. Обращают на себя внимание низкие частоты обнаружения в кишечнике *E. coli*, классического и стабильного симбионта микробиоты кишечника как у здоровых людей (5,0%), так и у пациентов с МНЗО (5,0%) и МЗО (11,0%).

Таблица 18 – Сравнение частот обнаружения и количественных показателей отдельных видов микроорганизмов в кишечнике у обследуемых 2а и 2б подгрупп

Микроорганизмы	Частоты обнаружения (абс., %)			Количественные доли		
	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	р	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	р
<i>F. prausnitzii</i>	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,087 [0,059; 0,11]	0,059 [0,035; 0,081]	0,006
<i>P. copri</i>	40 (100,0)	55 (100,0)	-	0,044 [0,0059; 0,19]	0,023 [0,0046; 0,26]	1,0
<i>A.muciniphila</i>	34 (85,0)	46 (84,0)	1,0	0,00046 [0,00015; 0,0081]	0,0007 [0,00021; 0,0085]	0,8
<i>B. adolescentis</i>	40 (100,0)	52 (95,0)	0,5	0,0016 [0,00084; 0,0046]	0,0012 [0,0004; 0,0029]	0,3
<i>B. longum</i>	35 (88,0)	48 (87,0)	1,0	0,00056 [0,00022; 0,0022]	0,00053 [0,00025; 0,0013]	1,0
<i>B. pseudolongum</i>	10 (25,0)	8 (15,0)	0,6	0,000074 [0,00007; 0,0006]	0,00011 [0,000071; 0,00038]	1,0
<i>B. bifidum</i>	3 (8,0)	1 (2,0)	0,9	0,000073 [0,000071; 0,000075]	0,00007 [0,00007; 0,00007]	0,7
<i>L. ruminis</i>	28 (70,0)	27 (49,0)	0,1	0,00014 [0,000072; 0,00039]	0,00014 [0,000071; 0,00028]	0,9
<i>L. mucosae</i>	5 (12,0)	4 (7,0)	1,0	0,000074 [0,000072; 0,00014]	0,000072 [0,000069; 0,000073]	0,4
<i>L. zae</i>	5 (12,0)	10 (18,0)	1,0	0,00014 [0,00014; 0,00028]	0,00014 [0,00007; 0,00048]	1,0
<i>L. reuteri</i>	3 (8,0)	6 (11,0)	0,7	0,00014 [0,000068; 0,00035]	0,00027 [0,000069; 0,0047]	0,8
<i>L. manihotivorans</i>	0	1 (2,0)	1,0	0	0,00014 [0,00014; 0,00014]	-
<i>L. agilis</i>	0	0	-	0	0	-
<i>L. iners</i>	0	0	-	0	0	-
<i>L. brevis</i>	0	0	-	0	0	-
<i>E. coli</i>	2 (5,0)	6 (11,0)	0,9	0,00014 [0,000076; 0,00021]	0,00011 [0,000069; 0,00021]	0,8

Примечание: попарные сравнения частот обнаружения осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], сравнение количественных показателей осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения проводились по методу Немени, "-" – нет вариаций для вычисления р.

Таблица 19 – Сравнение частот обнаружения (абс., %) отдельных видов микроорганизмов в кишечнике обследуемых 1 группы, 2а и 2б подгрупп

Микроорганизмы	Группа 1	Подгруппа 2а	р 1-2а	Подгруппа 2б	р 1-2б
<i>F. prausnitzii</i>	130 (100,0%)	40 (100,0%)	-	55 (100,0%)	-
<i>P. copri</i>	128 (98,0%)	40 (100,0%)	1	55 (100,0%)	1
<i>A. muciniphila</i>	103 (79,0%)	34 (85,0%)	1	46 (84,0%)	1
<i>B. adolescentis</i>	120 (92,0%)	40 (100,0%)	0,4	52(95,0%)	0,8
<i>B. longum</i>	114 (88,0%)	35 (88,0%)	1	48 (87,0%)	1
<i>B. pseudolongum</i>	17 (13,0%)	10 (25,0%)	0,3	8 (15,0%)	0,8
<i>B. bifidum</i>	5 (4,0%)	3 (8,0%)	0,9	1 (2,0%)	0,9
<i>L. ruminis</i>	56 (43,0%)	28 (70,0%)	0,01	27 (49,0%)	0,5
<i>L. zeae</i>	27 (21,0%)	5 (12,0%)	1	10 (18,0%)	1
<i>L. mucosae</i>	9 (7,0%)	5 (12,0%)	1	4 (7,0%)	1
<i>L. brevis</i>	4 (3,0%)	0 (0,0%)	1	0 (0,0%)	1
<i>L. iners</i>	3 (2,0%)	0 (0,0%)	1	0 (0,0%)	1
<i>L. reuteri</i>	3 (2,0%)	3 (8,0%)	0,29	6 (11,0%)	0,06
<i>L. agilis</i>	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1	0 (0,0%)	1
<i>L. manihotivorans</i>	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1	1 (2,0%)	1
<i>E. coli</i>	6 (5,0%)	2 (5,0%)	1	6 (11,0%)	0,6

Примечание: встречаемость представлена в виде частот; попарные сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, "-" – нет вариаций для вычисления р.

При сравнении количественных показателей (Таблица 20) отдельных видов микроорганизмов в кишечнике обследуемых трех групп статистически значимые отличия выявлены для двух видов бифидобактерий. Количество *B. adolescentis* было значимо ниже ($p=0,002$) у пациентов с МНЗО, а количество *B. longum* значимо выше как у пациентов с МНЗО ($p \leq 0,001$), так и пациентов с МЗО ($p=0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей.

Вид *F. prausnitzii* регистрировали у обследуемых всех групп в 100,0% случаев. Однако у пациентов с МНЗО их количество было статистически значимо ниже ($p \leq 0,001$) по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Таблица 20 – Сравнение количественных показателей отдельных видов микроорганизмов в кишечнике у обследуемых 1 группы, 2а и 2б подгрупп

Микроорганизмы	Группа 1	Подгруппа 2а	p 1-2а	Подгруппа 2б	p 1-2б
<i>F. prausnitzii</i>	0.075 [0.057; 0.11]	0.087 [0.059; 0.11]	1,0	0.059 [0.035; 0.081]	≤0,001
<i>P. copri</i>	0.027 [0.0019; 0.17]	0.044 [0.0059; 0.19]	0,2	0.023 [0.0046; 0.26]	0,2
<i>A. muciniphila</i>	0.0013 [0.00021; 0.0059]	0.00046 [0.00015; 0.0081]	1,0	0.0007 [0.00021; 0.0085]	0,9
<i>B. adolescentis</i>	0.0026 [0.00082; 0.012]	0.0016 [0.00084; 0.0046]	0,4	0.0012 [0.0004; 0.0029]	0,002
<i>B. bifidum</i>	0.000069 [0.000069; 0.000071]	0.000073 [0.000071; 0.000075]	0,4	0.00007 [0.00007; 0.00007]	1,0
<i>B. longum</i>	0.0024 [0.0005; 0.01]	0.00056 [0.00022; 0.0022]	0,005	0.00053 [0.00025; 0.0013]	≤0,001
<i>B. pseudolongum</i>	0.000073 [0.00007; 0.0012]	0.000074 [0.00007; 0.0006]	1,0	0.00011 [0.000071; 0.00038]	1,0
<i>L. agilis</i>	0.00015 [0.00015; 0.00015]	0 [0; 0]	-	0 [0; 0]	-
<i>L. brevis</i>	0.00014 [0.000069; 0.00021]	0 [0; 0]	-	0 [0; 0]	-
<i>L. iners</i>	0.00015 [0.000067; 0.00033]	0 [0; 0]	-	0 [0; 0]	-
<i>L. manihotivorans</i>	0.00014 [0.00014; 0.00014]	0 [0; 0]	-	0.00014 [0.00014; 0.00014]	-
<i>L. mucosae</i>	0.000071 [0.00007; 0.0002]	0.000074 [0.000072; 0.00014]	0,8	0.000072 [0.000069; 0.000073]	0,7
<i>L. reuteri</i>	0.000074 [0.000071; 0.056]	0.00014 [0.000068; 0.00035]	0,8	0.00027 [0.000069; 0.0047]	1,0
<i>L. ruminis</i>	0.00021 [0.000072; 0.00048]	0.00014 [0.000072; 0.00039]	0,8	0.00014 [0.000071; 0.00028]	0,5
<i>L. zeae</i>	0.00014 [0.00007; 0.00029]	0.00014 [0.00014; 0.00028]	1	0.00014 [0.00007; 0.00048]	0,9
<i>E. coli</i>	0.0001 [0.000069; 0.00014]	0.00014 [0.000076; 0.00021]	0,7	0.00011 [0.000069; 0.00021]	1

Примечание: средние значения представлены в виде Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения осуществлялись с помощью метода Немени.

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

Методом реконструкции ненаблюдаемых состояний в микробиоме кала здоровых доноров 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.

Анализ представленности метаболических путей показал, повышение в микробиоме у больных с ожирением большого количества путей синтеза витаминов и витаминоподобных веществ (Таблица 21, Рисунок 4).

Таблица 21 – Представленность метаболических путей синтеза витаминов микробиома кишечника пациентов с ожирением и здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Группа 2	p
1,4-dihydroxy-2-naphthoate biosynthesis I (Биосинтез 1,4-дигидрокси-2-нафтоата I (синтез витамина К)	0,00167 [0,000864;0,00276]	0,0024 [0,00099;0,00692]	0,0087
6-hydroxymethyl-dihydropterin diphosphate biosynthesis I (Биосинтез 6-гидроксиметил-дигидроптериндифосфата I) (синтез фолатов)	0,0757 [0,0701;0,0829]	0,0798 [0,0718;0,0882]	0,009
6-hydroxymethyl-dihydropterin diphosphate biosynthesis III (Chlamydia) (Биосинтез 6-гидроксиметил-дигидроптериндифосфата III (хламидии)) (синтез фолатов)	0,0757 [0,0698; 0,0836]	0,082 [0,0734;0,0909]	0,0007
8-amino-7-oxononanoate biosynthesis I (Биосинтез 8-амино-7-оксононоата I) (биосинтез биотина)	0,0315 [0,0207; 0,0495]	0,0434 [0,0270;0,0586]	0,0007
Adenosylcobalamin biosynthesis II (late cobalt incorporation) (биосинтез аденозилкобаламина II (позднее включение кобальта)) (биосинтез кобаламина)	0 [0;0,0000267]	0 [0;0,0000772]	0,005
Biotin biosynthesis I (биосинтез биотина I)	0,0317 [0,0206;0,0479]	0,0423 [0,0280;0,0565]	0,0008
cob(II)yrinate a,c-diamide biosynthesis II (late cobalt incorporation) (биосинтез	0	0	0,005

a,c-диамида коб(II)ирината II (позднее включение кобальта) биосинтез кобаламина)	[0;0,0000160]	[0;0,0000457]	
Coenzyme A biosynthesis I (биосинтез кофермента A I)	0,104 [0,103;0,106]	0,105 [0,104;0,108]	0,004
Flavin biosynthesis I (bacteria and plants) (биосинтез флавина I (бактерии и растения))	0,0875 [0,0807;0,0916]	0,0923 [0,0869;0,0968]	0,000001
Gallate degradation I (деградация галлата I)	0 [0;0,00000557]	0,00000281 [0;0,0000271]	0,002
Gallate degradation II (деградация галлата II)	0 [0;0,00000785]	0,00000281 [0;0,0000262]	0,014
Pantothenate and coenzyme A biosynthesis I (биосинтез пантотената и кофермента A I)	0,0826 [0,0775;0,0871]	0,0869 [0,0810;0,0913]	0,00003
Phosphopantothenate biosynthesis I (биосинтез фосфопантотената I)	0,0742 [0,0682;0,0804]	0,0788 [0,0723; 0,0846]	0,00007
Pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis I (биосинтез пиридоксаль-5'-фосфата I)	0,0118 [0,00691;0,0237]	0,0173 [0,0106;0,0269]	0,01
Superpathway of menaquinol-11 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-11)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0064 [0,00284;0,015]	0,003
Superpathway of menaquinol-12 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-12)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0064 [0,00284;0,015]	0,003
Superpathway of menaquinol-13 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-13)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0064 [0,00284;0,015]	0,003
Superpathway of menaquinol-7 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-7)	0,00479 [0,00280;0,0077]	0,00716 [0,00321;0,016]	0,003
Superpathway of menaquinol-8 biosynthesis I (суперпуть биосинтеза менахинола-8 I)	0,00476 [0,00278;0,0076]	0,00714 [0,00321;0,016]	0,002
Superpathway of phyloquinol biosynthesis (суперпуть биосинтеза филлохинола)	0,0019 [0,000987; 0,00314]	0,00274 [0,00113;0,00783]	0,008
Superpathway of pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis and salvage (суперпуть биосинтеза и утилизации пиридоксаль-5'-фосфата)	0,0163 [0,00934;0,0294]	0,0236 [0,0140;0,0345]	0,01
Superpathway of tetrahydrofolate biosynthesis (суперпуть биосинтеза тетрагид-	0,0751 [0,0686;0,0827]	0,0802 [0,0718;0,0894]	0,0006

рофолата)			
Superpathway of tetrahydrofolate biosynthesis and salvage (суперпуть биосинтеза и утилизации тетрагидрофолата)	0,084 [0,0783; 0,0907]	0,0886 [0,0813; 0,0959]	0,0007
Superpathway of hiamin diphosphate biosynthesis I (суперпуть биосинтеза тиаминдифосфата I)	0,0591 [0,0437;0,0719]	0,0694 [0,0577;0,0804]	0,000003
Superpathway of thiamin diphosphate biosynthesis II (суперпуть биосинтеза тиаминдифосфата II)	0,0426 [0,0349; 0,0504]	0,0473 [0,0411; 0,0550]	0,00007

Обращает внимание повышение путей синтеза фолатов, витаминов К, В1, В2, В6, пантотеновой кислоты в микробиоте пациентов с ожирением.

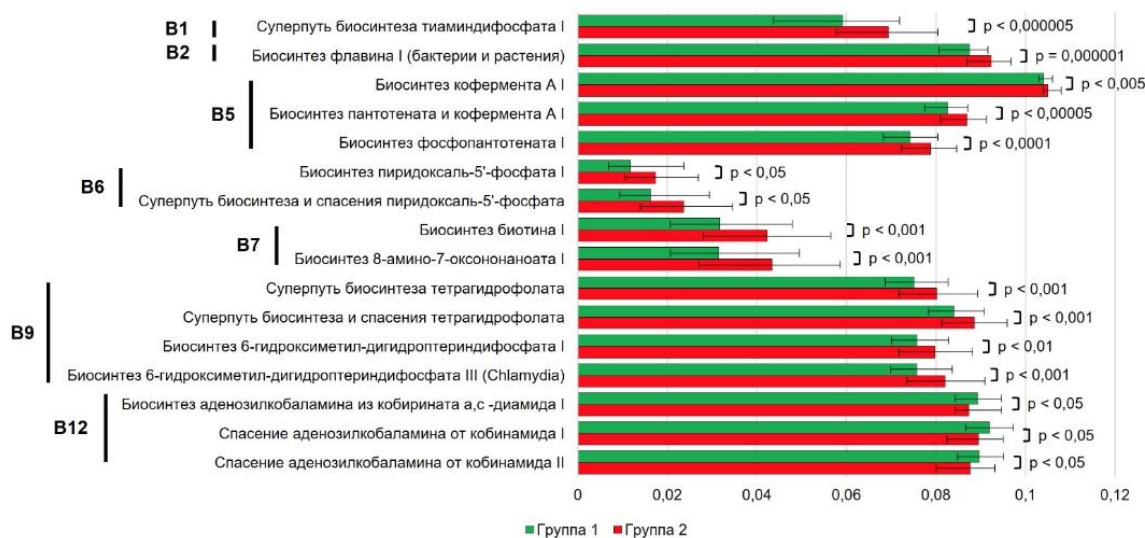


Рисунок 4 – Представленность метаболических путей синтеза витаминов в микробиоме кала здоровых лиц и пациентов с ожирением

Вместе с тем, отмечается снижение представленности путей синтеза витамина В12 в микробиоме больных с ожирением (Таблица 22).

Таблица 22 – Представленность метаболических путей синтеза витаминов микробиома кишечника пациентов с ожирением и здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Группа 2	p
Adenosylcobalamin biosynthesis from cobyrinate a,c-diamide I (биосинтез аденозилкобаламина из кобирината а,с-диамида I)	0,0893 [0,0843; 0,0947]	0,0873 [0,0795; 0,0926]	0,02 2
Adenosylcobalamin salvage from cobinamide I (превращение аденозилкобаламина из кобинамида I)	0,092 [0,0867; 0,0973]	0,0895 [0,0825; 0,0950]	0,03
Adenosylcobalamin salvage from cobinamide II (превращение аденозилкобаламина из кобинамида II)	0,0897 [0,0848; 0,0952]	0,0877 [0,0801; 0,0932]	0,02

Таким образом, в целом микробиота больных с ожирением обладает потенциально значительно большими возможностями витамин-синтетических процессов и снабжения организм витаминами группы В, а соответственно, и активацией анаболический процессов, в том числе липогенеза и адипогенеза. В то же время, снижение путей синтеза виткамина В12 может объяснить неоднократно описываемый дефицит витамина В12, наблюдаемый при ожирении [39].

Большой интерес представляют пути образования короткоцепочечных жирных кислот, так как последние являются не только основным энергетическим субстратом колоноцитов и регулятором проницаемости мукозального барьера кишечника, но и энергетическим субстратом для клеток печени, миокарда и других тканей. У больных с ожирением отмечается повышение представленности путей продукции пропионата и бутирата из пирувата. Следует отметить также незначительное повышение малопредставленных путей метаболизма пропионата (метилцитратные циклы) (Таблица 23).

Таблица 23 – Пути метаболизма короткоцепочечных жирных кислот микробиоты кишечника пациентов с ожирением и здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Группа 2	p
2-methylcitrate cycle I (2-метилцитратный цикл I) (метаболизм пропионата)	0,00008 [0,0000246; 0,000284]	0,00013 [0,0000370;0,000516]	0,024 3
2-methylcitrate cycle II (2-метилцитратный цикл II) метаболизм пропионата	0,0001 [0,0000283;0,000321]	0,00014 [0,0000439; 0,000553]	0,034
Pyruvate fermentation to butanoate (ферментация пирувата до бутаноата)	0,0036 [0,00216;0,00666]	0,0049 [0,00245;0,00974]	0,02
Pyruvate fermentation to propanoate I (ферментация пирувата до пропаноата I)	0,0424 [0,0241;0,0574]	0,0466 [0,0285;0,0638]	0,04

Вместе с тем, отмечено снижение представленности пути образования бутирата из ацетил-СоА, продукции изобутирата и ацетата и конверсии ацетат в метан (Таблица 24).

Таблица 24 – Пути метаболизма короткоцепочечных жирных кислот микробиома кишечника у пациентов с ожирением и здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Группа 2	p
acetyl-CoA fermentation to butanoate II (ферментация ацетил-КоА до бутаноата II)	0,0244 [0,0196;0,0302]	0,0215 [0,0166;0,0277]	0,015
Methanogenesis from acetate (метаногенез из ацетата)	0,0311 [0,0246;0,0397]	0,025 [0,0185;0,0339]	0,000 2
Pyruvate fermentation to acetate and lactate II (ферментация пирувата до ацетата и лактата II)	0,116 [0,114;0,121]	0,115 [0,111;0,118]	0,001 6
Pyruvate fermentation to isobutanol (ферментация пирувата до изобутанола)	0,14 [0,133;0,146]	0,136 [0,128;0,143]	0,002

Таким образом, микробиом больных с ожирением характеризуется дисбалансом в метаболизме короткоцепочечных жирных кислот, что может отражаться на состоянии мукозального барьера кишечника.

В целом, анализ представленности метаболических путей микробиома кала показал, что микробное сообщество кишечника больных с ожирением характеризуется большей активностью путей синтеза витаминов (с дисбалансом в виде снижения синтеза витамина B12), дисбалансом в метаболизме короткоцепочечных жирных кислот, что может вносить свой вклад в патогенез ожирения. При этом, создающиеся в кишечнике больных с ожирением условия в виде повышения концентрации глюкозы и избыток калорийной пищи создают преимущество для гликолитических бактерий, использующих прежде всего глюкозу, в то время как метаболизаторы минорных углеводов такого преимущества не получают. Это приводит к сокращению микробного разнообразия. В условиях избытка энергетических и пластических субстратов в бактериальном сообществе поддерживается вегетативное состояние, характеризующееся активным синтезом нуклеиновых кислот, пластическими процессами, синтезом витаминов.

При сравнении МЗО и МНЗО отмечаются значимые различия в представленности метаболических путей в зависимости от фенотипа ожирения. Со стороны синтеза витаминов также отмечаются характерные изменения более выраженные у МНЗО – повышаются пути синтеза витаминов B1, B2, B6, пантотеновой кислоты, фолиевой кислоты, биотина (Таблица 25).

Таблица 25 – Пути метаболизма витаминов микробиома кишечника у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и у здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	p
Flavin biosynthesis I (bacteria and plants) (биосинтез флавина I	0,0875 [0,0807;0,0916]	0,0879 [0,0834;0,0939]	0,0935 [0,0884; 0,0972]	0,000005*

(бактерии и растения))				
Superpathway of thiamin diphosphate biosynthesis I (суперпуть биосинтеза тиаминдифосфата I)	0,0591 [0,0437;0,0719]	0,0659 [0,0545;0,0734]	0,0611 [0,0654;0,0857]	0,000001*
Pantothenate and coenzyme A biosynthesis I (биосинтез пантотената и кофермента A I)	0,0826 [0,0775;0,0871]	0,0821 [0,0785;0,0899]	0,0883 [0,0836;0,0926]	0,000025*
Superpathway of tetrahydrofolate biosynthesis and salvage (суперпуть биосинтеза и утилизации тетрагидрофолата)	0,084 [0,0783;0,0907]	0,0873 [0,0808;0,0919]	0,0917 [0,0864;0,0979]	0,000028*
Superpathway of tetrahydrofolate biosynthesis (суперпуть биосинтеза тетрагидрофолата)	0,0751 [0,0686 ;0,0827]	0,0787 [0,0713;0,0850]	0,0833 [0,0775; 0,0909]	0,000035*
6-hydroxymethyl-dihydropterin diphosphate biosynthesis III (Chlamydia) (биосинтез 6-гидроксиметилдигидроптериндифосфата III (хламидии))	0,0757 [0,0698;0,0836]	0,0784 [0,0721;0,0852]	0,0858 [0,0753;0,0952]	0,000117*
6-hydroxymethyl-dihydropterin diphosphate biosynthesis I (биосинтез 6-гидроксиметилдигидроптериндифосфата I)	0,0757 [0,070;0,0829]	0,078 [0,0682;0,0844]	0,0828 [0,0739;0,0931]	0,001*
Thiazole biosynthesis I (E. coli) (биосинтез тиазола I (E. coli))	0,0889 [0,0810;0,0948]	0,0832 [0,0777; 0,0892]	0,0878 [0,0816;0,0987]	0,045**

Superpathway of thiamin diphosphate biosynthesis II (суперпуть биосинтеза тиаминдифосфата II)	0,0426 [0,0349; 0,0504]	0,0474 [0,0407; 0,0527]	0,051 [0,0449; 0,0575]	0,000006**
Biotin biosynthesis I (биосинтез биотина I)	0,0317 [0,0206;0,0479]	0,038 [0,0262; 0,0510]	0,048 [0,0313; 0,0644]	0,00059*
Thiamin salvage II (спасение тиамин II)	0,0871 [0,0817; 0,0930]	0,0832 [0,0799; 0,0883]	0,0867 [0,0830; 0,0905]	0,028**
Superpathway of pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis and salvage (суперпуть биосинтеза и утилизации пиридоксаль-5'-фосфата)	0,0163 [0,00934; 0,0294]	0,0206 [0,0121; 0,0320]	0,0282 [0,0148; 0,0426]	0,0025*
Pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis I (биосинтез пиридоксаль-5'-фосфата I)	0,0118 [0,00691; 0,0237]	0,015 [0,00930; 0,0251]	0,0208 [0,0110; 0,0343]	0,002*
Superpathway of menaquinol-11 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-11)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0061 [0,00305; 0,0181]	0,00647 [0,00289 ; 0,0178]	0,007***
Superpathway of menaquinol-12 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-12)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0061 [0,00305;0,0181]	0,00647 [0,00289;0,0178]	0,007***
Superpathway of menaquinol-13 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахинола-13)	0,00427 [0,00247;0,0069]	0,0061 [0,00305;0,0181]	0,00647 [0,00289;0,0178]	0,007***
Superpathway of menaquinol-7 biosynthesis (суперпуть биосинтеза менахи-	0,00479 [0,00280;0,0077]	0,00682 [0,00344;0,0196]	0,00726 [0,00328;0,0192]	0,006***

нола-7)				
Superpathway of menaquinol-8 biosynthesis I (суперпуть биосинтеза менахинола-8 I)	0,00476 [0,00278;0,0076]	0,00678 [0,00343;0,0194]	0,00727 [0,00328; 0,0188]	0,005***
Superpathway of phylloquinol biosynthesis (суперпуть биосинтеза филлохинола)	0,0019 [0,000987; 0,00314]	0,00274 [0,00124 ;0,00963]	0,00274 [0,00114; 0,0104]	0,017***
Примечание: * p2б-p1,p2а; ** p2а-p1,p2б; *** p1-p2а,2б				

В частности, суперпуть биосинтеза тиаминдифосфата II (синтез витамина B1) повышен при обоих фенотипах ожирения, поэтому можно заключить, что повышение потенциальной способности синтеза вит B1 характерно в целом для ожирения. Та же закономерность отмечается и для путей синтеза витаминов K. Характерным только для МЗО является повышение представленности двух путей синтеза витамина B1 - пути синтеза тиазола и спасение тиамин II. Но большая часть путей характерна только для МНЗО – это витамина B2, B6, пантотеновой и фолиевой кислот. Также только в группе МНЗО отмечается снижение путей синтеза витамина B12 в микробиоме кала (Таблица 26).

Таблица 26 – Пути метаболизма витаминов микробиома кишечника у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и у здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	p
Adenosylcobalamin biosynthesis from cobyrinate a,c-diamide I (биосинтез аденозилкобаламина из кобирината а,с-диамида I)	0,0893 [0,0843 ; 0,0947]	0,0893 [0,0801; 0,0965]	0,0844 [0,0752; 0,0903]	0,003*
Adenosylcobalamin salvage from cobinamide II (образование аденозилкобаламина от кобинамида II)	0,0897 [0,0848 ; 0,0952]	0,0902 [0,0805; 0,0972]	0,0849 [0,0761; 0,0908]	0,004*
Adenosylcobalamin salvage from cobinamide I (образование аденозилкобаламина от кобинамида I)	0,092 [0,0867;0,0973]	0,0923 [0,0826; 0,0997]	0,0873 [0,0796;0,0931]	0,005*
Примечание: *p2б-p1,p2а				

Таким образом, общим признаком обоих фенотипов ожирения является повышение потенциальной способности к синтезу витамина К и В1, но только для МНЗО характерно повышение способности синтеза В2, В6, пантотеновой и фолиевой кислот и сниженные синтезы витамина В12. Также МНЗО и МЗО отличаются представленностью путей метаболизма КЦЖК (Таблица 27) – только при МНЗО повышаются представленность путей образования пропионата и бутирата.

Таблица 27– Метаболические пути короткоцепочечных жирных кислот микробиома у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и у здоровых лиц

Метаболический путь	Группа 1	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б	p
Private fermentation to butanoate (ферментация пирувата до бутаноата)	0,00362 [0,00216 ; 0,00666]	0,00394 [0,0019; 0,00962]	0,00569 [0,00245;0,00974]	0,016*
Pyruvate fermentation to propanoate I (ферментация пирувата до пропаноата I)	0,0424 [0,0241; 0,0574]	0,0413 [0,0265;0,0595]	0,0528 [0,0310; 0,0684]	0,014*
Примечание: * p2б-p1,p2а				

Этот факт представляет большой интерес, так как известно, что пропионат и бутират имеют несколько разные метаболические эффекты. Пропионат, всасываясь, является метаболическим субстратом для гепатоцитов и регулирует в печени углеводный и липидный обмены, в то время как бутират – энергетический субстрат колоноцитов и регулятор пролиферации и проницаемости мукозального барьера кишечника.

4.6. Резюме

Таким образом, у обследованных нами пациентов с ожирением и здоровых лиц в микробиоме кишечника в 100,0% случаев регистрировали пять фило-типов микроорганизмов (Unassigned;Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria). Помимо вышеуказанных также доминировали – Verrucomicrobia, Tenericutes и Cyanobacteria.

У пациентов с ожирением в микробиоме кишечника наблюдались статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие частоты обнаружения Tenericutes, Planctomycetes и Lentisphaerae. Также наблюдались ($p > 0,05$) более высокие час-

тоты *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Bacteria;Other* и низкие ($p > 0,05$) – *Euryarchaeota*, ТМ7 (*Saccharibacteria*) и *Synergistetes*. Количественные показатели были статистически значимо выше ($p < 0,05$) для пяти флотипов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria* и снижены для двух – *Actinobacteria* и *Firmicutes* по сравнению с аналогичными результатами у здоровых обследуемых.

У пациентов с МНЗО в микробиоме кишечника статистически значимо реже ($p = 0,03$) регистрировали флотип *Lentisphaerae*. Также наблюдались ($p > 0,05$) пониженные частоты обнаружения *Euryarchaeota*, *Elusimicrobia*, ТМ7 (*Saccharibacteria*) и повышенные ($p > 0,05$) – *Fusobacteria*, *Synergistetes*, *Bacteria;Other* по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с МЗО. Статистически значимые отличия в количественных показателях при МНЗО зарегистрированы для двух флотипов, они были повышены для *Bacteroidetes* и снижены для *Firmicutes* ($p = 0,03$).

Сравнительный анализ по признаку частот обнаружения изучаемых флотипов микроорганизмов у пациентов с МЗО, МНЗО и здоровых лиц выявил статистически значимые отличия для *Tenericutes* ($p = 0,002$) и *Lentisphaerae* ($p \leq 0,001$) только у пациентов с МЗО. При сравнении количественных показателей изучаемых флотипов у пациентов с МЗО и МНЗО были статистически значимо выше уровни ($p < 0,05$) *Unassigned;Other* и ниже ($p < 0,05$) – *Actinobacteria*. Однако у пациентов с МНЗО также были значимо выше ($p < 0,05$) изучаемые характеристики для флотипов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и снижены – *Firmicutes* по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

Проведенный попарный сравнительный анализ частот обнаружения различных флотипов выявил значимые отличия по двум флотипам – *Tenericutes* и *Lentisphaerae* в группах 1-2а и по последнему флотипу в подгруппах 2а-2б. Аналогичный анализ количественных показателей выявил наибольшее количество значимых отличий в группах 1-2б по шести флотипам (*Unassigned;Other*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*). В группах

1-2а зарегистрировано два значимых отличия для филотипов Unassigned;Other и Actinobacteria, в подгруппах 2а-2б – для филотипов Bacteroidetes и Firmicutes.

При анализе видовых паттернов микроорганизмов у здоровых лиц и пациентов с ожирением во всех случаях в кишечнике обнаружены *F. prausnitzii*, также доминировали виды *A. muciniphila*, *B. adolescentis*, *P. copri*. Значимые отличия по признаку частот обнаружения выявлены для *L. reuteri*, *L. ruminis*, которые чаще регистрировали у пациентов с ожирением.

При анализе количественных показателей значимые отличия обнаружены для 4 видов (*B. adolescentis*, *B. longum*, *P. copri*, *F. prausnitzii*). У пациентов с ожирением в кишечнике были снижены *B. adolescentis* ($p=0,002$) и *F. prausnitzii* ($p=0,02$) и *B. longum* ($p < 0,0001$) и повышены *P. copri* ($p=0,02$).

При проведении сравнительного анализа частот обнаружения и количественных характеристик отдельных видов микроорганизмов в кишечнике пациентов 2а и 2б подгрупп значимых отличий по первому анализируемому признаку не обнаружено. Однако у пациентов с МНЗО были статистически значимо снижены количественные показатели для *F. prausnitzii* ($p=0,006$) по сравнению с аналогичными результатами у пациентов с МЗО (Рисунок 5).

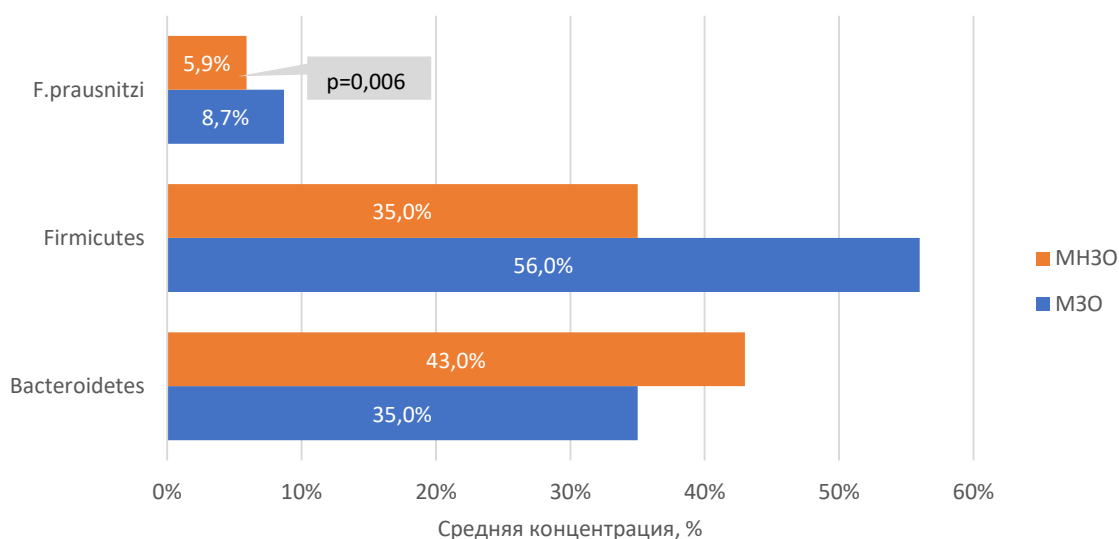


Рисунок 5 – Статистически значимые отличия по содержанию филотипов и отдельных видовых паттернов в микробиоме кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения.

При проведении сравнительного анализа видовых паттернов микроорганизмов, верифицированных в кишечнике пациентов с МЗО, МНЗО и здоровыми лицами значимые отличия ($p=0,01$) обнаружили для *L. ruminis*, частоты обнаружения которых были снижены при МЗО по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей и пациентов с МНЗО. Проведенный аналогичный анализ по количественному признаку выявил значимые отличия у пациентов с МНЗО ($p=0,05$) и МЗО ($p \leq 0,001$) для *B. longum* и у пациентов с МНЗО для *B. adolescentis* ($p=0,02$) и *F. prausnitzii* ($p=0,008$) по сравнению с показателями здоровых лиц.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что микробиом кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения отличается как на уровне филотипов, так и на уровне отдельных паттернов микроорганизмов. Так, при метаболически здоровом фенотипе ожирения выше содержание Bacteroidetes, а Firmicutes и *F. prausnitzii* – ниже по сравнению с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. При этом микробиом кишечника пациентов как с МЗО, так и с МНЗО был отличен и от микробиома здоровых людей по ряду показателей. В частности, при сравнении частот обнаружения изучаемых филотипов у пациентов 2а и 2б подгрупп по сравнению со здоровыми людьми были найдены значимые отличия только во 2а подгруппе, где частоты обнаружения Tenerecutes и Lentisphaera были статистически значимо ниже. Более широкий спектр статистически значимых отличий был обнаружен при анализе количественных показателей во 2б подгруппе по сравнению с контрольной группой, а именно, у пациентов с МНЗО выше содержание ($p < 0,05$) Unassigned;Other, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria и ниже – Firmicutes и Actinobacteria при отсутствии разницы в концентрации отдельных видов микроорганизмов, а во 2а подгруппе всего 3 статистически значимых отличия – содержание Actinobacteria в группе здоровых людей было статистически значимо ниже, а Unassigned;Other и *L. ruminis* выше. Таким образом, микробиом кишечника пациентов с МЗО имеет большее композиционное сходство с микробиомом здоровых людей, чем метаболически нездоровый фенотип, однако все же состав

микробиома метаболически здорового фенотипа не идентичен микробиому кишечника здоровых людей. Что позволяет идентифицировать микробиом кишечника как один из факторов развития ожирения и его метаболического профиля. Полученные нами результаты не всегда согласовывались с имеющимися литературными данными. В частности, большинство исследований демонстрировали увеличение содержания фило типа *Actinobacteria* у пациентов с ожирением, однако в нашей работе была выявлена противоположная ассоциация. Несогласованность результатов была выявлена и для *A. muciniphilla*, более высокое содержание которой, в большинстве исследований было связано с метаболически здоровым фенотипом ожирения, что не было обнаружено в проведенном нами исследовании. Отсутствие согласованности в полученных результатах с данными литературы, может, отчасти быть отражением нескольких аспектов, во-первых, выраженными межиндивидуальными особенностями обследуемых, генетическими факторами, диетой, использованием антибактериальных препаратов, другими факторами окружающей среды, во-вторых, различными аналитическими методами для определения микробного состава кишечника и дизайном исследований [291] и в третьих, гораздо более сложному влиянию микробиома кишечника на развитие ожирения и метаболических нарушений, чем дисбаланс различных микроорганизмов. При исследовании ферментативных возможностей, а, соответственно, и потенциальной метаболической функции микробного сообщества кишечника при ожирении выявлены значительные изменения более выраженные при МНЗО. На фоне понижения микробного разнообразия, микробное сообщество обогащается генами ферментов синтеза витаминов В1, В2, В6, витамина К, пантатеновой и фолиевой кислот, пропионата и бутирата, но снижает потенциальные возможности синтеза витамина В12 (при МНЗО).

ГЛАВА 5. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНЕЙ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

Характеристика антропометрических, биохимических и гормональных показателей здоровых людей, пациентов с ожирением и с различными фенотипами ожирения подробно представлена в 3 главе. В этой главе мы остановимся на эндокринной функции жировой и мышечной тканей у обсуждаемой категории пациентов.

5.1. Адипокины, миокины и ростовые факторы в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов с ожирением

Было проведено определение изучаемых адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови у пациентов с ожирением и выполнено сравнение изучаемых показателей между здоровыми лицами и пациентами с ожирением. Статистически значимые отличия между здоровыми лицами и пациентами с ожирением были выявлены для адипонектина, лептина и аспросина. Так, уровень лептина ($p < 0,0001$) и аспросина ($p = 0,01$) были выше, а адипонектина ($p = 0,05$) – ниже у пациентов с ожирением по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (Таблица 28).

Таблица 28 – 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]	0,05
Лептин, пг/мл	3999,9 [1120,2;10099,7]	11291,9 [5541,5;17827,9]	<0,0001
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]	0,01
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
Миостатин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,60
Ирисин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,58

FGF21, пг/мл	0 [0;56,9]	0 [0;83,5]	0,14
Примечание: VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF21- фактор роста фибробластов 21			

Были изучены взаимосвязи между исследуемыми адипокинами, миокинами и ростовыми факторами в сыворотке крови у здоровых лиц (Таблица 29). Корреляционный анализ показал наличие у здоровых лиц положительных корреляций между уровнями адипонектина и резистина ($r = 0,43$, $p=0,001$), FGF21 и миостатина ($r = 0,54$, $p=0,001$), а также инсулина и лептина ($r = 0,43$, $p=0,0001$), что свидетельствует о нормальном балансе в системе регуляции инсулиносенситивности и эндокринной функции жировой и мышечной тканей.

Таблица 29 – Статистически значимые корреляции между адипокинами, миокинами и факторами роста в сыворотке крови здоровых лиц

Показатели, пг/мл			Коэффициент Спирмена	p
Резистин	&	Адипонектин	0,43	0,001
FGF21	&	Миостатин	0,54	0,001
Лептин	&	Инсулин	0,43	0,0001

У пациентов с ожирением выявлены положительные корреляции между уровнем адипонектина с содержанием инсулина ($r = 0,3$, $p=0,008$), лептина ($r = 0,3$, $p=0,008$), резистина ($r = 0,5$, $p<0,0001$) и VEGF ($r = 0,49$, $p<0,0001$). Также значимые корреляционные связи обнаружены между содержанием миокина FGF21 с миостатином ($r = 0,37$, $p=0,0001$), инсулина с лептином ($r= 0,84$, $p<0,0001$). Также уровень лептина коррелировал с содержанием VEGF ($r=0,38$, $p=0,002$), а резистина с остеокином ($r= 0,33$, $p=0,0006$) (Таблица 30). Данная картина корреляционных связей может указывать на дисбаланс в системе регуляции и вовлечения в систему регуляции фактора гипоксии, т.к. появляются положительные связи адипонектина с лептином и лептина с VEGF.

Таблица 30 – Статистически значимые корреляции между исследуемыми адипокинами, миокинами и ростовыми факторами в сыворотке крови у пациентов с ожирением

Показатели, пг/мл			Коэффициент Спирмена	p
Адипонектин	&	Инсулин	0,3	0,008
Адипонектин	&	Лептин	0,3	0,008
Адипонектин	&	Резистин	0,5	<0,0001
Адипонектин	&	VEGF	0,49	<0,0001
FGF21	&	Миостатин	0,37	0,0001
Инсулин	&	Лептин	0,84	<0,0001
Лептин	&	VEGF	0,38	0,002
Резистин	&	Остеокрин	0,33	0,0006

Были изучены коэффициенты корреляции между адипокинами, миокина-ми, ростовыми факторами в сыворотке крови с показателями углеводного, липидного обмена и антропометрическими данными у пациентов с ожирением (Таблица 31). Выявлены прямые значимые корреляционные связи между уровнем FGF21 со значением САД ($r=0,3$, $p=0,001$), НОМА с глюкозой ($r=0,45$, $p<0,0001$), ДАД ($r=0,32$, $p=0,001$) и САД ($r=0,34$, $p=0,0004$).

Таблица 31 – Статистически значимые корреляции между адипокинами, миокинами, ростовыми факторами в сыворотке крови с биохимическими и антропометрическими показателями у пациентов с ожирением

Показатели, пг/мл			Коэффициент Спирмена	p
FGF21	&	САД	0,3	0,001
НОМА	&	Глюкоза	0,45	<0,0001
НОМА	&	ДАД	0,32	0,001
НОМА	&	САД	0,34	0,0004

Примечание: FGF21- фактор роста фибробластов 21, САД-систолическое артериальное давление, ДАД-диастолическое артериальное давление, НОМА- индекс инсулинорезистентности

5.2. Адипокины, миокины и ростовые факторы в сыворотке крови у пациентов с разными фенотипами ожирения

Было проведено сравнение изучаемых показателей у пациентов с разными фенотипами ожирения (Таблица 32). Статистически значимые отличия между пациентами с разными фенотипами ожирения были выявлены для адипонектина и лептина. Уровень адипонектина оказался выше у пациентов с фенотипом МЗО по сравнению с МНЗО. Аналогично уровню адипонектина, уровень лептина, также был статистически значимо выше в группе пациентов с МЗО.

Таблица 32 – 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]	0,003
Лептин, пг/мл	13808,18 [6332,9;17956,5]	9942,72 [4664,5;16802,9]	0,002
Резистин, пг/мл	48637,48 [33229,7;97603,3]	43421,05 [26433,7;109927,6]	0,7
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]	0,05
Миостатин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,6
Ирисин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,7
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 МЗО и МНЗО уровень адипонектина был значимо ниже ($p < 0,05$), а лептина и аспросина – выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 33). 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.

Снижение уровня адипонектина укладывается в общую картину развития инсулинорезистентности, учитывая его инсулиносенситивное действие. Парадоксальное, на первый взгляд, более низкое содержание лептина у пациентов с МНЗО, вероятно, является отражением инсулинорезистентности жировой ткани, сопровождающееся нарушением процессов терминальной дифференцировки адипоцитов, нарушением внутриклеточного депонирования триглицеридов и липотоксичностью.

Таблица 33 – Сравнение показателей адипокинов, миокинов и ростовых факторов в сыворотке крови у обследуемых 1 группы, 2а и 2б подгрупп

Показатели	Группа 1 (n=129)	Подгруппа 2а (n=40)	р 1-2а	Подгруппа 2б (n=55)	р 1-2б
Адипонектин, нг/мл	214980 [62542;6457800]	75618 [25132;6457800]	0,048	57891 [22616,75;2606600]	0,039
Лептин, пг/мл	3999,96 [1120,19;10099,7]	13808,18 [6332,91;17956,46]	0,041	9942,72 [4664,47;16802,91]	0,023
Резистин, пг/мл	52364,75 [32515,5;116732]	48637,48 [33229,66;97603,33]	0,5	43421,05 [26433,69;109927,65]	0,6
Инсулин, пг/мл	262 [133,6;418,2]	284 [142,25;529,07]	0,1	389 [221,22;721,57]	0,01
Аспросин, пг/мл	0,18 [0;0,36]	0,46 [0,23;0,6]	0,046	0,38 [0;0,57]	0,035
VEGF, пг/мл	73,18 [44,93;139,3]	56,33 [19,89;145,32]	0,044	58,97 [39,61;163,05]	0,26
FGF21, пг/мл	0 [0;56,8]	0 [0;31,44]	0,01	13,98 [0;90,49]	0,05
Остеокрин, пг/мл	55,23 [37,7;74,28]	44,03 [35,91;59,08]	0,16	48,96[32,22;78,6]	0,17
Миостатин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,23	0 [0;0]	0,3
Ирисин, пг/мл	0 [0;0]	0 [0;0]	0,34	0 [0;0]	0,26

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

У пациентов с МЗО выявлены корреляции с уровнем остеокина – отрицательная с аспросином ($r=-0,43$, $p= 0,02$) и резистином ($r= -0,39$, $p= 0,01$) и положительная – с адипонектином ($r=0,43$, $p=0,04$). Также установлена связь между уровнями адипонектина и миостатина ($r=0,34$, $p=0,035$), инсулина и лептина

($r=0,59$, $p<0,0001$), а также между FGF21 с адипонектином ($r=0,34$, $p=0,0003$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Статистически значимые коэффициенты корреляции между адипокинами, миокинами, ростовыми факторами в сыворотке крови у пациентов с метаболически здоровым ожирением

Показатели			Коэффициент Спирмена	p
Аспросин	&	Остеокрин	-0,43	0,02
Адипонектин	&	Остеокрин	0,43	0,04
Резистин	&	Остеокрин	-0,39	0,01
FGF21	&	Адипонектин	0,43	0,05
Адипонектин	&	Миостатин	0,34	0,035
Лептин	&	Инсулин	0,59	<0,0001
Примечание: FGF21- фактор роста фибробластов 21				

Определены коэффициенты корреляций между изучаемыми показателями углеводного, липидного обменов и антропометрическими показателями у пациентов с МЗО (Таблица 35). У пациентов с МЗО определен ряд значимых корреляций между показателями липидного транспорта и АД, а именно между ХС ЛПВП с ОХС ($r=0,48$, $p=0,001$) и с ДАД ($r=0,4$, $p=0,003$), между ХС ЛПНП с ОХС ($r=0,92$, $p <0,0001$) и с ДАД ($r=0,3$, $p=0,04$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокое значение ХС ЛПВП ассоциировано с высоким содержанием ОХС и ДАД, высокий уровень ХС ЛПНП – с высокой концентрацией ОХС в сыворотке крови и ДАД. Также у обследуемых с фенотипом МЗО были выявлены статистически значимые корреляционные связи между антропометрическими показателями, а именно – при высоком значении ИМТ наблюдается повышение ОТ ($r=0,48$, $p=0,001$), а также между показателями АД – при высоком САД – высокий уровень ДАД ($r=0,7$, $p <0,0001$).

Таблица 35 – Статистически значимые корреляции между антропометрическими и биохимическими показателями у пациентов с метаболически здоровым ожирением

Показатели			Коэффициент Спирмена	p
ХС ЛПВП	&	ОХС	0,48	0,001
ХС ЛПВП	&	ДАД	0,4	0,003
ХС ЛПНП	&	ОХС	0,92	<0,0001
ХС ЛПНП	&	ДАД	0,3	0,04
ИМТ	&	ОТ	0,48	0,01
САД	&	ДАД	0,7	<0,0001

Примечание: ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП- липопротеины низкой плотности, ОХС- общий холестерин, ДАД-диастолическое артериальное давление, САД-систолическое артериальное давление, ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии

При МНЗО также обнаружены корреляции остеокина с аспросином ($r = -0,38$ $p = 0,04$), резистином ($r = 0,48$, $p = 0,001$) и миостатином ($r = 0,33$, $p = 0,03$). Прямые значимые корреляционные связи идентифицированы между FGF21 и миостатином ($r = 0,37$, $p = 0,005$), инсулином и лептином ($r = 0,37$, $p = 0,005$) (Таблица 36). Таким образом, при развитии ожирения наблюдается возрастание роли остеокина в регуляции гормональной функции жировой и мышечной тканей. У здоровых лиц корреляции с остеокином отсутствовали, в группе МЗО остеокин формирует две корреляции с адипокинами аспросином и резистином, а в группе МНЗО – три, расширяя свой спектр до миокина миостатина. Таким образом, при ожирении формируются взаимосвязанные изменения всех трех ветвей дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток – адипогенной, миогенной и остеогенной. Надо отметить, что положительная корреляция между инсулином и лептином отмечается во всех исследуемых группах. Она максимальна в группе МЗО, что свидетельствует о сохранном действии инсулина на жировую ткань и минимальна в группе МНЗО, что может служить косвенным признаком развития инсулинорезистентности жировой ткани. Также, примечательно изменение регуляторного влияния FGF21 по мере развития ожирения. У здоровых лиц и пациентов с МНЗО этот миокин положительно коррелирует с

другим миокином миостатином, а при МЗО – с адипонектином и миостатином. Возможно, что регуляторная ось FGF21 – адипонектин является одним из механизмов компенсации в системе жировая – мышечная ткани, позволяющая сохранить инсулиносенситивность жировой ткани при ожирении и предотвратить липотоксичность.

Таблица 36 – Статистически значимые коэффициенты корреляции между адипокинами, миокинами, ростовыми факторами в сыворотке крови с антропометрическими и биохимическими показателями у пациентов с метаболически нездоровым ожирением.

Показатели			Коэффициент Спирмена	p
Аспросин	&	Остеокрин	-0,38	0,04
Резистин	&	Остеокрин	0,48	0,001
Миостатин	&	Остеокрин	0,33	0,03
FGF21	&	Миостатин	0,37	0,005
Лептин	&	Инсулин	0,37	0,005

Примечание: FGF21- фактор роста фибробластов 21

Также были изучены корреляционные связи между антропометрическими данными, показателями углеводного и липидного обмена у пациентов с МНЗО (Таблица 37). Обратный коэффициент корреляции обнаружен между уровнем ТГ и концентрацией ХС ЛПНП ($r=-0,31$, $p=0,02$), свидетельствующий о том, высокие уровни ТГ ассоциированы с низким содержанием ХС ЛПНП. Прямые значимые КК выявлены между показателями липидного обмена, а именно между уровнем ХС ЛПВП и содержанием ОХС ($r=0,34$, $p=0,01$), концентрацией ХС ЛПНП и уровнем ОХС ($r=0,9$, $p=0,001$), свидетельствующие о том, что высокие значения ХС ЛПВП и ХС ЛПНП ассоциированы с повышенной концентрацией ОХС в сыворотке крови. При сравнении антропометрических показателей у обследуемых с МНЗО также выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции, а именно между значениями ИМТ и ОТ ($r=0,56$, $p < 0,0001$) и между САД и ДАД ($r=0,75$, $p < 0,0001$).

Таблица 37 – Статистически значимые коэффициенты корреляции между антропометрическими и биохимическими показателями у пациентов с метаболически нездоровым ожирением

Показатели			Коэффициент Спирмена	p
ТГ	&	ХС ЛПНП	- 0,31	0,019
ХС ЛПВП	&	ОХС	0,34	0,01
ХС ЛПНП	&	ОХС	0,9	0,0005
ИМТ	&	ОТ	0,56	<0,0001
САД	&	ДАД	0,75	<0,0001

Примечание: ТГ-триглицериды, ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП- липопротеины низкой плотности, ОХС- общий холестерин, ДАД-диастолическое артериальное давление, САД-систолическое артериальное давление, ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии

Таким образом, у пациентов с МЗО и МНЗО были выявлены общие значимые корреляционные связи (Таблица 38).

Таблица 38 – Общие статистически значимые коэффициенты корреляции между показателями углеводного, липидного обмена и антропометрическими данными у пациентов с метаболически здоровым ожирением и метаболически нездоровым ожирением

Показатели			МЗО		МНЗО	
			Коэффициент Спирмена	p	Коэффициент Спирмена	p
ХС ЛПВП	&	ОХС	0,48	0,001	0,34	0,01
ИМТ	&	ОТ	0,48	0,001	0,56	<0,0001
ХС ЛПНП	&	ОХС	0,92	<0,0001	0,9	0,0005
САД	&	ДАД	0,71	<0,0001	0,75	<0,0001

Примечание: ХС ЛПВП - липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП - липопротеины низкой плотности, ОХС - общий холестерин, ДАД-диастолическое артериальное давление, САД-систолическое артериальное давление, ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии, МЗО-метаболически здоровое ожирение, МНЗО-метаболически нездоровое ожирение

При анализе статистически значимых коэффициентов корреляций по всем изучаемым показателям в совокупности (адипокины, миокины, ростовые факторы в сыворотке крови, антропометрические данные, показатели липидного и углеводного обменов) выявлены общие корреляционные связи (Таблица 39).

Таблица 39 – Общие статистически значимые коэффициенты корреляции между исследуемыми показателями у пациентов с метаболически здоровым ожирением и метаболически нездоровым ожирением

Показатели			МЗО		МНЗО	
			Коэффициент Спирмена	р	Коэффициент Спирмена	р
Аспросин	&	Остеокрин	-0,43	0,02	-0,38	0,04
Резистин	&	Остеокрин	0,39	0,01	0,48	0,001
Инсулин	&	Лептин	0,59	<0,0001	0,37	0,005
ИМТ	&	ОТ	0,48	0,001	0,56	<0,0001
ХС ЛПВП	&	ОХС	0,48	0,001	0,34	0,01
ХС ЛПНП	&	ОХС	0,92	<0,0001	0,9	0,0005
САД	&	ДАД	0,71	0,0004	0,75	<0,0001

Примечание: ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП- липопротеины низкой плотности, ОХС- общий холестерин, ДАД-диастолическое артериальное давление, САД-систолическое артериальное давление, ИМТ-индекс массы тела, ОТ-окружность талии, МЗО-метаболически здоровое ожирение, МНЗО-метаболически нездоровое ожирение

Помимо общих значимых коэффициентов корреляций были выявлены статистически значимые корреляционные связи, характерные для конкретного фенотипа ожирения (Таблицы 40,41). При МЗО – между концентрацией адипонектина и содержанием миостатина, уровнем адипонектина и остеокина, между ХС ЛПВП ДАД, а также между ХС ЛПНП и ДАД.

Таблица 40 – Статистически значимые корреляции, характерные только для пациентов с метаболически здоровым осложнением

Показатели			Коэффициент Спирмена	р
Адипонектин	&	Миостатин	0,34	0,035
Адипонектин	&	Остеокрин	0,43	0,04
ХС ЛПВП	&	ДАД	0,45	0,004
ХС ЛПНП	&	ДАД	0,31	0,05

Примечание: ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП- липопротеины низкой плотности, ДАД-диастолическое артериальное давление, САД-систолическое артериальное давление

Таблица 41 – Значимые корреляции, характерные только для пациентов с метаболически нездоровым ожирением

Показатели			Коэффициент Спирмена	p
ТГ	&	ХС ЛПНП	-0,31	0,02
Адипонектин	&	ХС ЛПВП	0,6	0,0001
Миостатин	&	Остеокрин	0,33	0,03

Примечание: ХС ЛПВП- липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП- липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды

При анализе полученных значимых коэффициентов корреляций между пациентами с разными фенотипами ожирения и здоровыми людьми получены 2 общих прямых (Таблица 42).

Таблица 42 – Общие статистически значимый коэффициент корреляции между исследуемыми показателями у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и у здоровых лиц

Показатели			Здоровые люди		МЗО		МНЗО	
			КС	p	КС	p	КС	p
инсулин	&	лептин	0,429	0,0001	0,599	0,001	0,371	0,005

Примечание: КС – коэффициент Спирмена, МЗО-метаболически здоровое ожирение, МНЗО-метаболически нездоровое ожирение

Для подгрупп 2а и 2б был выполнен массовый корреляционный анализ, с помощью которого выявлено наличие характерных для каждого фенотипа ожирения положительно ($r \geq 0,3$) связанных кластеров корреляций. Так, для подгруппы пациентов с фенотипом МЗО характерна следующая кластеризация: 1) корреляций уровня глюкозы с обратными индексами разнообразия микробиома кишечника (индекс Бергера-Паркера, Джини Симпсона, обратный индекс Симпсона), 2) корреляций уровней лептина, инсулина, ирисина и значением НОМА с концентрацией VEGF, 3) корреляций концентрации FGF21 и ХС ЛПВП с прямыми индексами разнообразия кишечного микробиома (Chao1, количество OTUs, индекс Шеннона, Симпсона) (Рисунок 6).

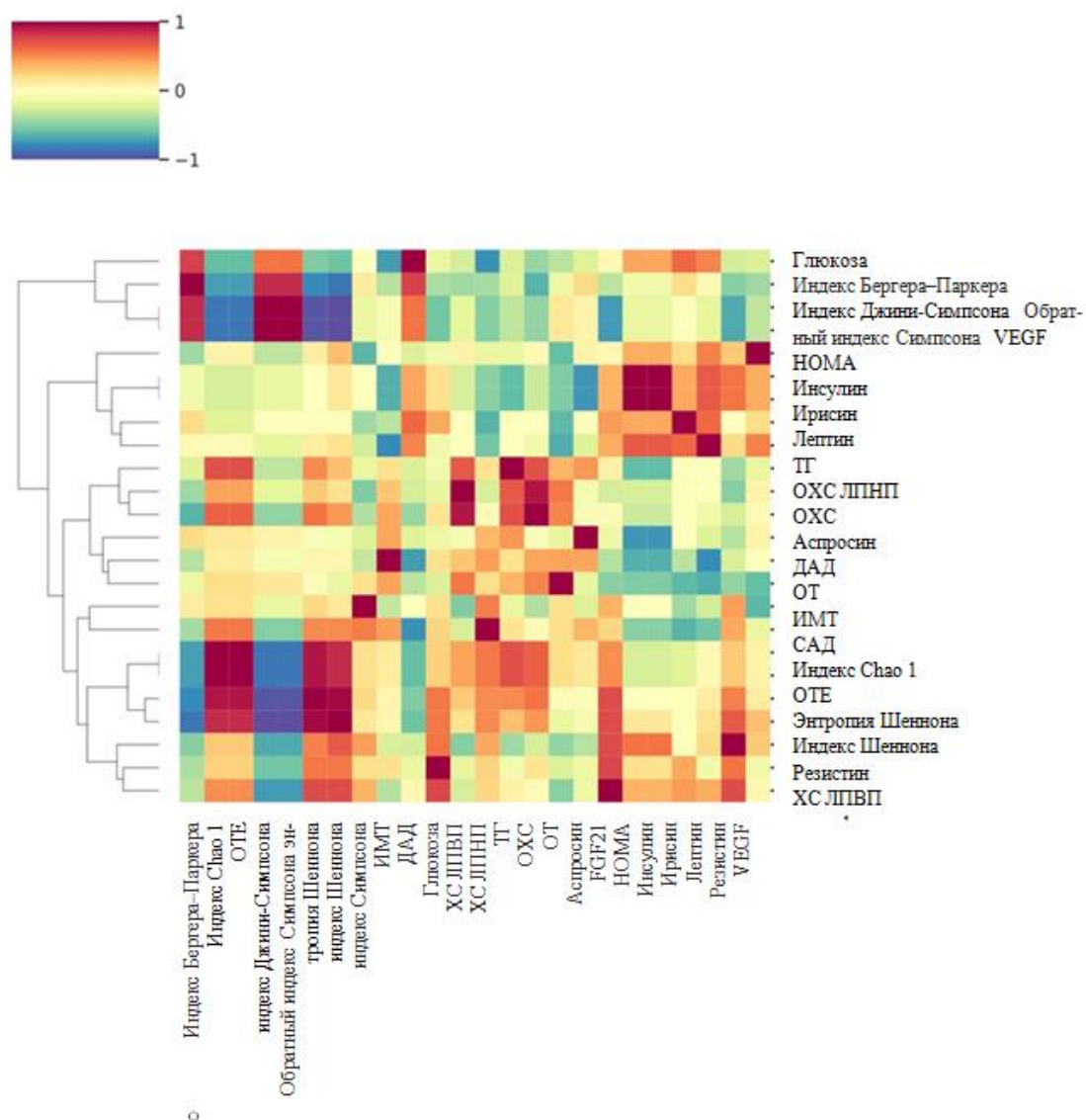


Рисунок 6 – Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с метаболически здоровым ожирением между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидным профилем и показателями разнообразия микробиома кишечника

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

ляций VEGF с показателями углеводного обмена и инсулиносенситивности 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».

Важно отметить, что 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 7). 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.

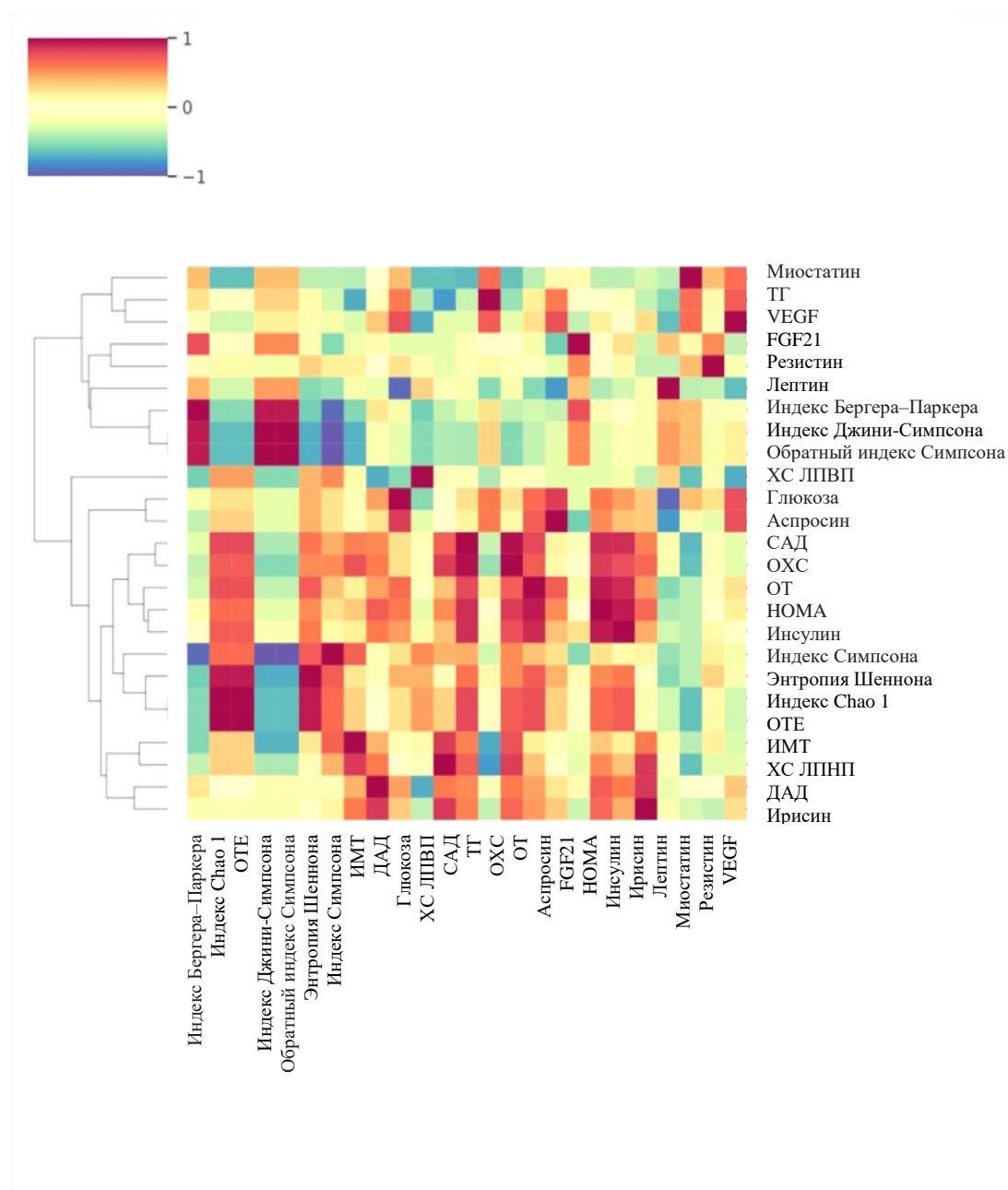


Рисунок 7 – Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с метаболически нездоровым ожирением между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидным профилем и показателями разнообразия микробиома кишечника

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

5.3 Резюме

1. У здоровых лиц между адипокинами и миокинами выявлены статистически значимые корреляционные связи.
2. У пациентов с ожирением выявлены статистически значимо более высокие уровни лептина, аспросина, инсулина и более низкие – адипонектина по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.
3. У пациентов с ожирением обнаружены статистически значимые корреляционные связи между изучаемыми показателями. Корреляция уровня лептина и инсулина в сыворотке крови оказалась общей со здоровыми лицами.
4. У пациентов с фенотипом МЗО уровень адипонектина и лептина в сыворотке крови статистически значимо выше по сравнению с МНЗО, а содержание инсулина – статистически значимо ниже у пациентов с МЗО по сравнению с МНЗО.
5. У пациентов с МЗО и МНЗО выявлены однонаправленные изменения, характеризующиеся статистически значимо более высокими уровнями лептина и аспрасина и более низкими уровнями адипонектина в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. У пациентов с МЗО также были статистически значимо более низкие количественные характеристики FGF21 и VEGF, а у пациентов с МНЗО – более высокий уровень инсулина по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.
6. У пациентов с МЗО и МНЗО обнаружены статистически значимые корреляционные связи между изучаемыми показателями, часть из которых, была общей для данных фенотипов ожирения, а часть – характерна только для МЗО и только для МНЗО.
7. У пациентов с МНЗО наблюдается статистически значимо более высокие уровни глюкозы, НОМА, ТГ, САД, ДАД и более низкие – ХС ЛПВП по сравнению с аналогичными при фенотипе МЗО.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С 1980 года распространенность ожирения удвоилась более чем в 70 странах и продолжает расти [249]. Общеизвестно, что ожирение является хроническим и многофакторным заболеванием, связанным с повышенным риском развития СД 2 типа, АГ, атерогенной дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, ССЗ и др. [92]. Доказано, что ожирение способствует снижению ожидаемой продолжительности жизни, ухудшению качества жизни и инвалидности, главным образом у тех людей, у которых развиваются ССЗ, СД 2 типа, остеоартрит и рак. Однако, по данным последних исследований, существует большая разница в индивидуальном риске развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [36]. Поэтому в настоящее время ожирение признается гетерогенным состоянием, при котором люди с аналогичным индексом массы тела могут иметь различные метаболические и сердечно-сосудистые профили риска. По данным литературы, восприимчивость к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям, связанным с ожирением, может зависеть от многих факторов, среди них генетические, образ жизни, способность подкожной жировой ткани расширяться, особый микробиом кишечника, нарушение эндокринной функция жировой и мышечной тканей и др. Фенотип метаболически здорового ожирения представляет собой модель для изучения механизмов, связывающих ожирение с метаболическими и сердечно-сосудистыми осложнениями. Очевидно, что дальнейшее изучение данного фенотипа, его патогенеза и детерминант позволит выявить механизмы, защищающие от метаболических и сердечно-сосудистых осложнений несмотря на наличие ожирения, а также выделить модифицируемые факторы риска для профилактики перехода от МЗО к МНЗО. Поскольку патогенетические механизмы развития различных фенотипов ожирения на сегодняшний день до конца не изучены, требуется дальнейшее проведение исследований.

С целью уточнения патогенеза различных фенотипов ожирения с учетом анамнестических данных, факторов образа жизни, микробиома кишечника, а

также метаболической активности жировой и мышечной тканей нами было проведено исследование с участием 265 человек, из них здоровые люди (группа 1) составили 48% (n=129), пациенты с ожирением (группа 2) 52% (n=136). В обеих группах количество обследуемых женщин преобладало над количеством мужчин (88,3% женщин в группе контроля, 79,4% в группе пациентов с ожирением). Обследуемые контрольной группы были моложе по сравнению с пациентами группы ожирения (средний возраст здоровых людей – $39,6 \pm 4,2$ лет, $49,8 \pm 3,9$ лет у пациентов с ожирением), имели нормальный (согласно критериям ВОЗ) диапазон ИМТ и ОТ (среднее значения ИМТ – $19,8 \pm 2,1$ кг/м², ОТ – $73 \pm 5,8$ см), в отличие от пациентов 2 группы, антропометрические параметры которых соответствовали абдоминальному ожирению (среднее значения ИМТ – $33,8 \pm 3,36$ кг/м², ОТ – $99,7 \pm 7,3$ см). Пациенты контрольной группы не имели нарушений со стороны углеводного, липидного обмена и ССЗ. При этом у пациентов с ожирением статистически значимо выше были значения САД, ДАД, ГПН, ТГ и инсулина по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц. Чувствительность к инсулину в группе с ожирением была статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми лицами. Согласно дизайну исследования далее пациенты с ожирением были разделены на 2 подгруппы: МЗО и МНЗО. Так, среди пациентов с ожирением распространенность МЗО составила 42%, а МНЗО – 58%, что сопоставимо с данными других исследований, в которых распространенность фенотипа МЗО варьировалась от 6 до 60% в зависимости от используемых критериев [36]. Основной проблемой при оценке распространенности данного фенотипа является отсутствие консенсуса в отношении его определения. Очевидно, что доля пациентов с ожирением, у которых диагностировано МЗО, значительно варьируется в зависимости от критериев, используемых для определения МЗО. В нашей работе мы использовали критерии NCEP-АТР III. При проведении сравнительного анализа между пациентами с разными фенотипами ожирения значимые отличия были выявлены по ряду показателей. А именно, значения САД, ДАД, ТГ, ГПН, инсулина и НОМА были выше ($p < 0,05$), а ХС ЛПВП ниже ($p < 0,05$) в подгруппе МНЗО по сравнению с

МЗО. Обращает особое внимание наличие у пациентов 2б подгруппы гипергликемии, значение которой соответствует уже сахарному диабету, а не более раннему нарушению углеводного обмена – предиабету, в то время как в подгруппе 2а наблюдается нормогликемия, несмотря на наличие инсулиновой резистентности в обеих подгруппах. Также примечательно в подгруппе 2б более чем двукратное повышение уровня триглицеридов в крови, что свидетельствует о нарушении их депонирования, вследствие развития инсулинорезистентности жировой ткани, что приводит к «липотоксичности» – внеклеточному накоплению триглицеридов. Есть данные, что особенности анамнеза, факторы образа жизни, пищевые привычки и социо-экономические факторы могут определять фенотипы ожирения. Поэтому, с целью выявления особенностей вышеперечисленных факторов, у пациентов с разными фенотипами ожирения (МЗО и МНЗО) нами было проведено анкетирование. Эпидемиологические исследования, изучающие роль отдельных продуктов питания, дали противоречивые результаты относительно их влияния на общее метаболическое здоровье [162, 297]. Диетические детерминанты, лежащие в основе метаболического здоровья, не до конца поняты. Результаты большинства исследований не обнаружили разницы в общем потреблении энергии или распределения макронутриентов между пациентами с МЗО и МНЗО [61, 157, 302]. С другой стороны, есть исследования, продемонстрировавшие, что потребление конкретных видов пищевых продуктов отличается между группами МЗО и МНЗО. Так, по данным некоторых авторов метаболически здоровый фенотип был связан с более низким потреблением сахара и сладких напитков, насыщенных жиров и более высоким потреблением фруктов, цельного зерна и растительного белка [51, 98]. В другом исследовании потребление красного мяса и молочных продуктов было ниже среди пациентов с МЗО [321]. В проведенном исследовании у пациентов с МЗО в рационе питания статистически значимо чаще присутствовали овощи ($p=0,001$) и фрукты ($p=0,03$), реже – сахар и сладкие напитки ($p=0,0001$), что согласуется с данными других исследований [194, 364]. Известно, что овощи и фрукты содержат большое количество клетчатки. Способность пищевых волокон снижать массу тела

или препятствовать увеличению веса может быть обусловлена несколькими факторами. Во-первых, растворимое волокно при ферментации в толстом кишечнике способствует выработке глюкагоноподобного пептида 1 типа и пептида YY (PYY). Эти два гормона кишечника стимулируют появление чувства насыщения. Во-вторых, пищевые волокна могут значительно уменьшить общее потребление энергии [322]. Так, женщины, потреблявшие повышенное количество клетчатки, как правило, также имели пониженное потребление пищевых жиров. В одном из исследований было обнаружено, что увеличение потребления пищевых волокон приводило к снижению жиров в рационе [284]. Это может быть связано с тем, что усвояемость жира снижалась по мере увеличения количества пищевых волокон. Учитывая потенциальную роль гиперинсулинемии в трансформации МЗО в МНЗО, стиль питания, связанный с более низкой постпрандиальной стимуляцией инсулина, потенциально может влиять на метаболический фенотип ожирения или на его конверсию. Есть данные, что по мере увеличения поступления пищевых волокон потребление простых углеводов, характеризующихся высоким гликемическим индексом, имеет тенденцию к снижению. Данный факт приобретает особенно важное значение с учетом выявленной положительной корреляции между употреблением продуктов с высоким гликемическим индексом и риском развития СД 2 типа [156]. В настоящее время предложено несколько механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между употреблением продуктов с высоким гликемическим индексом и развитием метаболических нарушений, в частности СД 2 типа. Во-первых, хроническая гипергликемия, стимулированная углеводами с высоким гликемическим индексом, приводит к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, тем самым уменьшая высвобождение инсулина. Во-вторых, из-за избытка энергии, вследствие высокой гликемической нагрузки, скелетные мышцы, печень и жировая клетчатка, становятся устойчивыми к инсулину [156]. Также доказано, что пищевые волокна, содержащиеся во фруктах и овощах, могут влиять на липидный транспорт и улучшать липидный профиль с помощью нескольких механизмов. Во-первых, путем препятствия всасывания холестерина и желчных кислот в

кишечнике [333]. Было показано, что растворимые волокна увеличивают скорость выведения желчи, тем самым снижая уровень ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови [156, 262]. Во-вторых, было показано, что выработка короткоцепочечных жирных кислот, в частности пропионата, в результате ферментации неперевариваемых волокон микроорганизмами, колонизирующими кишечник, ингибирует синтез холестерина [13]. В-третьих, пищевые волокна способны регулировать потребление энергии, тем самым способствуя снижению массы тела. В-четвертых, было показано, что пищевые волокна снижают уровень провоспалительных цитокинов, которые могут влиять на стабильность атеросклеротических бляшек [95]. В-пятых, было показано, что увеличение потребления растворимых волокон снижает циркулирующие уровни С-реактивного белка, маркера воспаления и предиктора ИБС и других заболеваний [104]. К тому же антиоксиданты, содержащиеся во фруктах и овощах, также обладают противовоспалительными свойствами [296]. Помимо особенностей питания во взрослом возрасте, в литературе есть данные, что грудное вскармливание также может влиять на фенотип ожирения и рассматривается как защитный фактор, препятствующий формированию метаболических нарушений [137, 264]. В настоящее время возрос интерес исследователей к долгосрочным преимуществам грудного вскармливания для здоровья и развития метаболических нарушений в будущем. Большинство исследований, свидетельствуют о том, что грудное вскармливание в детском возрасте может предотвращать развитие ожирения, метаболических нарушений и ССЗ в более позднем возрасте [8, 112, 253]. Большинство исследований показывают, что одной из важнейших профилактических мер в младенческом возрасте является грудное вскармливание, которое оказывает положительное влияние на ССЗ и метаболический профиль, как у ребенка в будущем, так и у женщины [248]. Метаанализ сравнительных когортных исследований показал, что грудное вскармливание заметно снижает риск того, что ребенок будет подвержен различными заболеваниями в дальнейшей жизни, в том числе, ожирению и другим метаболическим нарушениям [8, 112, 253]. Младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, набирают примерно

на 500-700 г меньше в первый год, чем те, которые получают смесь. Это, по-видимому, причинно связано с их более низким риском развития ожирения в более зрелом возрасте [133, 347]. По результатам нашего исследования, пациенты с МЗО статистически значимо чаще находились на грудном вскармливании, по сравнению с метаболически нездоровым фенотипом. Что также было описано и в большинстве других исследованиях [204, 266]. Возможно, протективный эффект грудного молока опосредуется путем влияния на формирование микробиома кишечника. В какой степени ранняя колонизация влияет на состав микробиома в более позднем возрасте, необходимо еще дополнительно исследовать. Однако все больше данных свидетельствует о том, что первоначальная колонизация действительно влияет на созревание кишечника, иммунитет, развитие нервной системы и обмен веществ. В нескольких исследованиях было показано, что микробиом кишечника у детей, получающих смесь, отличается от микробиома на фоне грудного вскармливания и индуцирует другой метаболический профиль, связанный с повышенным риском детского ожирения [130]. И эта разница в метаболических профилях может частично объясняться различиями в микробиоме кишечника, но также, может быть обусловлена более высокой концентрацией белка в детской смеси по сравнению с человеческим молоком. В одном из исследований было показано, что более высокая концентрация инсулина в плазме крови наблюдалась у младенцев, которых кормили смесью, по сравнению с грудным молоком, и вероятно, эта более высокая концентрация может стимулировать адипогенез [34]. Кроме того, грудное молоко содержит биологически активные вещества, которые способны модулировать эпидермальный фактор роста и фактор некроза опухоли, оба из которых, как известно, ингибируют дифференцировку адипоцитов *in vitro* [302]. Еще одним доказанным фактором, влияющим на соматическое здоровье человека, является курение сигарет. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с сочетанием ожирения и положительным статусом курения демонстрируют большие риски смерти, связанные с ССЗ и метаболическими заболеваниями в сравнении с некурящими пациентами с ожирением [58, 123]. Результаты многочис-

ленных исследований показали, что курение сигарет оказывает сложное влияние на массу тела, функцию жировой ткани и, соответственно, на метаболический статус человека [10, 345]. Проведенные исследования показали, что курение снижает чувствительность к инсулину, вызывает инсулинорезистентность и усиливает сердечно-сосудистые факторы риска, такие как повышение уровня ТГ, снижение ХС ЛПВП и гипергликемию [161]. Курение сигарет может напрямую снизить чувствительность к инсулину за счет увеличения секреции контринсулярных гормонов (катехоламинов, кортизола, гормона роста) и увеличения липолиза, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот [226]. Было предложено несколько механизмов, с помощью которых курение сигарет способствует дислипидемии, включая снижение активности липопротеинлипазы, повышение активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, повышение активности глюкозо-6-фосфатаздегидрогеназы и увеличение центрального ожирения [161, 263]. Несмотря на то, что курение сигарет является доказанным и важным модифицируемым фактором риска ССЗ, такая взаимосвязь менее четко определена для метаболических заболеваний [314]. Сигаретный дым содержит более 4000 различных компонентов, что затрудняет понимание потенциальных механизмов заболеваний, связанных с табаком [252, 343]. Среди этих компонентов никотин был идентифицирован как один из наиболее важных компонентов, участвующих в метаболических нарушениях и воспалении. В одном из исследований была выявлена экспрессия никотиновых рецепторов nAChR в адипоцитах [215]. Наличие этих рецепторов в жировой ткани может указывать на потенциальную связь между никотином и жировой тканью. Есть данные, что курение оказывает прямое действие на дифференцировку адипоцитов. С другой стороны, никотин может способствовать высвобождению свободных жирных кислот путем блокирования активации фермента фосфодиэстеразы, что в дальнейшем способствует липолизу и, как следствие, повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот [345]. В свою очередь, увеличение уровня последних, может стимулировать макрофаги к выработке большего количества TNF- α , что дополнительно побуждает адипоциты

секретировать различные виды снижающих инсулиновую чувствительность адипокинов, таких как IL-6 и лептин. Также никотин способен как напрямую влиять на активность гормон-чувствительной липазы (HSL), фермента, участвующего в гидролизе триглицеридов в адипоцитах, так и действовать через стимуляцию β -адренергических рецепторов катехоламинами, сопровождающуюся повышением уровня цАМФ, что в конечном счете, приводит к активации HSL [176]. Исходя из этого, можно предположить, что курение оказывает влияние на активацию HSL через β -адренорецепторы, вызывая повышение СЖК, которые трансформируясь в триглицериды после попадания в кровоток вызывают дислипидемию. Помимо этого, у курильщиков часто выявлялась гипoadипонектинемия, что является независимым фактором риска развития диабета и ССЗ [82]. В исследовании Parisi было продемонстрировано повышение уровня адипонектина у курильщиков через 9 недель после прекращения курения [91, 189], что предполагает наличие обратной связи между курением и уровнем адипонектина. Таким образом, по мере углубления знаний о никотиновой дисфункции в жировой ткани стало ясно, что существует ось «никотин-жировая ткань-ССЗ» [33]. В проведенном исследовании пациенты с метаболически здоровым фенотипом ожирения курили сигареты статистически значимо реже по сравнению с пациентами из группы МНЗО, что согласуется с данными других авторов [161]. При этом есть исследования, не обнаружившие отличий в статусе курения между пациентами с разными фенотипами ожирения [170, 248]. Еще одной возможной детерминантой метаболического здоровья, описываемой в литературе, является сон. Большинство исследователей предполагают, что недостаточная продолжительность и плохое качество сна могут оказывать неблагоприятное влияние на метаболические показатели [20, 275]. Однако в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых отличий между фенотипами ожирения по продолжительности сна, что согласуется с другими исследованиями [150, 223]. Стоит отметить, что результаты большинства исследований, имеющихся на сегодняшний день, которые оценивали продолжительность и качество сна у людей с МЗО и МНЗО, не являются достаточными для достоверной оцен-

ки потенциальных различий между фенотипами МЗО и МНЗО, поскольку данные были получены из опросников, а не из прямых оценок продолжительности и качества сна. Но в целом, продолжительность сна существенно не различалась у лиц с МЗО и МНЗО [150, 223]. В отличие от большинства предыдущих работ, мы не обнаружили статистически значимой разницы и между уровнем физической нагрузки, употреблением алкоголя и молочных продуктов при разных метаболических фенотипах ожирения [61, 157, 302]. Благоприятные эффекты умеренного употребления алкоголя на ХС ЛПВП хорошо известны, и могут компенсировать его отрицательные эффекты, такие как повышение уровня ТГ в сыворотке крови, резистентность к инсулину и абдоминальное ожирение, что может частично объяснять отсутствие взаимосвязи между алкоголем и фенотипом МЗО [248]. Статистически значимые отличия некоторых анамнестических данных и факторов образа жизни у пациентов с разными фенотипами ожирения представлены на Рисунке 8.

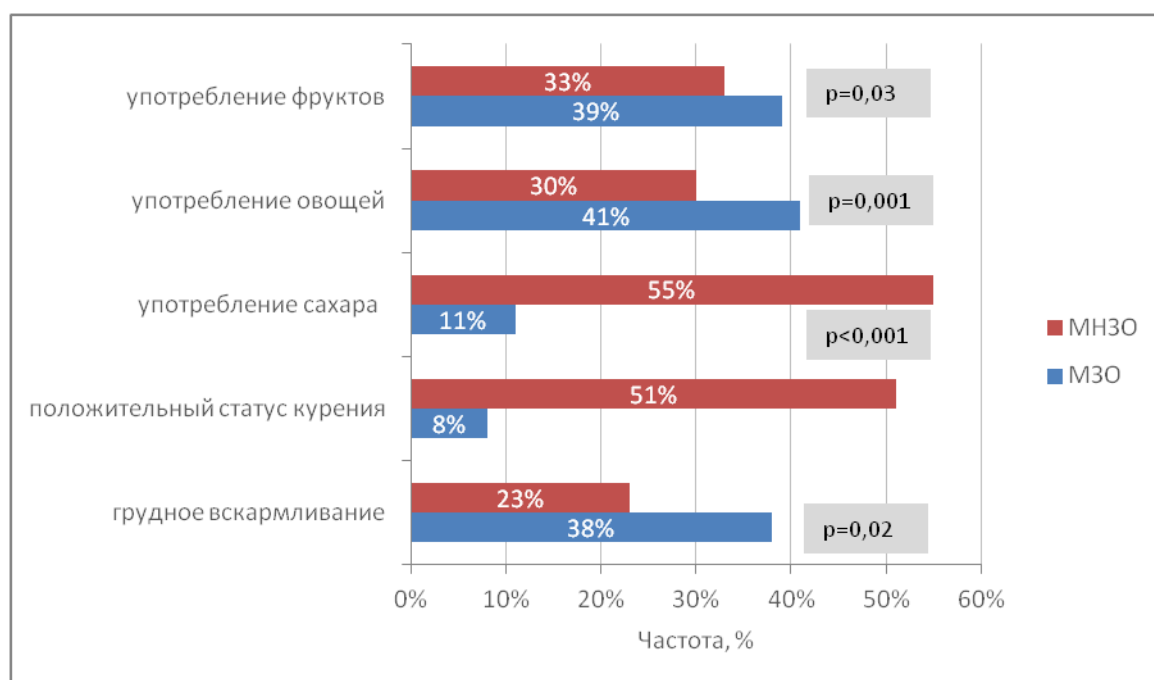


Рисунок 8 – Статистически значимые отличия анамнестических данных, пищевого рациона и образа жизни у пациентов с метаболически здоровым ожирением и метаболически нездоровым ожирением

Микробиом кишечника недавно был признан новым фактором, влияющим на развитие метаболических заболеваний, и в настоящее время считается «эндокринным органом», обладающим метаболическими, иммунологическими и эндокринными свойствами, влияющими на здоровье человека [115]. Центральная роль микробиома кишечника в прогрессировании и, в равной степени, предотвращении метаболической дисфункции становится все более очевидной. Симбиотические отношения между микробиомом кишечника и макроорганизмом обеспечивают здоровый метаболический профиль в организме последнего. Однако изменения таксономического состава кишечного микробиома могут приводить к нарушению симбиотических взаимоотношений между бактериями и макроорганизмом, способствуя развитию хронического вялотекущего воспалительного процесса, что в конечном итоге, может привести к ухудшению метаболического здоровья человека [251]. Учитывая влияние микробиома кишечника на возникновение и прогрессирование не только ожирения, но и его метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, получение новых данных об особенностях состава микробиома кишечника при различных фенотипах ожирения будет способствовать разработке адъювантных методов лечения, которые могут использоваться для лечения ожирения и модулировать его метаболический профиль. Взаимосвязь микробного сообщества кишечника с обменом веществ и, в частности, с метаболической функцией жировой ткани подтверждена результатами экспериментов *in vivo* при фекальной трансплантации, проведенных на мышах. Во-первых, эти исследования показали, что, несмотря на потребление большего количества пищи, мыши-гнотобионты (безмикробные), выращенные в стерильных условиях, имели значительно меньшее количество жировой ткани, чем мыши, выращенные в обычных условиях [29, 311]. Во-вторых, трансплантация микробиома от мышей, выращенных в обычных условиях к мышам-гнотобионтам, получающих одинаковый по составу и калорийности пищевой рацион, привела к значительному увеличению массы тела у последних. И этот эффект был связан с более высоким содержанием фило типа Firmicutes как у доноров с ожирением, так и у реципиентов [69]. По данным со-

временной литературы в исследованиях, как на животных моделях, так и у людей ожирение связано с составом микробиома кишечника, отличным от такового у людей с нормальной массой тела. Однако, имеющиеся на сегодняшний день данные по этому вопросу противоречивы [15]. Так, ряд авторов отмечает уменьшение суммарной доли филотипа *Bacteroidetes* и увеличение *Firmicutes* при характеристике микробиома ассоциированного с ожирением [15, 188]. В некоторых исследованиях уже оценивался состав микробиома кишечника у здоровых лиц и у пациентов с ожирением, при этом только в единичных случаях – композиционный состав микробиома кишечника при различных фенотипах ожирения, в связи с этим характеристика микробиома кишечника при разных фенотипах ожирения все еще недостаточно изучена, а большинство имеющихся результатов противоречивы.

Предлагаемые механизмы, с помощью которых микробиом кишечника может участвовать в развитии ожирения включает: 1. Способность некоторых бактерий, в основном представителей филотипов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, ферментировать растительные полисахариды в моносахариды и КЦЖК, главным образом, в ацетат, пропионат и бутират, обеспечивая тем самым, дополнительный источник энергии для макроорганизма, удовлетворяющий около 10% потребности человека в калориях. По данным литературы именно *Bacteroidetes* и *Firmicutes* обладают наибольшим набором необходимых генов, кодирующих ферменты семейства гликозидаз, непосредственно участвующих в извлечении энергии из растительных полисахаридов [281]. 2. КЦЖК действуют не только как энергетический субстрат для макроорганизма, но и как сигнальные молекулы, влияющие на потребление пищи и метаболизм, являясь лигандами для нескольких рецепторов, связанных с G-белком – GPR41 (взаимодействуют с бутиратом) и GPR43 (взаимодействуют преимущественно с ацетатом), которые экспрессируются в энтероэндокринных клетках кишечного эпителия. Связывание лиганда с рецептором приводит к секреции пептидных гормонов, таких как PYY и ГПП-1, которые выделяясь в системный кровоток, формируют связь между микробиомом кишечника и пищевым поведением макроорганизма [63].

Таким образом, контроль за потреблением пищи и насыщением, микробиом кишечника осуществляет путем регуляции секреции анорексигенных пептидов PYY и GIP-1, вызывающих ингибирование опорожнения желудка, сокращение времени кишечного транзита и увеличение липогенеза в печени с одновременным снижением концентрации орексигенного гормона грелина [195, 224, 281].

3. Также микробиом кишечника может регулировать энергетический обмен макроорганизма путем повышения активности кишечной эндоканнабиноидной системы. Эндоканнабиноидная система состоит в основном из биологически активных липидов и белков, в том числе 2-арахидоноилглицерола, который синтезируется в желудочно-кишечном тракте и является лигандом для каннабиноидных рецепторов (CB1, CB2), активация которых замедляет моторику желудка и снижает хроническое вялотекущее воспаление [251, 305]. Есть данные, что эндоканнабиноидная система участвует в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и барьерной функции кишечника через «ось микробиом кишечника-головной мозг» [72]. У обследованных нами пациентов с ожирением и здоровых лиц в микробиоме кишечника в 100,0% случаев регистрировали пять фило-типов микроорганизмов (Unassigned;Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria). Помимо вышеуказанных также доминировали – Verrucomicrobia, Tenericutes и Cyanobacteria, что согласуется с результатами других авторов [24]. В группе пациентов с ожирением в микробиоме кишечника статистически значимо выше были частоты обнаружения *Lentisphaerae* (Рисунок 9а), *Planctomycetes* (Рисунок 9б) и *Tenericutes* (Рисунок 9в) по сравнению с контрольной группой.

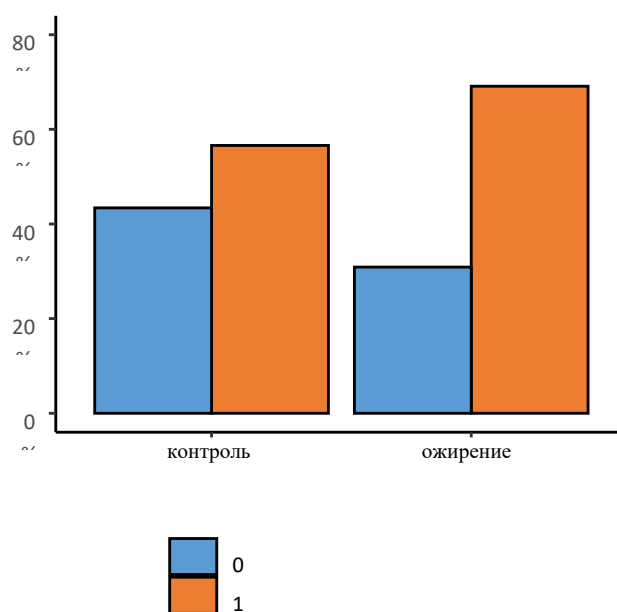


Рисунок 9а – Гистограмма для фило типа *Lentisphaerae* у пациентов контрольной группы и группы ожирения

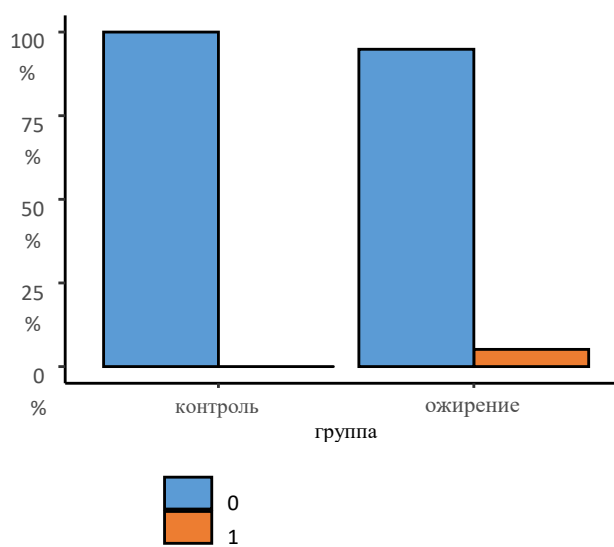


Рисунок 9б – Гистограмма для фило типа *Planctomycetes* у пациентов контрольной группы и группы ожирения

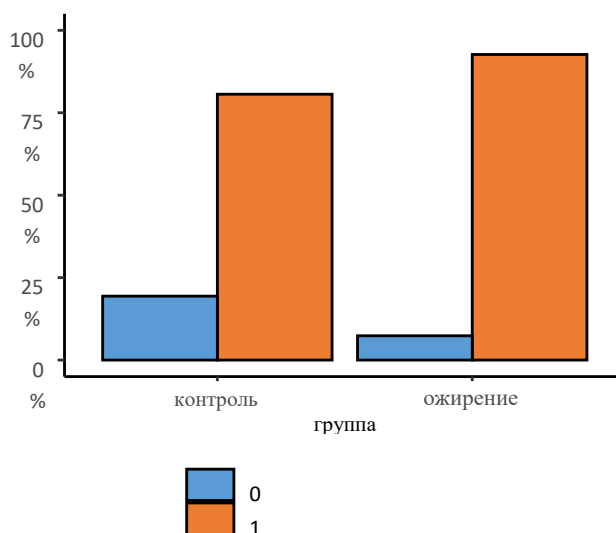


Рисунок 9в – Гистограмма для фило типа Tenericutes у пациентов контрольной группы и группы ожирения

Количественные показатели у пациентов с ожирением были статистически значимо выше для трех фило типов Bacteroidetes (Рисунок 10а), Proteobacteria (Рисунок 10б), Cyanobacteria (Рисунок 10в) и ниже для четырех – Actinobacteria (Рисунок 10г), Firmicutes (Рисунок 10д), ТМ 7 (Saccharibacteria) (Рисунок 10е), Fusobacteria (Рисунок 10ж) по сравнению с аналогичными результатами у здоровых обследуемых.

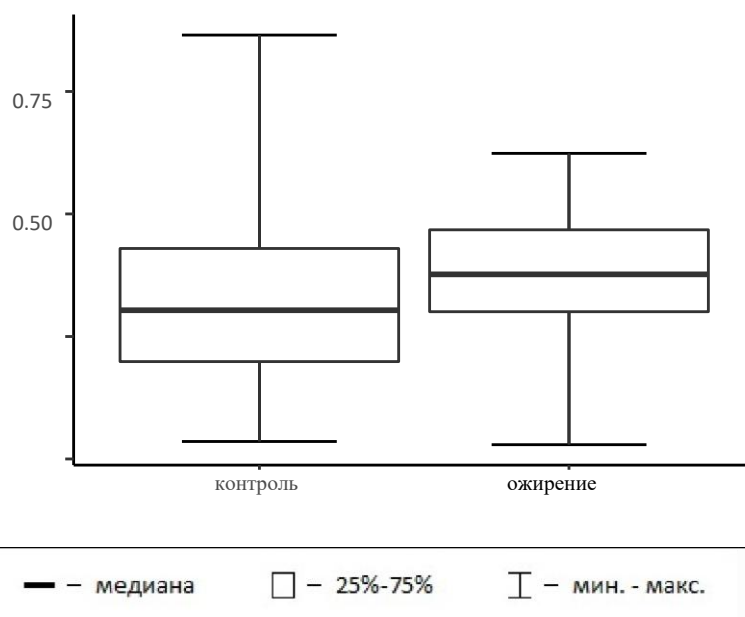


Рисунок 10а – Диаграмма размаха для фило типа Bacteroidetes у пациентов контрольной группы и группы ожирения

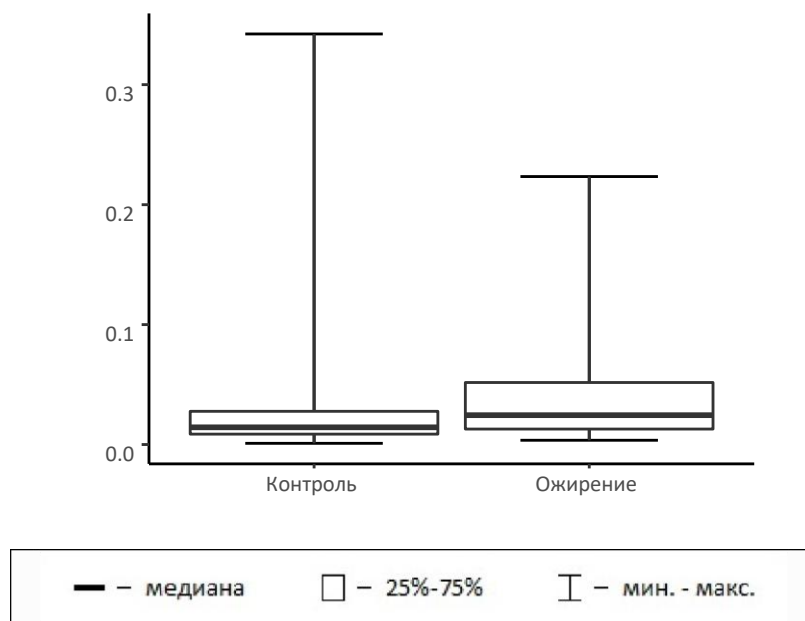


Рисунок 10б – Диаграмма размаха для филоотипа *Proteobacteria* у пациентов контрольной группы и группы ожирения

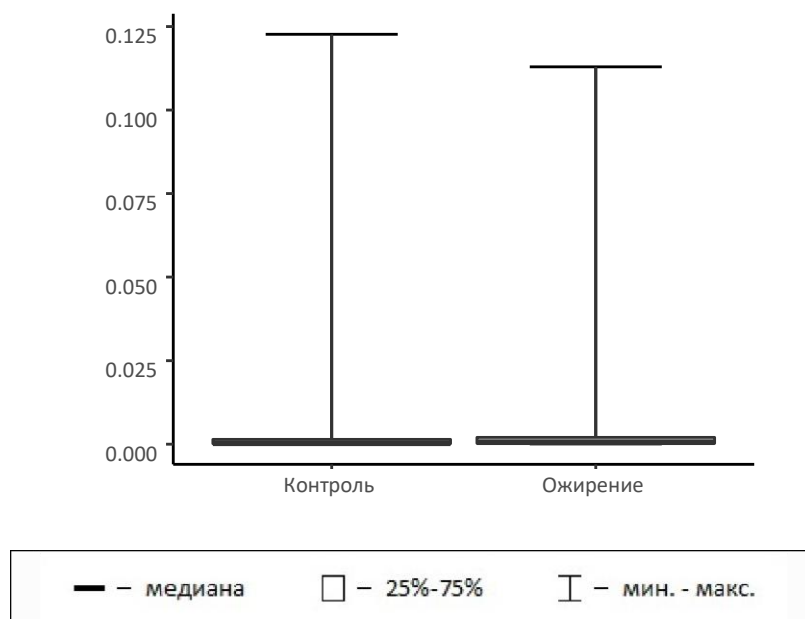


Рисунок 10в – Диаграмма размаха для филоотипа *Cyanobacteria* у пациентов контрольной группы и группы ожирения

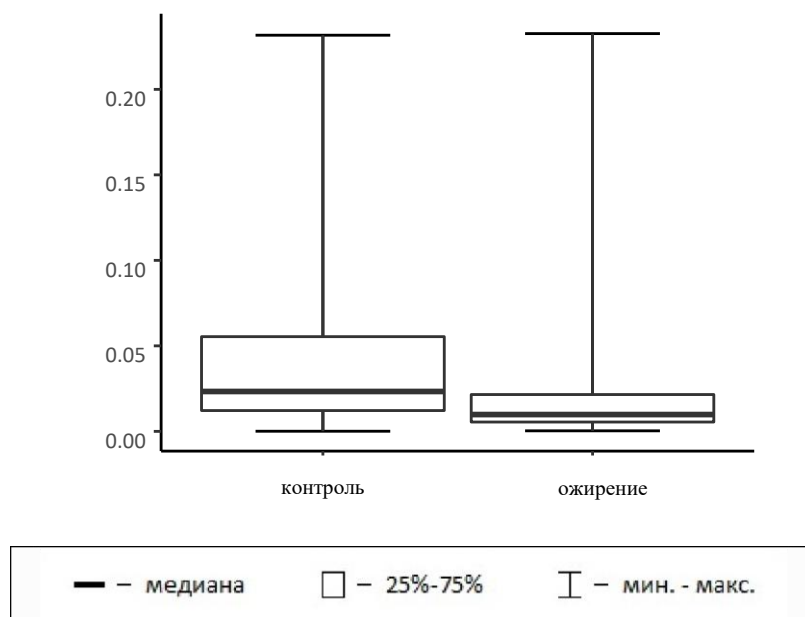


Рисунок 10г – Диаграмма размаха для фило типа Actinobacteria у пациентов контрольной группы и группы ожирения

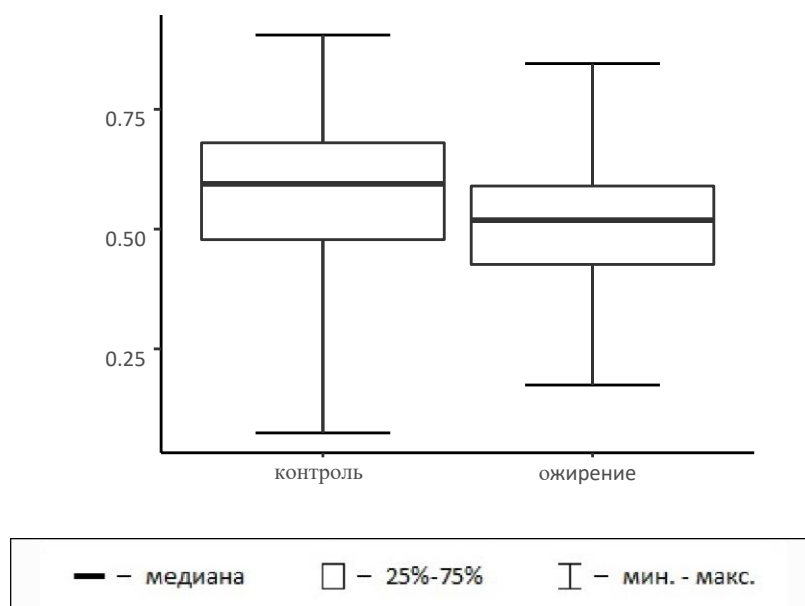


Рисунок 10д – Диаграмма размаха для фило типа Firmicutes у пациентов контрольной группы и группы ожирения

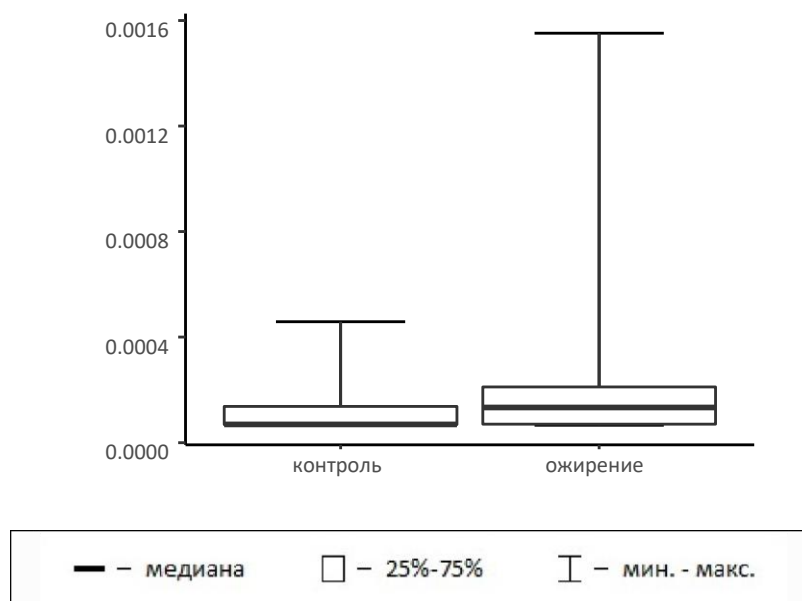


Рисунок 10е – Диаграмма размаха для фило типа TM 7 (*Saccharibacteria*) у пациентов контрольной группы и группы ожирения

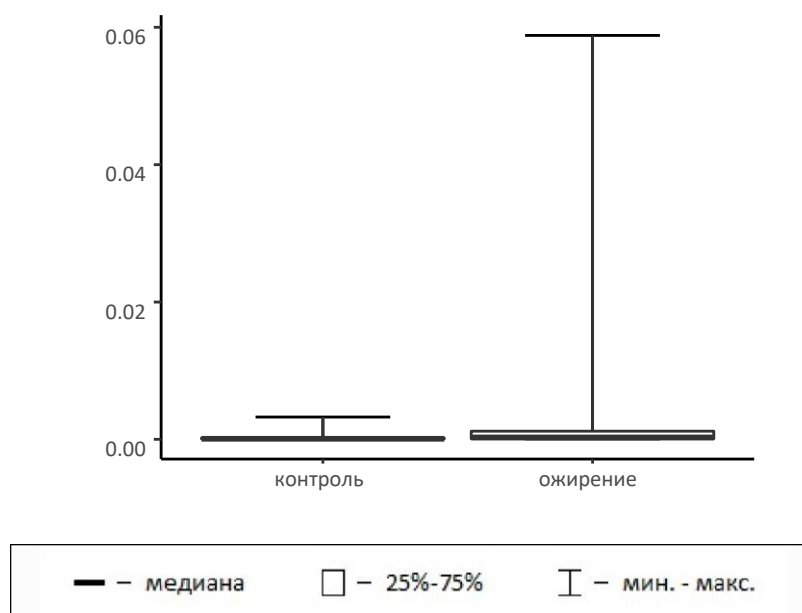


Рисунок 10ж – Диаграмма размаха для фило типа *Fusobacteria* у пациентов контрольной группы и группы ожирения

Выявленные нами различия в композиционном составе микробиома кишечника при ожирении и при нормальной массе тела, ранее уже были описаны в литературе. В одном из исследований, аналогично нашим результатам, сооб-

щил, что у пациентов с ожирением статистически значимо больше содержание *Bacteroidetes* и меньше – *Firmicutes* по сравнению со здоровыми лицами [281]. Однако другие исследователи заявили о противоположных результатах, а именно – о повышенном соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с ожирением, при этом есть исследования, не выявившие статистически значимых отличий в количестве *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у лиц с ожирением и нормальной массой тела [183]. Помимо повышенного содержания фило типа *Bacteroidetes*, в нашем исследовании в микробиоме кишечника пациентов с ожирением также было обнаружено статистически значимо более высокое содержание *Proteobacteria* по сравнению с обследуемыми без ожирения, что согласуется с результатами других авторов [269, 293]. По данным одного исследования, введение энтеробактерий, представителей фило типа *Proteobacteria*, мышам-гнотобионтам, приводило к развитию ожирения и резистентности к инсулину [154, 269]. В настоящее время в современной литературе отсутствует описание возможных механизмов влияния *Proteobacteria* и *Fusobacterium* на развитие ожирения. С другой стороны, по данным большинства авторов, у пациентов с ожирением в микробиоме кишечника количество фило типа *Actinobacteria* больше по сравнению с худыми лицами [55, 323]. Однако в нашем исследовании были выявлены противоположные результаты – в группе пациентов с ожирением содержание *Actinobacteria* было статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Помимо вышеописанных фило типов, микробиом кишечника пациентов с ожирением, вошедших в наше исследование, отличался от микробиома контрольной группы по содержанию еще двух фило типов – *Cyanobacteria*, количество которого было статистически значимо выше, а *TM 7 (Saccharibacteria)* – ниже в группе ожирения, что ранее в литературе описано не было. На сегодняшний день установлено, что уменьшение бактериального разнообразия кишечного микробиома связано с развитием ряда как кишечных, так и внекишечных заболеваний. По данным литературы уменьшение микробного разнообразия коррелирует с ожирением. Так, в исследовании Aguirre M. пациенты с ожирением имели меньшее микробное разнообразие.

разие, чем обследуемые с нормальной массой тела [24]. При оценке альфа-разнообразия микробиома кала (индексы Шеннона, Симпсона, Chao1, количество OTUs) значимые различия между группами контроля и пациентов с ожирением были обнаружены для индекса Chao1, значение которого оказалось ниже у пациентов с ожирением, что согласуется с данными других авторов [207, 337, 356]. Полученные данные указывают на то, что у пациентов с ожирением происходит обеднение микробного сообщества кишечника не только за счет снижения количества таксонов, в том числе и редких видов, но и их удаленности на филогенетическом древе. Кроме того, у пациентов с ожирением наблюдается тенденция к снижению показателей индекса Шеннона и количества OTUs, что указывает также и на нарушение равномерности распределения видов по таксонам и чрезмерное доминирование отдельных видов. В одном из исследований, снижение микробного разнообразия было зафиксировано у 75% пациентов с морбидным ожирением и у 40% с ожирением I и II степени [22]. Кроме того, было показано, что низкое бактериальное богатство связано с более выраженным ожирением и, что пациенты с ожирением и более низким бактериальным богатством, имели большую массу тела за 9-летний период наблюдения [70].

В настоящее время проведено небольшое количество исследований, изучающих состав микробиома кишечника при разных фенотипах ожирения, к тому же, результаты этих исследований противоречивы. В нашем исследовании при сравнении таксономического состава микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения, как по признаку частот обнаружения, так и по количественным показателям, был выявлен ряд статистически значимых отличий. Так, анализ частот обнаружения изучаемых флотипов микроорганизмов выявил статистически значимое отличие только для флотипа *Lentisphaerae*, который реже регистрировали в подгруппе МНЗО по сравнению с подгруппой МЗО. Данный факт был выявлен впервые и ранее не был описан, более того, в имеющейся на сегодняшний день литературе, вообще отсутствует какая-либо информация о роли данного флотипа в патогенезе метаболических нарушений

и ожирении. При анализе количественных показателей значимые отличия выявлены для двух флотипов. Изучаемые показатели для *Bacteroidetes* были повышены, а для *Firmicutes* – снижены в подгруппе МНЗО ($p=0,03$). На сегодняшний день очень немногие исследования описали роль микробиома кишечника в формировании фенотипа МЗО. В одном из них, микробиом кишечника инсулинрезистентных моделей мышей по сравнению с инсулинчувствительными моделями характеризовался уменьшением численности *Firmicutes* в пользу граммотрицательных *Bacteroidetes* при одинаковом уровне *Actinobacteria*, что согласуется с нашими данными [337, 356]. В настоящее время есть исследования, показавшие, что у людей с фенотипом МНЗО в микробиоме кишечника в большом количестве присутствуют граммотрицательные бактерии, что приводит к повышению концентрации липополисахарида, который из толстой кишки транспортируется в кровеносное русло и путем образования комплекса CD 14 с Toll-подобным рецептором-4 макрофагов и клеток эндотелия вызывает продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли). Что в итоге приводит к развитию хронического системного воспаления и, как следствие, снижению чувствительности к инсулину и усилению липогенеза в печени [259, 267]. В настоящее время есть данные, что способ расширения жировой ткани в виде гипертрофии или гиперплазии может быть определяющим фактором, развития гетерогенности ожирения по метаболическому статусу. Предполагается, что расширение жировой ткани путем гиперплазии связано с фенотипом МЗО [44]. Молекулярные механизмы, контролирующие развитие гиперплазии и гипертрофии адипоцитов, до конца не выяснены, но есть данные, что кишечный микробиом, влияя на проницаемость кишечного барьера, может регулировать тот или иной способ расширения жировой ткани [44].

Одним из компонентов метаболического синдрома является инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия. Известно, что в патогенез инсулиновой резистентности вовлечены различные факторы, включая генетическую предрасположенность, старение, ожирение, малоподвижный образ жизни и др. В

последнее время микробиом кишечника считается ключевым фактором, приводящим к развитию инсулинорезистентности [30, 270]. Есть данные, что изменения в составе кишечных микроорганизмов могут изменять энергетический обмен и оказывать различные эффекты на основные метаболические органы, такие как мышцы, печень и жировую ткань [360]. Так, пропионат, полученный в результате ферментации углеводов, регулирует печеночный глюконеогенез, путем экспрессии генов, связанных с глюконеогенезом через G-белок-связанный рецептор (GPCR43), а также увеличивает фосфорилирование фермента фосфоинозитид-3-киназу в гепатоцитах [154]. Также есть данные, что уровень инсулина может напрямую регулироваться микробиомом кишечника путем непосредственного воздействия на β -клетки поджелудочной железы [101]. В исследовании Vrieze трансплантация микробиоты кишечника от здоровых лиц к пациентам с метаболическим синдромом сопровождалась повышением чувствительности к инсулину и снижением его уровня в сыворотке крови у последних [335]. И этот эффект, вероятно, связан с уменьшением хронического вялотекущего воспаления, возникающего в результате транслокации ЛПС и, следовательно, с активацией сигнального каскада инсулина [277]. Специфические микробные компоненты и метаболиты в значительной степени способствуют не только регуляции энергетического обмена и гомеостаза глюкозы, но и липидного транспорта [52, 84]. В одном из исследований было показано, что животные-гнотобионты, находясь на высокохолестериновой диете, имели более низкий уровень общего холестерина плазмы крови, в отличие от мышей, выращенных в обычных условиях [102, 221]. В другом исследовании было показано, что мыши-гнотобионты демонстрируют повышенную экскрецию липидов в фекалиях и сниженное количество свободных жирных кислот в плазме крови и ТГ в печени [261]. Эти наблюдения указывают на влияние микробиома кишечника на метаболизм холестерина в макроорганизме. Нарушение липидного транспорта может быть связано и с отсутствием преобразования холестерина кишечными бактериями в копростанол, который плохо всасывается в кишечнике и демонстрирует обратную связь с уровнем холестерина сыворотки крови [148].

Кишечный микробиом также может регулировать уровень липидов сыворотки крови, принимая участие в метаболизме желчных кислот. Первичные желчные кислоты синтезируются из холестерина и конъюгированы с таурином или глицином в печени. Большинство желчных кислот реабсорбируются и рециркулируются в печень, но бактериально-опосредованная деконъюгация с глицином или таурином снижает реабсорбцию. Деконъюгированные желчные кислоты далее метаболизируются до вторичных желчных кислот посредством дегидрирования, дегидроксилирования и эпимеризации бактериями толстой кишки, что приводит к формированию более гидрофобного пула желчных кислот и облегчает их выведение с калом [283]. Такая биоконверсия также модулирует сигнальные свойства желчных кислот через ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR) и мембранный рецептор 5, связанный с G-белком (TGR5), которые регулируют многочисленные метаболические пути в организме человека. И наоборот, желчные кислоты могут модулировать микробный состав кишечника через активацию генов врожденного иммунитета в тонкой кишке [336]. АГ также является одним из компонентов метаболического синдрома и связана с различными генетическими и экологическими факторами. Помимо общепризнанной роли ожирения, диетических факторов, физической активности и хронического стресса накапливаются данные о роли микробиома в индуцировании и поддержании высокого уровня АД. Среди возможных механизмов влияния микробиома кишечника на развитие гипертензии рассматриваются его эффекты, опосредованные КЦЖК, системным вялотекущим воспалением и рядом вазоактивных метаболитов, таких как серотонин, дофамин и норадреналин [151]. Влияние ацетата, пропионата и бутирата на АГ, по-видимому, зависит от их взаимодействия с G-белком-связанным рецептором GPR41, GPR43 и Olfr78 [330]. Последствия связывания рецептора варьируют в зависимости от лиганда, например, в почечной афферентной артериоле стимуляция Olfr78 вызывает высвобождение ренина и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в то время как стимуляция GPR41 способствует локальной вазодилатации [260]. В одном из исследований было продемонстрировано, что отсутствие кишечной

микробиоты может защитить мышей от индуцированной ангиотензином II артериальной гипертензии [233]. Исследования на мышинных моделях также показали, что нарушение кишечно-симпатических связей может ассоциироваться с повышенной проницаемостью кишечника и системным воспалением, которые, как известно, играют определенную роль в развитии АГ [257, 328]. Интересен факт, что фекальный трансплантат от гипертензивных к нормотензивным мышам способствовал повышению систолического артериального давления мышей-реципиентов, в то время как фекальный трансплантат от нормотензивных к гипертензивным мышам был недостаточен для снижения АГ [207, 349]. При проведении сравнительного анализа по признаку частот обнаружения изучаемых фило типов микроорганизмов у пациентов с МЗО, МНЗО и здоровых лиц были выявлены статистически значимые отличия для *Lentisphaerae* ($p \leq 0,001$) (Рисунок 11а) и *Tenericutes* ($p = 0,002$) (Рисунок 11б) только у пациентов с МЗО, частота обнаружения данных фило типов при фенотипе МЗО была больше по сравнению с контрольной группой.

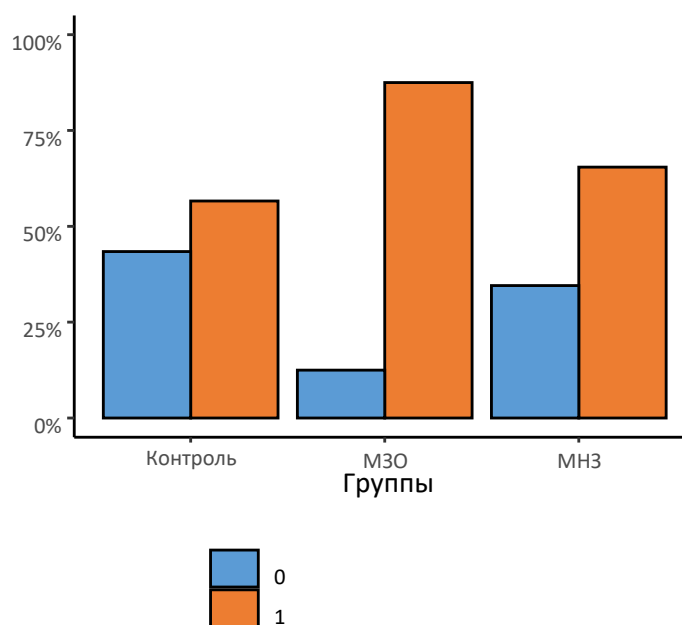


Рисунок 11а – Гистограмма для фило типа *Lentisphaerae* у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

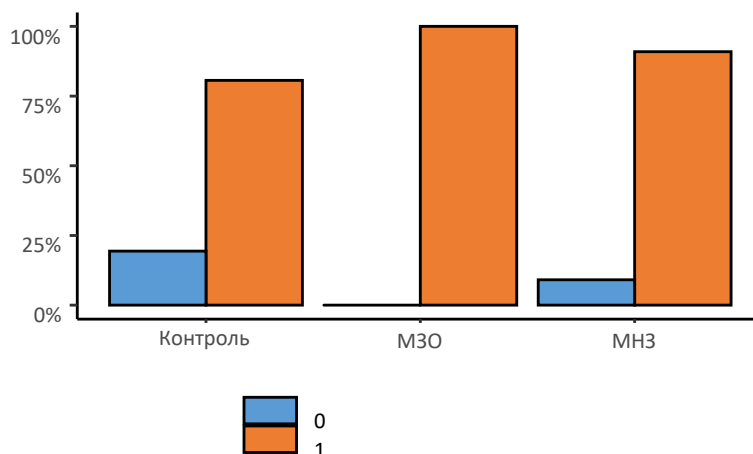


Рисунок 11б – Гистограмма для фило типа Tenericutes у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

При сравнении количественных показателей изучаемых фило типов у пациентов с МЗО и МНЗО были статистически значимо более высокие значения Unassigned;Other (Рисунок 12а) и низкие значения – Actinobacteria (Рисунок 12б) по сравнению с контрольной группой.

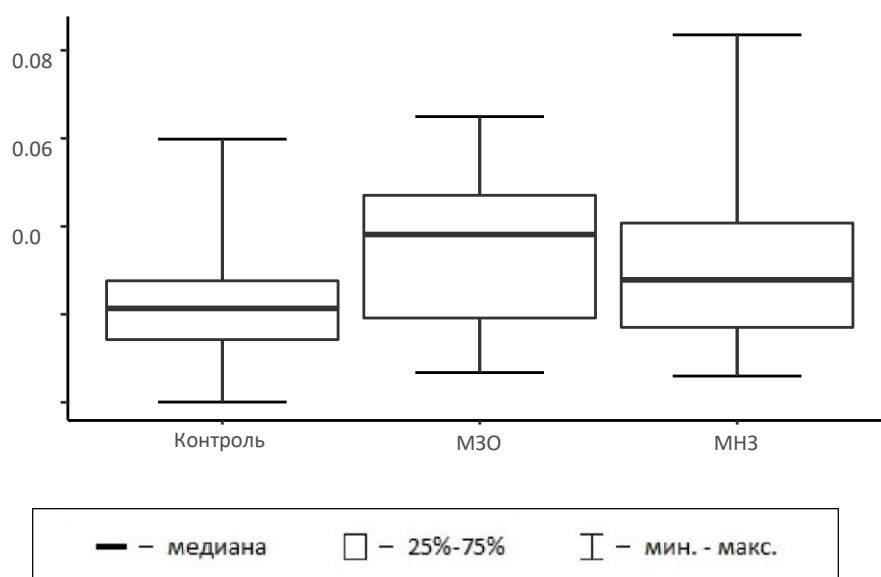


Рисунок 12а — Диаграмма размаха для фило типа Unassigned;Other у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

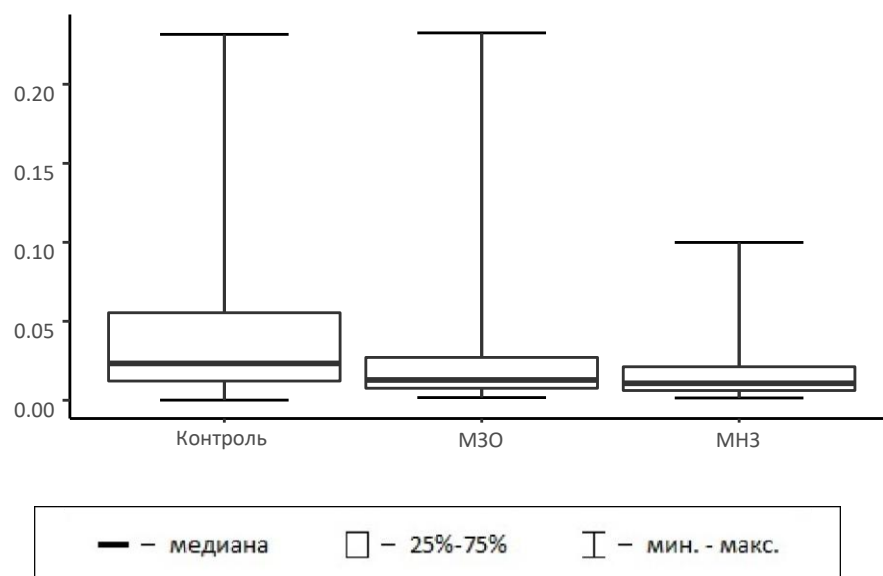


Рисунок 12б – Диаграмма размаха для фило типа *Actinobacteria* у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

Однако у пациентов с МНЗО также были статистически значимо выше изучаемые характеристики для фило типов *Bacteroidetes* (Рисунок 13а), *Proteobacteria* (Рисунок 13б), *Fusobacteria* (Рисунок 13в) и ниже – *Firmicutes* (Рисунок 13г) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

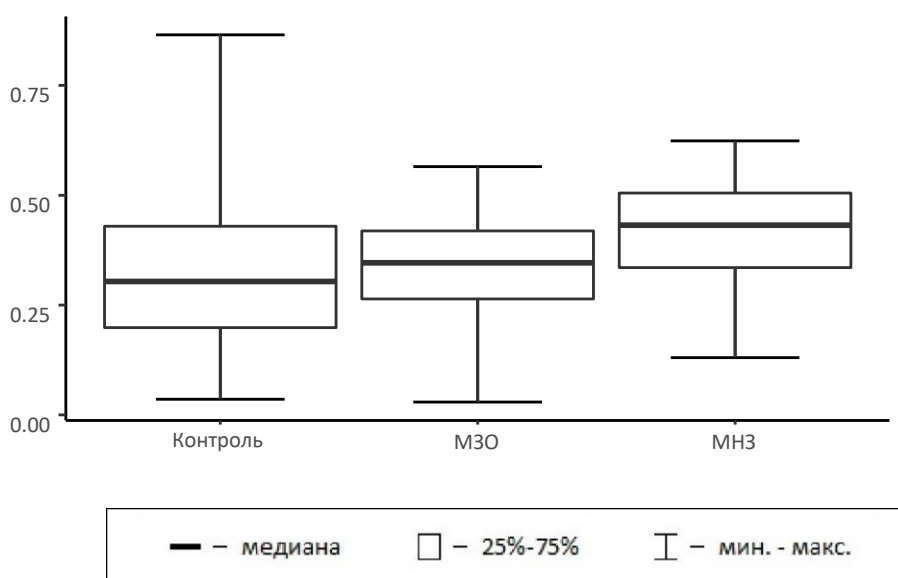


Рисунок 13а – Диаграмма размаха для фило типа *Bacteroidetes* у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

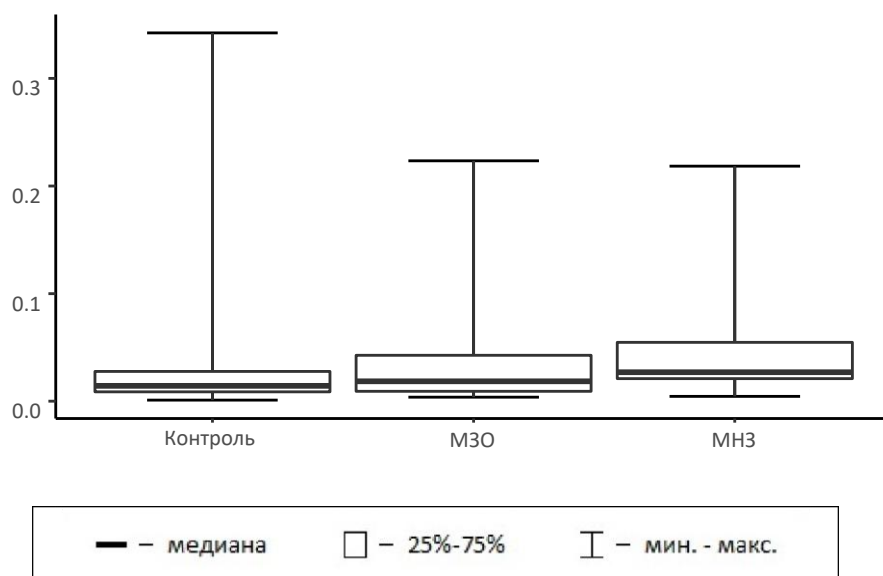


Рисунок 13б – Диаграмма размаха для фило типа *Proteobacteria* у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

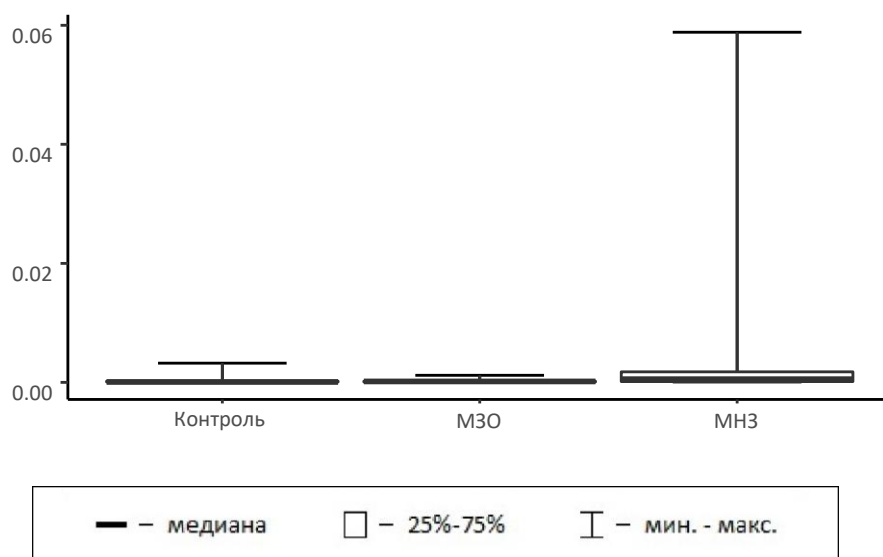


Рисунок 13в — Диаграмма размаха для фило типа *Fusobacteria* у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

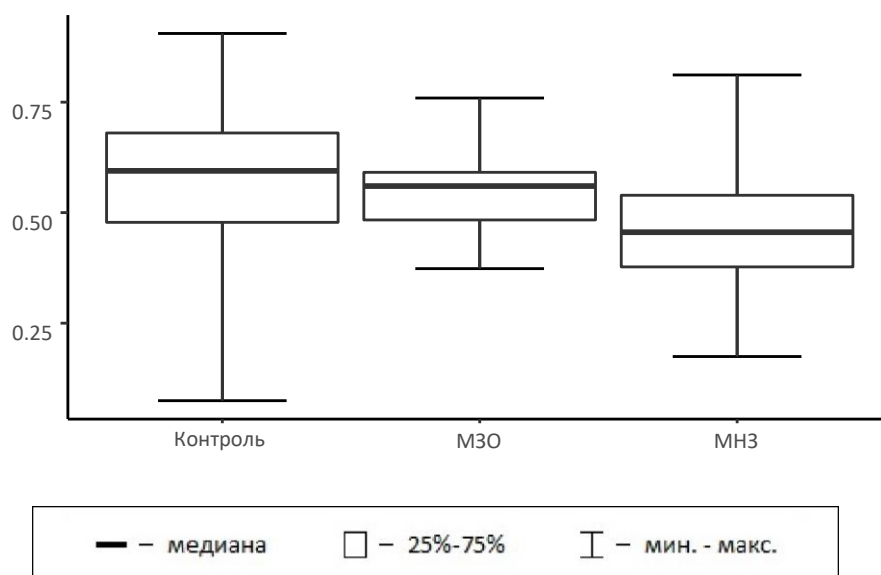


Рисунок 13г — Диаграмма размаха для фило типа Firmicutes у пациентов с метаболически здоровым ожирением, метаболически нездоровым ожирением и контрольной группы

Проведенный попарный сравнительный анализ частот обнаружения различных фило типов выявил статистически значимые отличия по двум из них — Tenericutes и Lentisphaerae в группах 1-2а и по последнему фило типу в подгруппах 2а-2б. Аналогичный анализ количественных показателей выявил наибольшее количество статистически значимых отличий в группах 1-2б по шести фило типам (Unassigned;Other, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria). В группах 1-2а зарегистрировано два значимых отличия для фило типов Unassigned;Other и Actinobacteria, в подгруппах 2а-2б — для фило типов Bacteroidetes и Firmicutes. При анализе отдельных видовых паттернов микроорганизмов у здоровых людей и пациентов с ожирением во всех случаях в микробиоме кишечника были обнаружены *F. prausnitzii*, также доминировали виды *A. muciniphila*, *B. adolescentis* и *P. copri*. Статистически значимые отличия по признаку частот обнаружения выявлены для *L. reuteri* и *L. ruminis*, которые чаще регистрировали у пациентов с ожирением. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [44]. При анализе количественных показателей, статистически значимые отличия были обнаружены

для 4 видов (*B. adolescentis*, *B. longum*, *P. copri*, *F. prausnitzii*). У пациентов с ожирением в микробиоме кишечника были снижены *B. adolescentis* ($p=0,002$) (Рисунок 14а), *B. longum* ($p<0,0001$) (Рисунок 14б), *F. prausnitzii* ($p=0,02$) (Рисунок 14в) и повышены *P. copri* ($p=0,02$) (Рисунок 14г) по сравнению с аналогичными показателями обследуемых контрольной группы.

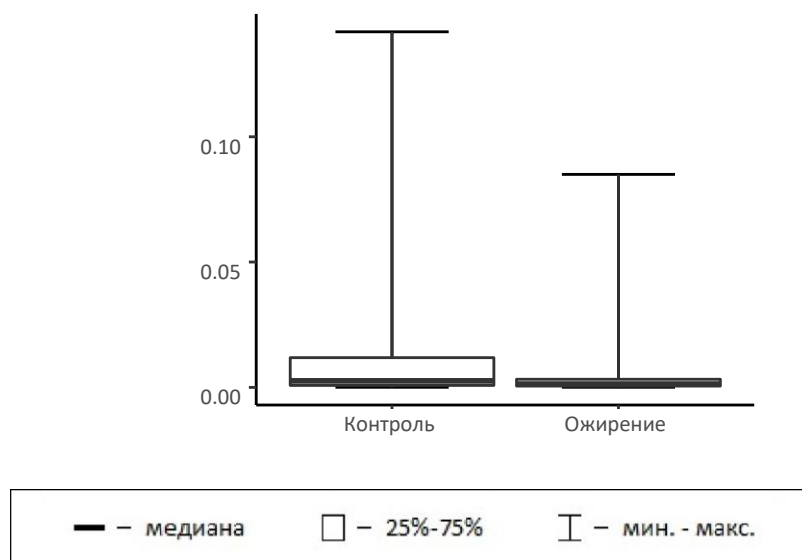


Рисунок 14а — Диаграмма размаха для *Bifidobacterium adolescentis* в контрольной группе и группе ожирения

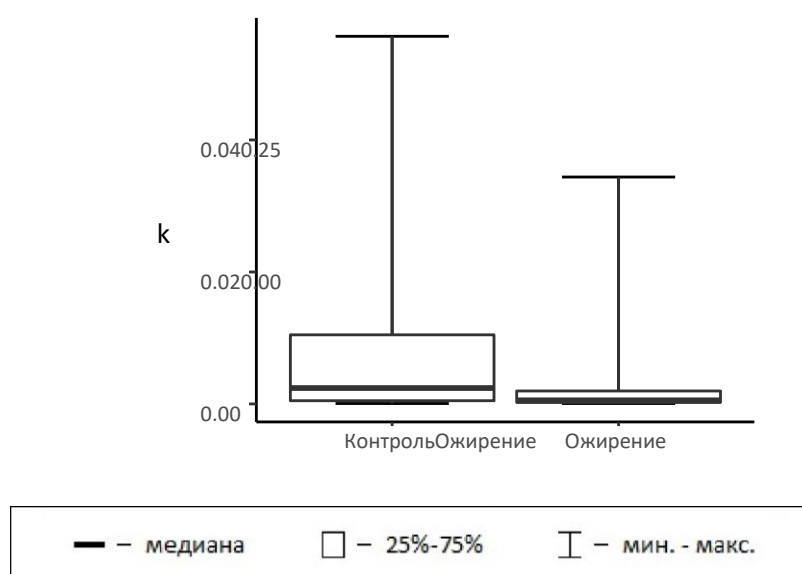


Рисунок 14б – Диаграмма размаха для *Bifidobacterium longum* в контрольной группе и группе ожирения

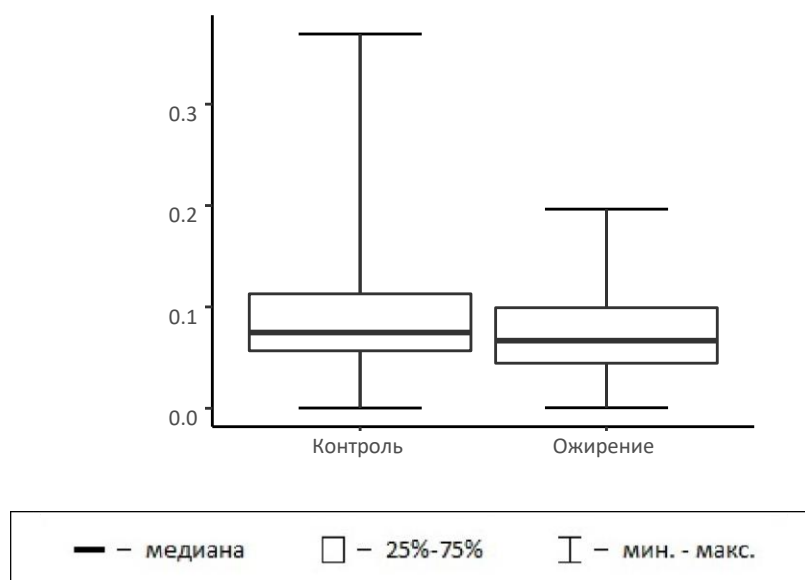


Рисунок 14в – Диаграмма размаха для *Faecalibacterium prausnitzii* в контрольной группе и группе ожирения

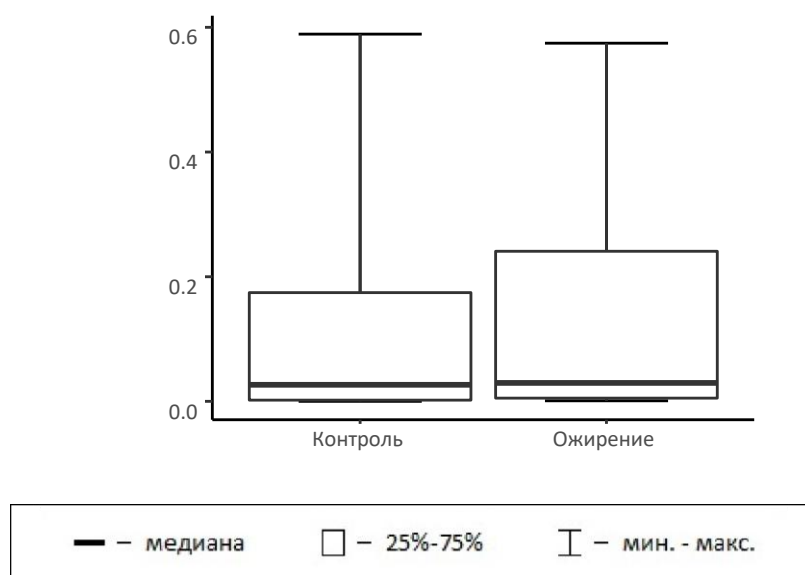


Рисунок 14г – Диаграмма размаха для *Prevotella copri* в контрольной группе и группе ожирения

Более низкое содержание *F. prausnitzii* в микробиоме кишечника пациентов с ожирением, обнаруженное в нашем исследовании, согласуется с результатами других авторов [30, 154, 270, 360]. При этом в литературе мы обнаружили исследования, которые не выявили разницы в содержании *F. prausnitzii* при ожирении и нормальной массе тела [101]. Зафиксированный в нашем исследо-

вании более низкий уровень *B. adolescentis* и *B. longum* у пациентов с ожирением ранее уже был описан в литературе [311]. В одном исследовании было показано, что добавление пребиотиков, таких как олигофруктоза стимулирует рост бифидобактерий и уменьшает массу тела, что сопровождается повышением антиорексигенного PYY и снижением орексигенного гормона грелина, с последующим снижением аппетита и более быстрым появлением чувства насыщения [311]. Что также было продемонстрировано в исследовании Torres-Fuentes C. et al., предположившем, что основные механизмы снижения массы тела бифидобактерий могут быть связаны с изменениями в грелинергической передаче сигналов, поскольку было обнаружено, что *B. longum* ослабляет грелинергическую передачу сигналов *in vitro* [320]. Противоположные результаты были получены в отношении количества *P. copri*, уровень которого в нашем исследовании у пациентов с ожирением статистически значимо был выше по сравнению со здоровыми людьми без ожирения, что также было обнаружено и в других исследованиях [308]. Есть данные, что транскриптомы толстой кишки, жировой ткани и мышц у мышей, колонизированных *P. copri* сопровождались активацией хронической воспалительной реакции макроорганизма через сигнальные пути TLR4 и mTOR и значительным увеличением экспрессии генов, связанных с липогенезом и накоплением жира, но ослаблением экспрессии генов, связанных с липолизом, переносом липидов и ростом мышц [59]. При проведении сравнительного анализа частот обнаружения и количественных характеристик отдельных видов микроорганизмов в кишечнике пациентов с МЗО и МНЗО статистически значимых отличий по первому анализируемому признаку не обнаружено. Однако у пациентов с МНЗО были статистически значимо более низкие количественные показатели для *F. prausnitzii* ($p=0,006$) по сравнению с аналогичными результатами у пациентов с МЗО. Аналогичные результаты уже были описаны в литературе другими авторами [30, 154, 360]. Данный микроорганизм является важным продуцентом бутирата, который препятствует развитию ожирения и воспалительных реакций. Есть данные, что защитные эффекты *F. prausnitzii* связаны с преимущественным производством бутирата, обладающе-

го противовоспалительным действием и снижением проницаемости стенки кишки, путем увеличения количества белков плотного соединения в эпителиальных клетках [206]. Бутират выполняет важную роль в поддержании целостности кишечного барьера, путем модулирования функции кишечных макрофагов и регуляции липополисахарид-индуцированных провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота, IL-6 и IL-12, индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток и стабилизируя индуцируемый гипоксией фактор. Кроме того, бутират может оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы и энергии, активируя глюконеогенез [331]. В нашем исследовании статистически значимой разницы в содержании *P. copri* у пациентов с разными фенотипами ожирения не обнаружено. Однако, есть данные, что воспаление слизистой оболочки кишечника, опосредованное *P. copri* способствует системному распространению медиаторов воспаления, повышенной кишечной проницаемости и транслокации бактериальных продуктов, которые усиливают системное воспаление [177]. Pedersen Н.К. в своем исследовании показал, что вид *P. copri* связан с инсулинорезистентностью [244] и наблюдается положительная корреляция между уровнем ЛПС и *P. copri* [61, 185]. В нашем исследовании отсутствовали статистически значимые различия в содержании *A. muciniphila* у пациентов с разными фенотипами ожирения. При этом большинство имеющихся на сегодняшний день исследований выявили обратную корреляцию между уровнем *A. muciniphila* с ожирением и СД 2 типа [154]. Однако есть и другие исследования, продемонстрировавшие противоречивые данные относительно противовоспалительных эффектов *A. muciniphila* и не обнаруживших метаболического преимущества данной бактерии. Кроме того, в исследовании MGWAS обнаружено, что 337 из 2176 генов, связанных с *A. muciniphila* были в большей степени экспрессированы у пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами [30]. Более того, некоторыми авторами было высказано предположение, что *A. muciniphila* может способствовать развитию вялотекущего воспаления через деградацию муцина [270]. При проведении сравнительного анализа видовых паттернов микроорганизмов, верифицированных в кишечнике пациентов с

МЗО, МНЗО и здоровыми людьми статистически значимые отличия ($p=0,01$) выявлены для *L. ruminis*, частоты обнаружения которых были снижены при МЗО по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц и пациентов с МНЗО. Проведенный аналогичный анализ по количественному признаку выявил статистически значимые отличия у пациентов с МНЗО ($p=0,05$) и МЗО ($p\leq 0,001$) для *B. longum* (Рисунок 15а) и только у пациентов с МНЗО для *B. adolescentis* ($p=0,02$) (Рисунок 15б) и *F. prausnitzii* ($p=0,008$) (Рисунок 15в) со снижением их уровней по сравнению с показателями здоровых людей.

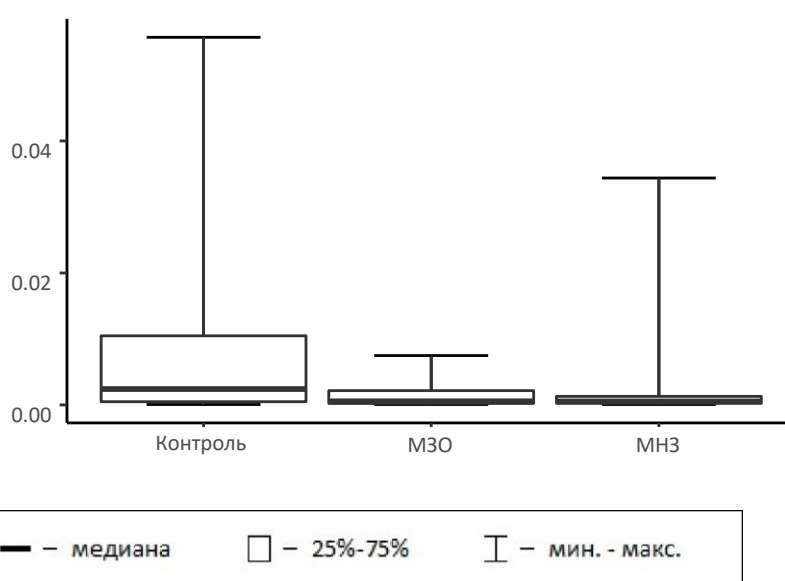


Рисунок 15а – Диаграмма размаха для *Bifidobacterium longum*

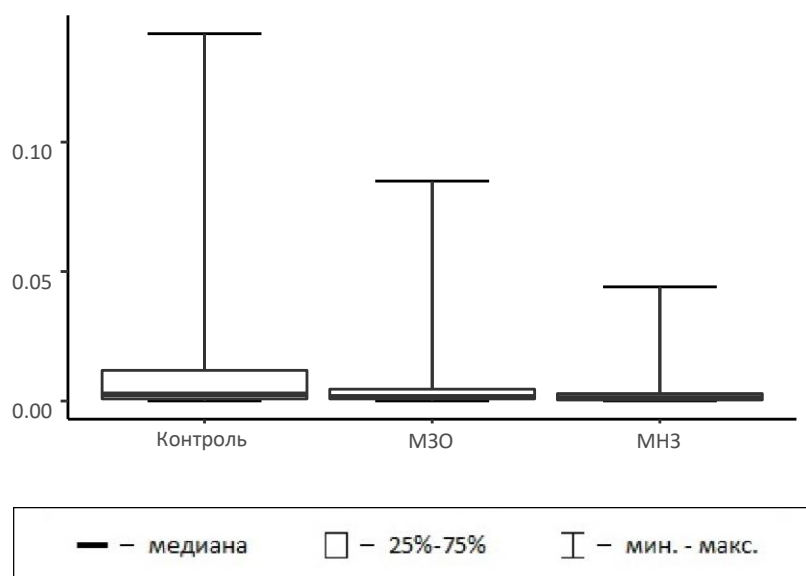


Рисунок 15б – Диаграмма размаха для *Bifidobacterium adolescentis*

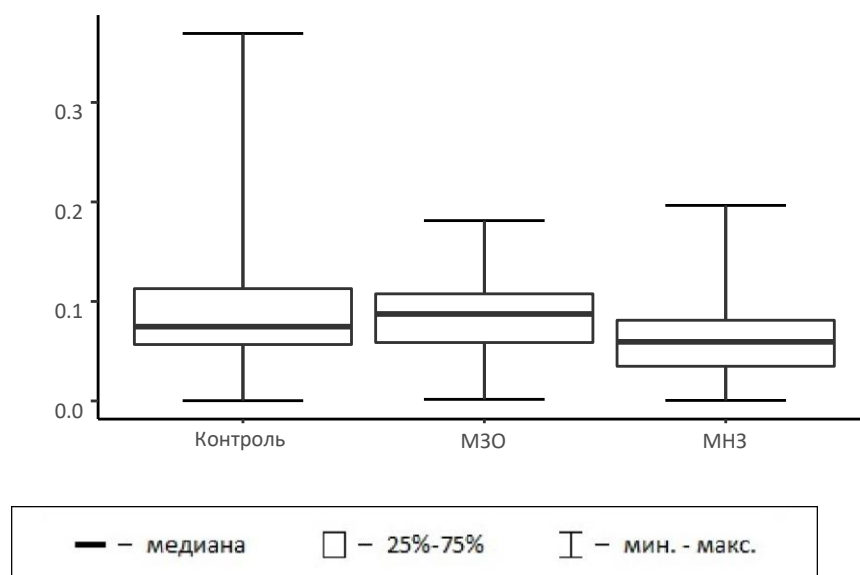


Рисунок 15в – Диаграмма размаха для *Faecalibacterium prausnitzii*

При изучении альфа - разнообразия микробиома кала пациентов с МЗО и МНЗО 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 доноров. Вероятно, что повышение альфа разнообразия является протективным механизмом микробного сообщества, предотвращающим развитие метаболических нарушений при ожирении.

Известно, что микробиота кишечника производит большое количество метаболитов. Появляется все больше доказательств о роли бактериальных метаболитов в развитии ожирения и метаболических нарушений макроорганизма. По данным литературы, функциональная активность микробиоты кишечника отличается у здоровых лиц и пациентов с ожирением [40]. По результатам проведенного исследования, в целом микробиота больных с ожирением обладает потенциально значительно большими возможностями витамин-синтетических процессов и снабжения организм витаминами, а соответственно и активацией анаболический процессов, в том числе липогенеза и адипогенеза. В то же время, снижение путей синтеза витамина B12 может объяснить неоднократно описываемый дефицит витамина B12, наблюдаемый при ожирении [39]. Большой интерес представляют пути образования короткоцепочечных жирных кислот,

так как последние являются не только основным энергетическим субстратом колоноцитов и регулятором проницаемости мукозального барьера кишечника, но и энергетическим субстратом для клеток печени, миокарда и других тканей. КЦЖК являются метаболитами кишечной микробиоты, которые образуются в результате ферментации неперевариваемых веществ кишечной микробиотой. Бутират, пропионат и ацетат, могут стимулировать высвобождение анорексигенных пептидов, включая пептид YY (PYY), амилин и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1). Среди них бутират значительно подавляет потребление пищи, снижает проницаемость кишечника и улучшает барьерную функцию кишечника путем усиления регуляции экспрессии белка плотного соединения [83]. У обследуемых нами пациентов с ожирением отмечается повышение представленности путей продукции пропионата и бутирата из пирувата. Следует отметить также незначительное повышение малопредставленных путей метаболизма пропионата (метилцитратные циклы). Разные фенотипы ожирения отличаются представленностью путей метаболизма КЦЖК – только при МНЗО повышаются представленность путей образования пропионата и бутирата. 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. Вместе с тем, отмечено снижение представленности пути образования бутирата из ацетил-СоА, продукции изобутирата и ацетата и конверсии ацетата в метан.

Долгое время роль жировой и мышечной тканей в метаболических процессах недооценивалась. На сегодняшний день доказано, что адипоциты и миоциты выполняют многофункциональную роль, действуя как автономные структуры, напоминающие эндокринные. Функциональный плеiotропизм жировой и мышечной тканей основан на их способности синтезировать большое количество биологически активных веществ, ростовых и вазоактивных факторов в со-

вокупности называемых адипокинами и миокинами, которые влияют на различные физиологические и патофизиологические процессы [118, 227]. На сегодняшний день роль адипокиновой и миокиновой дисрегуляции в определении метаболического фенотипа ожирения изучена недостаточно.

Между изучаемыми адипокинами и миокинами в контрольной группе были выявлены статистически значимые корреляционные связи. В имеющейся на сегодняшний день литературе мы не встретили данных о взаимосвязи между секрецией FGF21 и миостатином. Миостатин и FGF21 являются миокинами и в настоящее время данные об их физиологической роли противоречивы. Прямая корреляционная связь между уровнем лептина и концентрацией инсулина в сыворотке крови, обнаруженная в нашем исследовании у здоровых лиц не согласуется с данными литературы. В настоящее время общепризнано, что в физиологических условиях лептин оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы *in vitro* и *in vivo* и обладает дополнительным эффектом снижения экспрессии гена проинсулина [179]. Выявленная прямая корреляция между лептином и инсулином, возможно, связана с дозозависимым влиянием лептина на уровень инсулина, что было продемонстрировано в другом исследовании, где более низкие концентрации лептина ингибировали высвобождение инсулина, а более высокие уровни оказывали стимулирующее действие [140]. Проведенное нами исследование выявило характерные для ожирения изменения профиля адипокинов и миокинов в сыворотке крови в виде значимого снижения уровня адипонектина на фоне повышения содержания инсулина, лептина и аспросина, что в целом отражает развитие инсулинорезистентности, лептинорезистентности и соответственно нарушение депонирующей функции жировой ткани и регуляции аппетита [199]. Снижение адипонектина согласуется с данными других авторов [106]. Аналогичные закономерности показаны ранее и для уровней лептина и инсулина [348,351]. Более высокий уровень адипонектина и более низкий уровень лептина у здоровых лиц, вероятно, связан с отсутствием терминальной гипертрофии адипоцитов и сохраненной функцией депонирования и их метаболической пластичностью.

Поэтому, такие адипоциты должны характеризоваться высокой чувствительностью к инсулину. В то время, при ожирении наблюдается и гиперплазия и гипертрофия адипоцитов, цитоплазма которых полностью заполняется ТГ, что по принципу отрицательной обратной связи вызывает блокирование дальнейшего депонирования ТГ и, как следствие, нарушение их метаболической пластичности. В результате такого ремоделирования происходит эктопическое отложение жира и изменяется морфология адипоцитов, что является триггером развития инсулиновой резистентности, сопровождающейся снижением уровня адипонектина и повышением лептина. Повышенный уровень лептина, вероятно, связан с формированием лептинорезистентности, что приведет к снижению активации сигнального пути для регулирования массы тела. Резистентность к лептину на уровне ГЭБ объясняется эффектами насыщения рецепторов, вызванными избытком лептина или обратимым ингибированием, вызванным циркулирующими факторами, такими как триглицериды [127, 167].

Механизмы снижения адипонектина при ожирении на сегодняшний день изучены не до конца, однако предполагаемые причины включают увеличение продукции ФНО-альфа и ИЛ-6 при ожирении, которые ингибируют транскрипцию адипонектина через индуцированного гипоксией фактора 1-альфа, что в свою очередь, приводит к снижению экспрессии адипонектина в жировой ткани [56]. Информация о роли аспросина в развитии ожирения крайне фрагментарна [341,342,354]. Результаты данного исследования показали более высокий уровень аспросина у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что аспросин секретируется белой жировой тканью и повышает аппетит [325, 339]. Поскольку при ожирении увеличивается количество адипоцитов, соответственно происходит повышение уровня аспросина, что в свою очередь, приводит к активации орексигенных нейронов агути-родственным белком (AgRP) и повышению аппетита, формируя порочный круг [100]. Поэтому есть предположение, что аспросин может способствовать развитию ожирения, частично влияя на количество потребляемой пищи. В дополнение к орексигенной функции, аспросин может непосредственно действовать на гепатоциты, стиму-

лируя высвобождение глюкозы через ось G-протеин – цАМФ-протеинкиназу [339]. Несмотря на отсутствие значимых различий в содержании сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), его уровень имел тенденцию к снижению в группе пациентов с ожирением, по сравнению со здоровыми лицами, что возможно связано с более низкой плотностью капилляров в жировой ткани у пациентов с ожирением [62, 93, 362]. Также, в проведенном нами исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы в содержании резистина и FGF21 между обследуемыми 1 и 2 групп. Однако, в имеющейся литературе вопрос о влиянии этих адипокинов на значение ИМТ остается спорным, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось о положительной их связи с ожирением, в то время как данные других исследований не выявили различий в уровнях резистина и FGF21 при ожирении и нормальной массе тела [7, 232, 307].

При изучении корреляционных связей у пациентов с ожирением также были обнаружены статистически значимые корреляционные связи. Одна из них между уровнем адипонектина и инсулином. Есть данные, что адипонектин стимулирует секрецию инсулина путем усиления экзоцитоза гранул инсулина и усиления экспрессии гена инсулина, кроме того, адипонектин обладает антиапоптотическими свойствами в отношении β -клетки поджелудочной железы [35]. Однако в исследовании Ayina C.N. et al. была выявлена отрицательная корреляция между адипонектином и инсулином [27]. Лептин и адипонектин оказывают противоположное влияние на субклиническое воспаление и резистентность к инсулину. Лептин влияет на уровень провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, которые, как известно, связаны с развитием резистентности к инсулину и СД 2 типа [225, 250, 334]. Напротив, адипонектин обладает противовоспалительными свойствами и снижает экспрессию и высвобождение ряда провоспалительных иммунных медиаторов [122]. Несмотря на разнонаправленное влияние адипонектина и лептина на метаболические процессы в физиологических условиях, в нашем исследовании у пациентов с ожирением выявлена прямая корреляция между уровнем

адипонектина и содержанием лептина в сыворотке крови, что также было описано другими авторами [219].

Механизмы, лежащие в основе выявленной прямой статистически значимой корреляции между FGF21 и САД, в настоящее время до конца не изучены. Имеющиеся исследования показывают, что FGF21 активирует ось ангиотензинпревращающий фермент 2 (АСЕ2)–ангиотензин, которая защищает от гипертонии, вызванной ангиотензином II. АСЕ2 метаболизирует ангиотензин II в сосудорасширяющий ангиотензин, опосредуя гипотензивный эффект путем отрицательной модуляции ренин–ангиотензиновой системы [120]. Есть данные, что обнаруженная прямая корреляционная связь между индексом НОМА с АГ связана со снижением инсулининдуцированной вазодилатацией, и этот факт указывает на то, что резистентность к инсулину влияет не только на стимулированное инсулином поглощение глюкозы, но и на индуцируемую инсулином вазодилатацию [239, 309]. Сосудистые эффекты инсулина могут быть опосредованы несколькими механизмами. А именно, косвенно на уровне гладкомышечных клеток, либо снижением активности Na^+, K^+ -АТФазы, вызывающей последующую деполяризацию клеточной мембраны, либо увеличением симпатической вазоконстрикции через α_2 -адренергический путь через увеличение количества норадреналина, достигающего адренергических рецепторов или путем влияния на секрецию эндотелина [186]. Кроме того, снижение инсулиноопосредованной активации синтазы оксида азота может привести к снижению выработки оксида азота и привести к уменьшению расширения сосудов [238]. Общий коэффициент корреляции между здоровыми лицами и пациентами с ожирением – между инсулином и лептином и ранее уже был описан другими авторами [203].

Фенотип МЗО характеризуется изменениями, аналогичными для ожирения в целом, но с минимальными проявлениями липотоксичности. Характерной особенностью этого фенотипа являлось максимальные уровни лептина, максимальным уровнем корреляции между инсулином и лептином и наличием взаимосвязи между FGF21 и адипонектином. Это свидетельствует с одной стороны

о сохранном действии инсулина на жировую ткань, а с другой – активацией регуляторного механизма FGF21 – адипонектин, позволяющего, вероятно, сохранить инсулиносенситивность жировой ткани при данном фенотипе ожирения и предотвратить липотоксичность. Взаимосвязь показателей разнообразия микробного сообщества кишечника с клиническими и лабораторными показателями свидетельствует о причастности микробиоты к регуляции уровня глюкозы и протективном характере показателей разнообразия в отношении показателей обмена холестерина, что, вероятно, свидетельствует о сохранности регуляторной оси «микробиота-печень-жировая ткань» при МЗО. Ранее нами выявлено, что изменения в содержании основных представителей микробиома *Bacteroidetes* и *Firmicutes* при МЗО выражены значительно меньше, чем при МНЗО. Вероятно, эти изменения оказываются не критичными для метаболической функции микробного сообщества в целом, выработки ею регуляторных молекул и метаболитов (индолов, кинуренинов, короткоцепочечных жирных кислот, вторичных желчных кислот, витаминов и незаменимых аминокислот) и, компенсируются повышением разнообразия, что, соответственно, обеспечивает сохранение регуляторной оси «микробиота-печень-жировая ткань».

МНЗО характеризуется максимальными проявлениями нарушений углеводного обмена, липотоксичности и дислипотеинемией. Причем пациенты с МНЗО имели более низкий уровень адипонектина и лептина, чем пациенты с МЗО. Также при МНЗО было обнаружено статистически значимое возрастание уровней FGF21. Повышение уровня FGF21 при МНЗО, возможно, является несостоятельным механизмом компенсации гипергликемии, поскольку адипоциты, достигшие критической гипертрофии являются инсулинорезистентными и не могут утилизировать глюкозу, в связи с этим возникает необходимость формирования дополнительного пути ее метаболизма с целью устранения гипергликемии, в частности, усиление метаболизма в мышцах активирует процесс утилизации глюкозы мышечной тканью миокином FGF21. Важно отметить, что особенностью фенотипа МНЗО явилась утрата связи между уровнем глюкозы и показателями альфа-разнообразия микробиома кишечника, что указывает на

потерю регуляторного влияния микробиома кишечника в оси «микробиота кишечника – печень – жировая ткань» и появлению патологических взаимосвязей при данном фенотипе ожирения. Причины более низкой концентрации адипонектина при МНЗО в сравнении с МЗО, неясны, но они могут быть связаны с хронической гиперинсулинемией при МНЗО, которая подавляет выработку адипонектина в жировой ткани, тем самым генерируя цикл обратной связи сниженной секреции адипонектина, вызванной инсулинорезистентностью. В нашем исследовании уровень лептина у пациентов с МНЗО был значимо выше по сравнению с МЗО, что согласовывалось с данными других авторов, и, возможно связано, с нарушением белоксинтетического процесса в гипертрофированных адипоцитах. Однако вклад лептина в патогенезе МНЗО требует уточнения, поскольку есть исследования, в которых содержание лептина было достоверно выше у пациентов с МНЗО, либо различия отсутствовали. Помимо общих значимых корреляционных связей при МНЗО были выявлены характерные для данного фенотипа ожирения. В частности, прямая значимая корреляция между уровнем миостатина и остеокальцина. В отличие от МЗО при МНЗО показатели альфа-разнообразия микробного сообщества кишечника значимо снижались и утрачивали корреляцию с уровнем глюкозы в сыворотке крови, а обратные индексы приобретали корреляцию с клиническими и лабораторными показателями метаболического синдрома и СД 2 типа. По данным литературы, пациенты с ожирением вне зависимости от метаболических нарушений имели более низкий уровень ирисина, чем обследуемые с нормальным весом [144, 352]. Однако эта связь остается спорной из-за противоречивых результатов, которые имеются на сегодняшний день [108, 310, 319]. По данным нашего исследования, несмотря на значительные различия метаболических характеристик у пациентов с МЗО и МНЗО, они не отличались по содержанию резистина, миостатина, ирисина и VEGF в сыворотке крови.

Существует большое количество доказательств, демонстрирующих, что лептин оказывает прямое влияние на секрецию инсулина, причем в подавляющем большинстве исследований сообщается, что лептин ингибирует транс-

крипцию гена инсулина и секрецию инсулина [35, 213]. Лептин может ингибировать секрецию инсулина, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы или путем активации фосфодиэстеразы В3 [128]. Однако в нашем исследовании для фенотипа МЗО выявлена корреляционная связь между лептином и инсулином. С другой стороны, долгое время существовало убеждение, что инсулин стимулирует выработку лептина [32, 43, 276]. Затем концепция поменялась, и существование этого регуляторного механизма подверглось сомнению [42, 299]. Наши данные не являются доказательством ни той, ни другой точки зрения, но указывают на взаимосвязь уровней лептина и инсулина, которая отражает то, что инсулин является одним из основных активаторов адипогенной дифференцировки и фактором роста жировой ткани, а лептин – одним из основных маркеров адипогенной дифференцировки. Также при МЗО выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между уровнем FGF21 и концентрацией адипонектина в сыворотке крови. По данным литературы введение FGF21 как на экспериментальных моделях (животных моделях), так и у людей индуцирует экспрессию и секрецию адипонектина в адипоцитах. Адипонектин является обязательным для снижения уровня глюкозы [348] и инсулинсенсбилизирующего эффекта FGF21. Данная корреляция демонстрирует функциональное сходство адипонектина с FGF21 в регулировании глюкозо-липидного обмена и чувствительности к инсулину. Однако имеющие в настоящее время данные о влиянии FGF21 на эти показатели противоречивы [141].

Стоит отметить, что в нашем исследовании отрицательная корреляционная связь между аспросином и остеокином была обнаружена у пациентов с ожирением независимо от метаболического статуса, при этом у здоровых лиц такая корреляция отсутствовала. Прямая корреляция адипонектина и ХС ЛПВП была выявленная только при фенотипе МЗО, что может отражать протективную роль этого адипокина, повышающего чувствительность к инсулину, препятствуя развитию диспротеинемии и метаболического синдрома [67, 160, 348]. Полученные данные указывают на то, что при разных фенотипах ожирения формируются особые связи в оси «микробиом-жировая и мышечная ткани», а

именно, при фенотипе МЗО микробиом кишечника участвует в регуляции глюкозы, а при МНЗО эта регуляторная ось утрачивается, но появляются «патологические» регуляторные оси «микробиом-липидный транспорт», «микробиом-артериальное давление». Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья у людей с МЗО на сегодняшний день не известны. В нашем исследовании оценка роли эндокринной функции жировой и мышечной тканей в развитии метаболических фенотипов ожирения выявила ряд значимых отличий в содержании адипокинов и миокинов, а также корреляционных взаимосвязей изучаемых показателей, характерных только для фенотипа МЗО и отличающих его от МНЗО. Некоторые обнаруженные нами корреляционные взаимосвязи на сегодняшний день остаются необъяснимыми в связи с отсутствием данных о роли некоторых из этих биологически активных веществ. Еще одним значимым фактором, способным дифференцировать ожирение на фенотипы, выявленным в данном исследовании, является микробиом кишечника. Обнаружено, что потенциал неблагоприятного и благоприятного воздействия микробиома кишечника на метаболическое здоровье связан с особым составом, альфа-разнообразием и метаболической функцией микробиома кишечника. Общеизвестно, что ожирение и его осложнения являются результатом нарушения баланса между потреблением и расходом энергии, однако, в настоящее время, по данным литературы, а также результатам нашего исследования, установлено, что есть и другие факторы, способствующие развитию ожирения и его метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, а именно – эндокринная активность жировой и мышечной тканей и микробиом кишечника. Поэтому необходимо продолжать изучать роль микробиома кишечника, эндокринную функцию жировой и мышечной тканей в патогенезе ожирения и его метаболических фенотипов. Дальнейшие исследования могут выявить детерминанты и модифицируемые факторы риска для профилактики конверсии МЗО в МНЗО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность метаболически здорового фенотипа ожирения среди обследуемых жителей Ростовской области на основании критериев NCEP-АТР III составила 42,0%, при этом 58,0% обследуемых соответствовали метаболически нездоровому фенотипу. Полученные данные демонстрируют метаболическую гетерогенность ожирения. Диссоциации ожирения на фенотипы могут способствовать как эндогенные, так и экзогенные факторы. Согласно данным нашего исследования для метаболически здорового фенотипа ожирения характерен грудной способ вскармливания в анамнезе, ежедневное употребление овощей и фруктов, ограничение сахара и сладких напитков, а также отрицательный статус курения. Роль микробного сообщества и эндокринных факторов жировой и мышечной тканей в развитии ожирения исследовано достаточно полно. Однако, эти исследования практически не затрагивали различий между фенотипами ожирения и взаимосвязей показателей микробиома с показателями адипокинов и миокинов. Проведенное нами исследование выявило характерные для ожирения изменения профиля адипокинов и миокинов в сыворотке крови в виде значимого снижения уровня адипонектина на фоне повышения содержания инсулина, лептина и аспросина, что в целом отражает развитие инсулинорезистентности, лептинорезистентности и соответственно нарушение депонирующей функции жировой ткани и регуляции аппетита. Корреляционный анализ показал дисбаланс в системе регуляции с вовлечением фактора гипоксии и формирование взаимосвязанных изменений в адипогенной, миогенной и остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Массовый корреляционный анализ выявил утрату протективного влияния разнообразия микробиоты кишечника на метаболические процессы при МНЗО. Дальнейшее изучение взаимосвязи микробиоты кишечника с показателями липидного и углеводного обмена позволило бы усовершенствовать в будущем стратегию терапии ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений путем разработки микробиом-ассоциированного лечения ожирения.

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 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 АТPIII	– 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М.Д. Микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты и их значение для функции кишечника / М.Д. Ардатская // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – №2. – С. 88-90.
2. Гапонов, А.М. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья) / А.М. Гапонов, Н.И. Волкова, Л.А. Ганенко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – №2. – С. 144-155.
3. Клинические рекомендации по ожирению для взрослых. 2020 // Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии : [сайт]. — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf (дата обращения: 18.01.2023).
4. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие : в 3 т. Т. 3 : Клиническая микробиология. Бактериологические исследования. Микологические исследования. Паразитологические исследования. Инфекционная иммунодиагностика. Молекулярные исследования в диагностике инфекционных заболеваний / под ред. В.В. Меньшикова. – Москва: Лабора, 2009. – 880 с. – ISBN 978-5-903284-04-7.
5. Разина, А.О. Проблема ожирения : современные тенденции в России и в мире / А.О. Разина, С.Д. Руненко, Е.Е. Ачкасов // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №2. – С. 154-159.
6. Стома, И.О. Микробом человека / И.О. Стома, И.А. Карпов. – Минск: Доктор-Дизайн, 2018. – 122 с. : ил. – ISBN 978-985-6913-91-7.
7. Acquarone, E. Resistin: A reappraisal / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. – 2019. – Vol. 178. – P. 46-63.
8. Agostoni, C. Breast-feeding : A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Agostoni, C. Braegger, T. Decsi [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2009. – Vol. 49, №1. – P. 112-125.
9. Aguilar-Salinas, C.A. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype / C.A. Aguilar-Salinas, E.G. García, L. Robles [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, №10. – P. 4075-4079.
10. Akbartabartoori, M. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape / M. Akbartabartoori, M.E.J. Lean, C.R. Hankey // International Journal of Obesity. – 2005. – Vol. 29, №2. – P. 236-243.

11. Akyildiz, Z.I. Epicardial fat, body mass index, and triglyceride are independent contributors of serum fibroblast growth factor 21 level in obese premenopausal women / Z.I. Akyildiz, S. Polat, B.S. Yurekli [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2015. – Vol. 38, №3. – P. 361-366.
12. Alberti, K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9491. – P. 1059-1062.
13. Ali, S.R. Functional high-throughput screen identifies microRNAs that promote butyrate-induced death in colorectal cancer cells / S.R. Ali, K.J. Humphreys, K.J. Simpson [et al.] // *Molecular Therapy. Nucleic Acids*. – 2022. – Vol. 30. – P. 30-47.
14. Allen, D.L. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation / D.L. Allen, D.S. Hittel, A.C. McPherron // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2011. – Vol. 43, №10. – P. 1828-1835.
15. Amabebe, E. Microbial dysbiosis-induced obesity : role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism / E. Amabebe, F.O. Robert, T. Agbalalah [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2020. – Vol. 123, №10. – P. 1127-1137.
16. Amirhakimi, A. Serum resistin level in obese male children / A. Amirhakimi, H. Karamifar, H. Moravej [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 2011. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/job/2011/953410/> (дата обращения: 18.01.2023).
17. Amor, M. Serum Myostatin is Upregulated in Obesity and Correlates with Insulin Resistance in Humans / M. Amor, B.K. Itariu, V. Moreno-Viedma [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2019. – Vol. 127, №8. – P. 550-556.
18. Appleton, S.L. North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype : a cohort study / S.L. Appleton, C.J. Seaborn, R. Visvanathan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, №8. – P. 2388-2394.
19. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease : Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // *Cell*. – 2019. – Vol. 176, №6. – P. 1248-1264.
20. Arble, D.M. Impact of Sleep and Circadian Disruption on Energy Balance and Diabetes: A Summary of Workshop Discussions / D.M. Arble, J. Bass, C.D. Behn [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, №12. – P. 1849-1860.
21. Arhire, L.I. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome / L.I. Arhire, L. Mihalache1, M. Covasa // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00524/full> (дата обращения: 18.01.2023).

22. Aron-Wisnewsky, J. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery / J. Aron-Wisnewsky, E. Prifti, E. Belda [et al.] // *Gut microbiota*. – 2019. – Vol. 68, №1. – P. 70–82.
23. Aron-Wisnewsky, J. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome : The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies / J. Aron-Wisnewsky, M.V. Warmbrunn, M. Nieuwdorp [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, №2. – P.573-599.
24. Asadi, A. Obesity and gut-microbiota-brain axis : A narrative review / A. Asadi, N. Shadab Mehr, M.H. Mohamadi [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – Vol. 36, №5. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24420> (дата обращения: 18.01.2023).
25. Aune, D. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, D.A. Navarro Rosenblatt, D.S. Chan [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26, №8. – P. 1635-1648.
26. Avgerinos, K.I. Obesity and cancer risk : Emerging biological mechanisms and perspectives / K.I. Avgerinos, N. Spyrou, C.S. Mantzoros [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 121-135.
27. Ayina, C.N.A. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population / C.N.A. Ayina, J.J.N. Noubiap, L.S. Etoundi Ngoa [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2016. – Vol. 15. – URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0264-x> (дата обращения: 18.01.2023).
28. Azuma, K. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals / K. Azuma, F. Katsukawa, S. Oguchi [et al.] // *Obesity Research*. – Vol. 11, №8. – P. 997-1001.
29. Backhed, F. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Bäckhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101, №44. – P. 15718- 15723.
30. Bakir-Gungor, B. Discovering Potential Taxonomic Biomarkers of Type 2 Diabetes From Human Gut Microbiota via Different Feature Selection Methods / B. Bakir-Gungor, O. Bulut, A. Jabeer [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.628426/full> (дата обращения: 18.01.2023).
31. Balagopal, P.B. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the

American Heart Association / P.B. Balagopal, S.D. de Ferranti, S. Cook [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, №23. – P. 2749-2769.

32. Barr, V.A. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue / V.A. Barr, D. Malide, M.J. Zarnowski [et al.] // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138, №10. – P. 4463-4472.

33. Bays, H. E. Adiposopathy is «sick fat» a cardiovascular disease? / H.E. Bays // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, №25. – P. 2461–2473.

34. Beyerlein, A. Breastfeeding and body composition in children : will there ever be conclusive empirical evidence for a protective effect against overweight? / A. Beyerlein, R. von Kries // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol. 94, Suppl. 6. – P. 1772S-1775S.

35. Biondi, G. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes / G. Biondi, N. Marrano, A. Borrelli [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 10. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5522> (дата обращения: 18.01.2023).

36. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher // *Endocrine Reviews*. – 2020. – Vol. 41, №3. – URL: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/3/bnaa004/5780090?login=false> (дата обращения: 18.01.2023).

37. Blüher, M. Obesity : global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – Vol. 15, №5. – P. 288-298.

38. Blüher, S. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood – does weight status alone matter? / S. Blüher, P. Schwarz // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63, №9. – P. 1084–1092.

39. Boachie, J. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies / J. Boachie, A. Adaikalakoteswari, J. Samavat [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, №7. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1925> (дата обращения: 18.01.2023).

40. Bombin, A. Obesity influences composition of salivary and fecal microbiota and impacts the interactions between bacterial taxa / A. Bombin, S. Yan, S. Bombin [et al.] // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10, №7. – URL: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.15254> (дата обращения: 18.01.2023).

41. Bouchard, C. The response to long-term overfeeding in identical twins / C. Bouchard, A. Tremblay, J.P. Després [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 322, №21. – P. 1477-1482.

42. Boucsein, A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis / A. Boucsein, K. Kamstra, A. Tups // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2021.

– Vol. 33, №4. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12944> (дата обращения: 18.01.2023).

43. Bovolini, A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M.A. Andrade [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2021. – Vol. 42, №3. – P. 199-214.

44. Brandão, I. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors / I. Brandão, M.J. Martins, R. Monteiro // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/2/48> (дата обращения: 18.01.2023).

45. Bray, G.A. The Science of Obesity Management : An Endocrine Society Scientific Statement / G.A. Bray, W.E. Heisel, A. Afshin [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 39, №2. – P. 79-132.

46. Bray, G.A. World Obesity Federation. Obesity : a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation / G.A. Bray, K.K. Kim, J.P.H. Wilding // *Obesity Reviews*. – 2017. – Vol. 18, №7. – P. 715-723.

47. Brennan, C.A. Fusobacterium nucleatum drives a pro-inflammatory intestinal micro-environment through metabolite receptor-dependent modulation of IL-17 expression / C.A. Brennan, S.L. Clay, S.L. Lavoie [et al.] // *Gut Microbes*. – 2021. – Vol. 13, №1. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2021.1987780> (дата обращения: 18.01.2023).

48. Byun, K. The Potential Role of Irisin in Vascular Function and Atherosclerosis : A Review / K. Byun, S. Lee // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, №19. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7184> (дата обращения: 18.01.2023).

49. Caleyachetty, R. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women / R. Caleyachetty, G.N. Thomas, K.A. Toulis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, №12. – P. 1429-1437.

50. Calle, E.E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348, №17. – P. 1625-1638.

51. Camhi, S.M. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults / S.M. Camhi, E.W. Evans, L.L. Hayman [et al.] // *Preventive Medicine*. – 2015. – Vol. 77. – P. 23-27.

52. Cani, P.D. Human gut microbiome : hopes, threats and promises / P.D. Cani // *Gut microbiota*. – 2018. – Vol. 67, №9. – P. 1716-1725.

53. Caparrós-Martín, J.A. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism / J.A. Caparrós-Martín, R.R. Lareu, J.P. Ramsay [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, №1. – URL: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0312-4> (дата обращения: 18.01.2023).
54. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L.J. den Hartigh // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00022/full> (дата обращения: 18.01.2023).
55. Chakraborti, C.K. New-found link between microbiota and obesity/ C.K. Chakraborti // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2015. – Vol. 6, №4. – P. 110-119.
56. Chakraborti, C.K. Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity / C.K. Chakraborti // *World Journal of Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, №15. – P. 1296-1308.
57. Chambers, E.S. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults / E.S. Chambers, A. Viardot, A. Psichas [et al.] // *Gut microbiota*. – 2015. – Vol. 64, №11. – P. 1744-1754.
58. Chatkin, R. Smoking is associated with more abdominal fat in morbidly obese patients / R. Chatkin, J.M. Chatkin, L. Spanemberg [et al.] // *PLOS One*. – 2015. – Vol. 10, №5. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126146> (дата обращения: 18.01.2023).
59. Chen, C. *Prevotella copri* increases fat accumulation in pigs fed with formula diets / C. Chen, S. Fang, H. Wei [et al.] // *Microbiome*. – 2021. – Vol. 9, №1. – URL: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-021-01110-0/> (дата обращения: 18.01.2023).
60. Chen, D. The molecular mechanism of fibroblast growth factor 21-inhibited leptin expression in adipocytes / D. Chen, Y-Y. Zhao, X-Y. Liang [et al.] // *Sheng Li Xue Bao*. – 2020. – Vol. 72, №2. – P. 175-180.
61. Chen, D.L. Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity / D.L. Chen, C. Liess, A. Poljak [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 100, №11. – P. 4082-4091.
62. Chen, S.S. Resistin facilitates VEGF-A-dependent angiogenesis by inhibiting miR-16-5p in human chondrosarcoma cells / S-S. Chen, C-H. Tang, M-J. Chie [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2019. – Vol. 10, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-1241-2> (дата обращения: 18.01.2023).

63. Chen, Y. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease / Y. Chen, J. Zhou, L. Wang // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.625913/full> (дата обращения: 18.01.2023).
64. Cherqaoui, R. The metabolically healthy but obese phenotype in African Americans / R. Cherqaoui, T.A. Kassim, J. Kwagyan [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2012. – Vol. 14, №2. – P. 92-96.
65. Chrysant, S.G. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension / Chrysant, S.G // *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2019. – Vol. 21, №5. – P. 555-559.
66. Chu, M.C. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin / M.C. Chu, P. Cosper, F. Orio [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 194, №1. – P. 100-104.
67. Chung, W.S. Relative abundance of the *Prevotella* genus within the human gut microbiota of elderly volunteers determines the inter-individual responses to dietary supplementation with wheat bran arabinoxylan-oligosaccharides / W.S.F. Chung, A.W. Walker, D. Bosscher [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2020. – Vol. 20, №1. – URL: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-020-01968-4> (дата обращения: 18.01.2023).
68. Codoñer-Franch, P. Resistin : insulin resistance to malignancy / P. Codoñer-Franch, E. Alonso-Iglesias // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 46-54.
69. Cornejo-Pareja, I. Importance of gut microbiota in obesity / I. Cornejo-Pareja, A. Muñoz-Garach, M. Clemente-Postigo [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 72, Suppl. 1. – P.26-37.
70. Cotillard, A. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness / A. Cotillard, S.P. Kennedy, L.C. Kong [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 500, №7464. – P. 585-588.
71. Crujeiras, A.B. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients / A.B. Crujeiras, M.A. Zulet, P. Lopez-Legarrea [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63, №4. – P. 520-531.
72. Cuddihey, H. Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Intestinal Homeostasis / H. Cuddihey, W.K. MacNaughton, K.A. Sharkey // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 14, №4. – P. 947-963.

73. Dahiya, D.K. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics : A Review / D.K. Dahiya, Renuka, M. Puniya [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2017. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00563/full> (дата обращения: 18.01.2023).
74. de Groot, P. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time / P. de Groot, T. Scheithauer, G.J. Bakker [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, №3. – P. 502-512.
75. De Lorenzo, A. Obesity : A preventable, treatable, but relapsing disease / A. De Lorenzo, L. Romano, L. Di Renzo [et al.] // *Nutrition*. – 2020. – Vol. 71. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900719301984?via%3Dihub> (дата обращения: 18.01.2023).
76. Degawa-Yamauchi, M. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans / M. Degawa-Yamauchi, J.E. Bovenkerk, B.E. Juliar [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, №11. – P. 5452-5455.
77. Della Guardia, L. Exercise Restores Hypothalamic Health in Obesity by Reshaping the Inflammatory Network / L. Della Guardia, R. Codella // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/2/297> (дата обращения: 18.01.2023).
78. den Besten, G. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids / G. den Besten, K. Lange, R. Havinga [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2013. – Vol. 305, №12. – P. G900-G910.
79. di Somma, M. Role of VEGFs in metabolic disorders / M. di Somma, M. Vliora, E. Grillo [et al.] // *Angiogenesis*. – 2020. – Vol. 23, №2. – P. 119-130.
80. Ding, J. Association of Metabolically Healthy Obesity and Risk of Cardiovascular Disease Among Adults in China : A Retrospective Cohort Study / J. Ding, X. Chen, Z. Shi [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2023. – Vol. 16. – P. 151-159.
81. Doumatey, A.P. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans / A.P. Doumatey, A.R. Bentley, J. Zhou [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 2, №2. – P. 51-65.
82. Driva, S. The Effect of Smoking Cessation on Body Weight and Other Metabolic Parameters with Focus on People with Type 2 Diabetes Mellitus / S. Driva, A. Korkontzelou, S. Tonstad [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, №20. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/20/13222> (дата обращения: 18.01.2023).

83. Duan, M. Characteristics of gut microbiota in people with obesity / M. Duan, Y. Wang, Q. Zhang [et al.] // *PLOS One*. – 2021. – Vol. 16, №8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255446> (дата обращения: 18.01.2023).
84. Duparc, T. Hepatocyte MyD88 affects bile acids, gut microbiota and metabolome contributing to regulate glucose and lipid metabolism / T. Duparc, H. Plovier, V.G. Marrachelli [et al.] // *Gut microbiota*. – 2017. – Vol. 66, №4. – P. 620-632.
85. Duque, A.P. Emerging concepts in metabolically healthy obesity / A.P. Duque, L.F. Rodrigues Junior, M.F. Mediano [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2020. – Vol.10, №2. – P. 48-61.
86. Durward, C.M. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III / C.M. Durward, T.J. Hartman, S.M. Nickols-Richardson [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2012. – Vol. 2012, №460321. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/job/2012/460321/> (дата обращения: 18.01.2023).
87. Ebert, T. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome / T. Ebert, C. Gebhardt, M. Scholz [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 103, №3. – P. 1015-1023.
88. Echouffo-Tcheugui, J.B. Natural History of Obesity Subphenotypes : Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study / J.B. Echouffo-Tcheugui, M.I. Short, V. Xanthakis [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol. 104, №3. – P. 738-752.
89. Eckel, N. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events : A systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23, №9. – P. 956-966.
90. Eckel, N. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / N. Eckel, Y. Li, O. Kuxhaus [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6, №9. – P. 714-724.
91. Efstathiou, S.P. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population / S.P. Efstathiou, I.I. Skeva, C. Dimas [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 205, №2. – P. 632–636.
92. Elías-López, D. Metabolic Syndrome Study Group. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases : a three years follow-up study / D. Elías-López, A. Vargas-Vázquez, R. Mehta [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2021. – Vol.

21, №1. – URL: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00754-1> (дата обращения: 18.01.2023).

93. Engin, A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages : Hypoxia Hypothesis / A. Engin // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 960. – P. 305-326.

94. Engin, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome / A. Engin // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 960. – P.1-17.

95. Esposito, K. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus / K. Esposito, F. Nappo, F. Giugliano [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – Vol. 78, №6. – P. 1135–1140.

96. Esteghamati, A. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects / A. Esteghamati, S. Noshad, O. Khalilzadeh [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2013. – Vol. 42, №3. – P. 244-251.

97. Falahi, E. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? / E. Falahi, A.H. Khalkhali Rad, S. Roosta // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2015. – Vol. 9, №4. – P. 366-372.

98. Farabi, S.S. Do lifestyle factors and quality of life differ in people with metabolically healthy and unhealthy obesity? / S.S. Farabi, G.I. Smith, G.G. Schweitzer [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2022. – Vol. 46, №10. – P.1778-1785.

99. Farkhondeh, T. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases / T. Farkhondeh, S. Llorens, A.M. Pourbagher-Shahri [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 21. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665135/> (дата обращения: 18.01.2023).

100. Feng, B. Asprosin promotes feeding through SK channel-dependent activation of AgRP neurons / B. Feng, H. Liu, I. Mishra [et al.] // *Science Advances*. – 2023. – Vol. 9, №8. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9946352/> (дата обращения: 18.01.2023).

101. Feng, J. The abundance of fecal *Faecalibacterium prausnitzii* in relation to obesity and gender in Chinese adults / J. Feng, H. Tang, M. Li [et al.] // *Archives of Microbiology*. – 2014. – Vol. 196, №1. – P. 73-77.

102. Formes, H. The gut microbiota instructs the hepatic endothelial cell transcriptome / H. Formes, J.P. Bernardes, A. Mann [et al.] // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, №10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479694/> (дата обращения: 18.01.2023).

103. Francisco, V. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? / V. Francisco, M.J. Sanz, J.T. Real [et al.]

// *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, №8. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/8/1237> (дата обращения: 18.01.2023).

104. Fritsch, J. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis / J. Fritsch, L. Garces, M.A. Quintero [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 19, №6. – P. 1189-1199.

105. Frost, G. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism / G. Frost, M.L. Sleeth, M. Sahuri-Arisoylu [et al.] // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5 – URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms4611> (дата обращения: 18.01.2023).

106. Frühbeck, G. Adiponectin-leptin ratio : A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk / G. Frühbeck, V. Catalán V, A. Rodríguez [et al.] // *Adipocyte*. – 2018. – Vol. 7, №1. –P. 57-62.

107. Fu, J. Circulating Osteonectin and Adipokine Profiles in Relation to Metabolically Healthy Obesity in Chinese Children: Findings From BCAMS / J. Fu, Y. Li, I.C. Esangbedo [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, №23. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405551/> (дата обращения: 18.01.2023).

108. Fu, J. Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat / J. Fu, Y. Han, J. Wang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, №11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210324/> (дата обращения: 18.01.2023).

109. Fujio-Vejar, S. The Gut Microbiota of Healthy Chilean Subjects Reveals a High Abundance of the Phylum Verrucomicrobia / S. Fujio-Vejar, Y. Vasquez, P. Morales [et al.] // *Frontiers in Microbiology* – 2017. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01221/full> (дата обращения: 18.01.2023).

110. Gagnon, E. Impact of the gut microbiota and associated metabolites on cardiometabolic traits, chronic diseases and human longevity : a Mendelian randomization study / E. Gagnon, P.L. Mitchell, H.D. Manikpurage // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21, №1. – URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03799-5> (дата обращения: 18.01.2023).

111. Gaich, G. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes / G. Gaich, J.Y. Chien, H. Fu [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2013. – Vol. 18, №3. – P. 333-340.

112. Gdalevich, M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Gdalevich, D. Mimouni, M. David [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2001. – Vol. 45, №4. – P. 520-527.
113. Geetha, L. Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians / L. Geetha, M. Deepa, R.M. Anjana [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 439-446.
114. Ginter, E. Becoming overweight : is there a health risk? / E. Ginter, V. Simko // *Bratislavské lekárske listy*. – 2014. – Vol. 115, №9. – P. 527-531.
115. Gomes, A.C. The human gut microbiota : Metabolism and perspective in obesity / A.C. Gomes, C. Hoffmann, J.F. Mota // *Gut Microbes*. – 2018. – Vol. 9, №4. – P. 308-325.
116. Gómez-Banoy, N. Adipokines as key players in β cell function and failure / N. Gómez-Banoy, J.C. Lo // *Clinical Science*. – 2019. – Vol. 133, №22. – P. 2317-2327.
117. Gong, J. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets / J. Gong, Y. Shen, H. Zhang [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, №14. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/14/2993> (дата обращения: 18.01.2023).
118. Graf, C. Metabolic Health-The Role of Adipo-Myokines / C. Graf, N. Ferrari // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, №24. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/24/6159> (дата обращения: 18.01.2023).
119. Green, A.K. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study / A.K. Green, P.F. Jacques, G. Rogers [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – Vol. 22, №5. – P. E157-E163.
120. Greenhill, C. Link between FGF21 and blood pressure / C. Greenhill // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14, №7. – URL: https://www.researchgate.net/publication/325071370_Link_between_FGF21_and_blood_pressure (дата обращения: 18.01.2023).
121. Grygiel-Gorniak, B. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity / B. Grygiel-Gorniak, M. Puszczewicz // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – Vol. 21, №20. – P. 4687-4693.
122. Gupta, V. Association of Leptin : Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women / V. Gupta, S. Mishra, S. Mishra [et al.] // *Immunology Letters*. – 2018. – Vol. 196. – P. 63-67.
123. Håglin, L. Törnkvist B, Bäckman L. Obesity, smoking habits, and serum phosphate levels predicts mortality after life-style intervention / L. Håglin, B. Törnkvist, L. Bäckman // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, №1. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227692> (дата обращения: 18.01.2023).

124. Hall, J.E. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation : interactions in hypertension / J.E. Hall, A.J. Mouton, A.A. da Silva [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117, №8. – P. 1859-1876.

125. Hänninen, A. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice / A. Hänninen, R. Toivonen, S. Pöysti [et al.] // *Gut microbiota*. – 2018. – Vol. 67, №8. – P. 1445-1453.

126. Hardy, O.T. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity / O.T. Hardy, R.A. Perugini, S.M. Nicoloso [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2011. – Vol. 7, №1. – P. 60-67.

127. Harris, R.B.S. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism / R.B.S. Harris // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol. 1842, №3. – P. 414-423.

128. Havel, P.J. Update on adipocyte hormones : regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism / P.J. Havel // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S143- S151.

129. He, Q. Regulation of HIF-1{alpha} activity in adipose tissue by obesity-associated factors : adipogenesis, insulin, and hypoxia / Q. He, Z. Gao, J. Yin [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 300, № 5. – P. E877- E885.

130. He, X. Fecal microbiome and metabolome of infants fed bovine MFGM supplemented formula or standard formula with breast-fed infants as reference : a randomized controlled trial / X. He, M. Parenti, T. Grip [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47953-4> (дата обращения: 18.01.2023).

131. Heid, I.M. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution / I.M. Heid, A.U. Jackson, J.C. Randall [et al.] // *Nature Genetics*. – 2010. – Vol. 42, №11. – P. 949-960.

132. Heintz-Buschart, A. Human Gut Microbiome : Function Matters / A. Heintz-Buschart, P. Wilmes // *Trends in Microbiology*. – 2018. – Vol. 26, №7. – P. 563-574.

133. Horta, B.L. Long-term effects of breastfeeding. A systematic review / B.L. Horta, Victora C.G. – Geneva: World Health Organisation, 2013. – 69 pages.

134. Hoyles, L. What do we mean when we refer to Bacteroidetes populations in the human gastrointestinal microbiota? / L. Hoyles, A.L. McCartney // *FEMS Microbiology Letters*. – 2009. – Vol. 299, №2. – P. 175-183.

135. Hu, C. Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity / C. Hu, X. Zhang, N. Zhang [et al.] // *Clinical and Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 10, №3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418805/> (дата обращения: 18.01.2023).

136. Hwang, S.Y. Relationship between Adipose Tissue Derived Hormones and Cardiometabolic Risk according to Obesity Status / S.Y. Hwang, M.J. Seon, J.H. Lee [et al.] // *Clinical Nutrition Research*. – 2021. – Vol. 10, №3. – P. 206-218.

137. Ibáñez, L. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children / L. Ibáñez, K. Ong, D.B. Dunger [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2006. – Vol. 91, №6. – P. 2153-2158.

138. Iggman, D. Role of dietary fats in modulating cardiometabolic risk during moderate weight gain : a randomized double-blind overfeeding trial (LIPOGAIN study) / D. Iggman, F. Rosqvist, A. Larsson [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3, №5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323808/> (дата обращения: 18.01.2023).

139. Iliodromiti, Z. Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders : A Link Yet to Be Disclosed / Z. Iliodromiti, A.R. Triantafyllou, M. Tsaousi [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/2/487> (дата обращения: 18.01.2023).

140. Inoue, R. Uncoupling protein 2 and aldolase B impact insulin release by modulating mitochondrial function and Ca²⁺ release from the ER / R. Inoue, T. Tsuno, Y. Togashi [et al.] // *iScience*. – 2022. – Vol. 25, №7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9253497/> (дата обращения: 18.01.2023).

141. Izaguirre, M. The Role and Potential Therapeutic Implications of the Fibroblast Growth Factors in Energy Balance and Type 2 Diabetes / M. Izaguirre, M.J. Gil, I. Monreal [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2017. – Vol. 17, №6. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-017-0866-3> (дата обращения: 18.01.2023).

142. Jamaluddin, M.S. Chen Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells / M.S. Jamaluddin, S. Yan, J. Lü [et al.] // *PLOS One*. – 2013. – Vol. 8, №12. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084576> (дата обращения: 18.01.2023).

143. Jang, H.R. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance / H.R. Jang, H.Y. Lee // *World Journal of Diabetes*. – 2021 – Vol. 12, №6. – P. 730-744.

144. Jia, J. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity : A meta-analysis / J. Jia, F. Yu, W-P. Wei [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2019. – Vol. 7, №12. – P. 1444-1455.

145. Jin, Q-R. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects / Q-R. Jin, Y. Bando, K. Miyawaki [et al.] // *The Journal of Medical Investigation*. – 2014. – Vol. 61, №1-2. – P. 28-34.
146. Joksić, J. Higher circulating resistin protein and PBMCs resistin mRNA levels are associated with increased prevalence of small dense LDL particles in coronary artery disease patients / J. Joksić, M. Sopić, V. Spasojević-Kalimanovska [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2016. – Vol. 43, №1. – P. 22-28.
147. Jürimäe, J. Associations of Circulating Irisin and Fibroblast Growth Factor-21 Levels with Measures of Energy Homeostasis in Highly Trained Adolescent Rhythmic Gymnasts / J. Jürimäe, L. Remmel, A-L. Tamm [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, №24. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/24/7450> (дата обращения: 18.01.2023).
148. Juste, C. Cholesterol-to-Coprostanol Conversion by the Gut Microbiota: What We Know, Suspect, and Ignore / C. Juste, P. Gérard // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, №9. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/9/1881> (дата обращения: 18.01.2023).
149. Kahn, C.R. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome / C.R. Kahn, G. Wang, K.Y. Lee // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, №10. – P. 3990-4000.
150. Kanagasabai, T. Association between Sleep Habits and Metabolically Healthy Obesity in Adults : A Cross-Sectional Study / T. Kanagasabai, R. Dhanoa, J.L. Kuk [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/job/2017/5272984/> (дата обращения: 18.01.2023).
151. Kang, Y. Gut microbiota and hypertension : from pathogenesis to new therapeutic strategies / Y. Kang, Y. Cai // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 42, №2. – P. 110–117.
152. Kangas-Kontio, T. Genetic and environmental determinants of total and high-molecular weight adiponectin in families with low HDL-cholesterol and early onset coronary heart disease / T. Kangas-Kontio, A. Huotari, H. Ruotsalainen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210, №2. – P. 479-485.
153. Karelis, A.D. Metabolically healthy but obese women : effect of an energy-restricted diet / A.D. Karelis, V. Messier, M. Brochu [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, №9. – P. 1752-1754.
154. Karlsson, C.L.J. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight / C.L.J. Karlsson, J. Onnerfält, J. Xu [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20, №11. – P. 2257-2261.

155. Kharitononkov, A. FGF21 revolutions : recent advances illuminating FGF21 biology and medicinal properties / A. Kharitononkov, R. DiMarchi // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 26, №11. – P. 608-617.
156. Khoshbin, K. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease / K. Khoshbin, M. Camilleri // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2020. – Vol. 319, №5. – P. G589-G608.
157. Kim, H.N. Associations between Macronutrient Intakes and Obesity / *Metabolic Risk Phenotypes: Findings of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey* / H.N. Kim, S.W. Song // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №3. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/628> (дата обращения: 18.01.2023).
158. Kim, J.E. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome / J.E. Kim, J.S. Kim, M.J. Jo [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/2/334> (дата обращения: 18.01.2023).
159. Kim, K-H. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage / K-H. Kim, Y.H. Kim, J.E. Son [et al.] // *Cell Research*. – 2017. – Vol. 27, №11. – P. 1309-1326.
160. Kim, M-H. Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals / M-H. Kim, K.E. Yun, J. Kim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76474-8> (дата обращения: 18.01.2023).
161. Kim, S.W. The relationship between smoking cigarettes and metabolic syndrome : A cross-sectional study with non-single residents of Seoul under 40 years old / S.W. Kim, H.J. Kim, K. Min [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, №8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256257>.
162. Kimokoti, R.W. Food intake does not differ between obese women who are metabolically healthy or abnormal / R.W. Kimokoti, S.E. Judd, J.M. Shikany [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2014. – Vol. 144, №12. – P. 2018-2026.
163. Kimura, I. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 / I. Kimura, K. Ozawa, D. Inoue [et al.] // *Nature Communications*. – 2013. – Vol. 4. – URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms2852> (дата обращения: 18.01.2023).
164. Klötting, N. Insulin-sensitive obesity / N. Klötting, M. Fasshauer, A. Dietrich [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 299, №3. – P. E506- E515.

165. Kobyliak, N. Akkermansia muciniphila as a novel powerful bacterial player in the treatment of metabolic disorders / N. Kobyliak, T. Falalyeyeva, Y. Kyriachenko [et al.] // *Minerva Endocrinologica*. – 2022. – Vol. 47, № 2. – P. 242-252.
166. Koebnick, C. Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism / C. Koebnick, K. Wagner, A.L. Garcia [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Vol. 30, №7. – P. 1097-1103.
167. Kolb, H. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity / H. Kolb, M. Stumvoll, W. Kramer [et al.] // *BMC Medicine*. – 2018. – Vol. 16, №1. – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1225-1> (дата обращения: 18.01.2023).
168. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease : revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 98-107.
169. Könner, A.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders / A.C. Könner, J.C. Brüning // *Cell Metabolism*. – 2012. – Vol. 16, №2. – P. 144-152.
170. Koskinen, J. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults : the cardiovascular risk in young Finns study / J. Koskinen, M. Kähönen, J.S.A. Viikari [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, №3. – P. 229-236.
171. Kramer, C.K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? : A systematic review and meta-analysis / C.K. Kramer, B. Zinman, R. Retnakaran // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 159, №11. – P. 758-769.
172. Kuk, J.L. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women / J.L. Kuk, M. Rotondi, X. Sui [et al.] // *Clinical Obesity*. – 2018. – Vol. 8, №5. – P. 305-312.
173. Kurdiova, T. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes / T. Kurdiova, M. Balaz, A. Mayer [et al.] // *Peptides*. – 2014. – Vol. 56. – P. 1-7.
174. Kusminski, C. M. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes / C.M. Kusminski, P.E. Bickel, P.E. Scherer // *Nature reviews Drug discovery*. – 2016. – Vol. 15, №9. – P. 639-660.
175. Landecho, M.F. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk / M.F. Landecho, C. Tuero, V. Valentí [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №11. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2664> (дата обращения: 18.01.2023).

176. Langin, D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome / D. Langin // *Pharmacological Research*. – 2006. – Vol. 53, №6. – P. 482–491.
177. Larsen, J.M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease / J.M. Larsen // *Immunology*. – 2017. – Vol. 151, №4. – P. 363–374.
178. Latteri, S. Mechanisms linking bariatric surgery to adipose tissue, glucose metabolism, fatty liver disease and gut microbiota / S. Latteri, M. Sofia, S. Puleo [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2023. – Vol. 408, №1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-023-02821-8> (дата обращения: 18.01.2023).
179. Laubner, K. Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic β -cells / K. Laubner, T.J. Kieffer, N.T. Lam [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, №12. – P. 3410–3417.
180. Lavie, C.J. Healthy Weight and Obesity Prevention : JACC Health Promotion Series / C.J. Lavie, D. Laddu, R. Arena [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, №13. – P. 1506-1531.
181. Le Chatelier, E. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers / E. Le Chatelier, T. Nielsen, J. Qin [et al.] // *Nature*. 2013. – Vol. 500, №7464. – P. 541-546.
182. le Roux, C.W. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes : a randomised, double-blind trial / C.W. le Roux, A. Astrup, K. Fujioka K [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, №10077. – P. 1399-1409.
183. Lee, P. Gut microbiota and obesity : An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT) / P. Lee, B.R. Yacyshyn, M.B. Yacyshyn // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 21, №3. – P. 479-490.
184. Leggio, M. The relationship between obesity and hypertension : an updated comprehensive overview on vicious twins / M. Leggio, M. Lombardi, E. Caldarone [et al.] // *Hypertension Research*. – 2017. – Vol. 40, №12. – P. 947-963.
185. Leite, A.Z. Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of *Prevotella copri* and *Bacteroides vulgatus* in the Feces of Type 2 Diabetes Patients / A.Z. Leite, N.C. Rodrigues, M.I. Gonzaga [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01107/full> (дата обращения: 18.01.2023).

186. Lembo, G. Insulin enhances endothelial alpha2-adrenergic vasorelaxation by a pertussis toxin mechanism / G. Lembo, G. Iaccarino, C. Vecchione [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30, №5. – P. 1128-1134.
187. Lemieux, I. *Metabolic Syndrome : Past, Present and Future* / I. Lemieux, J.P. Després // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, №11. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3501> (дата обращения: 18.01.2023).
188. Ley, R.E. *Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity* / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444, №7122. – P. 1022-1023.
189. Li, M. Decreased secretion of adiponectin through its intracellular accumulation in adipose tissue during tobacco smoke exposure / M. Li, C. Li, Y. Liu [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2014. – Vol. 12. – URL: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-015-0011-8> (дата обращения: 18.01.2023).
190. Li, M. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents / M. Li, A. Fisette, X.Y. Zhao [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2009. – Vol. 33, №4. – P. 424-439.
191. Li, X. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases / X. Li, M. Liao, R. Shen [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Vol. 2018. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/7375294/> (дата обращения: 18.01.2023).
192. Li, Y. Does diet or macronutrients intake drive the structure and function of gut microbiota? / Y. Li, Y. Yan, H. Fu [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1126189/full> (дата обращения: 18.01.2023).
193. Liao, J. Lifestyle index for mortality prediction using multiple ageing cohorts in the USA, UK and Europe / J. Liao, G. Muniz-Terrera, S. Scholes [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-24778-1> (дата обращения: 18.01.2023).
194. Lin, H. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity : a systematic review and meta-analysis : A PRISMA-compliant article / H. Lin, L. Zhang, R. Zheng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, №47. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708991/?report=classic> (дата обращения: 18.01.2023).

195. Liu, B. Microbiota: A potential orchestrator of antidiabetic therapy / B. Liu, L. Zhang, H. Yang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36777348/> (дата обращения: 18.01.2023).
196. Liu, C. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria / C. Liu, C. Wang, S. Guan [et al.] // *Obesity Facts*. – 2019. – Vol. 12, №1. – P. 78-90.
197. Liu, C-A. The relationship between fat distribution in central region and comorbidities in obese people : Based on NHANES 2011-2018 / C.A. Liu, T. Liu, G.T. Ruan [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. –2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1114963/full> (дата обращения: 18.01.2023).
198. Liu, J. Research Progress on Hypoglycemic Mechanisms of Resistant Starch : A Review / J. Liu, W. Lu, Y. Liang [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, №20. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/20/7111> (дата обращения: 18.01.2023).
199. Liu, J. The Leptin Resistance / J. Liu, X. Yang, S. Yu [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 1090. – P. 145-163.
200. Liu, Y. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatinin Vivo / Y. Liu, X. Song, H. Zhou [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00530/full> (дата обращения: 18.01.2023).
201. Longo, M. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, №9. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2358> (дата обращения: 18.01.2023).
202. Lu, Y. Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota / Y. Lu, C. Fan, P. Li [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep37589> (дата обращения: 18.01.2023).
203. Maciorkowska, M. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease / M. Maciorkowska, D. Musiałowska, J. Małyszko // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2019. – Vol. 28, №11. – P. 1571-1575.
204. Magkos, F. Metabolically healthy obesity : what's in a name? / F. Magkos // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 110, №3. – P. 533-539.
205. Marcelin, G. Adipose Tissue Fibrosis in Obesity: Etiology and Challenges / G. Marcelin, E.L. Gautier, K. Clément // *Annual Review of Physiology*. –2022. –Vol. 84. – P.135-155.

206. Martín, R. Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model / R. Martín, S. Miquel, F. Chain [et al.] // BMC Microbiology. – 2015. – Vol. 15. – URL: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-015-0400-1> (дата обращения: 18.01.2023).
207. Marzullo, P. From obesity through gut microbiota to cardiovascular diseases : a dangerous journey / P. Marzullo, L.D. Renzo, G. Pugliese [et al.] // International Journal of Obesity Supplements. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 35-49.
208. Masih, D. Deciphering Biochemical and Molecular Signatures Associated with Obesity in Context of Metabolic Health / D. Masih, J.K. Tripathi, G. Rakhra [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/2/290> (дата обращения: 18.01.2023).
209. Mayoral, L.P-C. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity / L.P-C. Mayoral, G. M. Andrade, E.P-C. Mayoral [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2020. – Vol. 151, №1. – P. 11-21.
210. McNelis, J.C. GPR43 Potentiates β -Cell Function in Obesity / J.C. McNelis, Y.S. Lee, R. Mayoral [et al.] // Diabetes. – 2015. – Vol. 64, №9. – P. 3203-3217.
211. Meijnikman, A.S. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans / A.S. Meijnikman, V.E. Gerdes, M. Nieuwdorp [et al.] // Endocrine Reviews. – 2018. – Vol. 39, №2. – P. 133-153.
212. Meliț, L.E. The Peculiar Trialogue between Pediatric Obesity, Systemic Inflammatory Status, and Immunity / L.E. Meliț, C.O. Mărginean, C.D. Mărginean [et al.] // Biology. – 2021. – Vol. 10, №6. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/6/512> (дата обращения: 18.01.2023).
213. Melloul, D. Regulation of insulin gene transcription / D. Melloul, S. Marshak, E. Cerasi // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, №3. – P. 309-326.
214. Melone, M. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 / M. Melone, L. Wilsie, O. Palyha [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, №19. – P. 1697–1705.
215. Meng, Q. The alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 engages the glucagon-like peptide-1 incretin hormone axis to lower levels of blood glucose in db/db mice / Q. Meng, O.G. Chepurny, C.A. Leech [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2022. – Vol. 24, №7. – P. 1255-1266.
216. Messier, V. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women / V. Messier, A.D. Karelis, D. Prud'homme [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, №5. – P. 911-917.

217. Milano, W. Obesity and Its Multiple Clinical Implications between Inflammatory States and Gut Microbiotic Alterations / W. Milano, F. Carizzzone, M. Foia [et al.] // *Diseases*. – 2022. – Vol. 11, №1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648872/> (дата обращения: 18.01.2023).
218. Mirza, S.H. Adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in a Mexican American population / S.H. Mirza, H.Q. Qu, Q. Li [et al.] // *Clinical & Investigative Medicine*. – 2012. – Vol. 34, №5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256930/> (дата обращения: 18.01.2023).
219. Mojiminiyi, O.A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes / O.A. Mojiminiyi, N.A. Abdella, M.A. Arouj [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2007. – Vol. 31, №2. – P. 213-220.
220. Mongraw-Chaffin, M. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin, M.C. Foster, C.A.M. Anderson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, №17. – P. 1857-1865.
221. Morales, C. Characterization of microbial communities from gut microbiota of hypercholesterolemic and control subjects / C. Morales, G. Rojas, C. Rebolledo [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.943609/full> (дата обращения: 18.01.2023).
222. Moussa, O. Fate of the metabolically healthy obese-is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink / O. Moussa, C. Arhi, P. Ziprin [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2019. – Vol. 43, №5. – P. 1093-1101.
223. Murlasits, Z. Role of physical activity and cardiorespiratory fitness in metabolically healthy obesity : a narrative review / Z. Murlasits, K. Kupai, Z. Kneffel // *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. – 2022. – Vol. 8, №4. – URL: <https://bmjopensem.bmj.com/content/8/4/e001458> (дата обращения: 18.01.2023).
224. Muscogiuri, G. Gut microbiota : a new path to treat obesity / G. Muscogiuri, E. Cantone, S. Cassarano // *International Journal of Obesity Supplements*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P.10-19.
225. Myers Jr, M.G. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance / M.G. Myers Jr , S.B. Heymsfield, C. Haft [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2012. – Vol. 15, №2. – P.150-156.

226. Nakanishi, N. Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers / N. Nakanishi, T. Takatorige, K. Suzuki // *Industrial Health*. – 2005. – Vol. 43, №2. – P. 295–301.
227. Nakata, M. Resistin induces insulin resistance in pancreatic islets to impair glucose-induced insulin release / M. Nakata, T. Okada, K. Ozawa [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – Vol. 353, №4. – P. 1046–1051.
228. Nigro, E. Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children : association with insulin-resistance / E. Nigro, O. Scudiero, M.L. Monaco [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 94. – P. 8-13.
229. Nijhawans, P. Angiogenesis in obesity / P. Nijhawans, T. Behl, S. Bhardwaj // *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 126. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222030295X?via%3Dihub> (дата обращения: 18.01.2023).
230. Nishizawa, H. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor / H. Nishizawa, M. Matsuda, Y. Yamada [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279, №19. – P. 19391-19395.
231. Obesity and overweight // *Who.int* : [сайт]. — URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 18.01.2023).
232. Obirikorang, C. Assessing the variability and predictability of adipokines (adiponectin, leptin, resistin and their ratios) in non-obese and obese women with anovulatory polycystic ovary syndrome / C. Obirikorang, W.K.B.A. Owiredo, S. Adu-Afram [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2019. – Vol. 12, №1. – URL: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-019-4546-z> (дата обращения: 18.01.2023).
233. O'Donnell, J.A. The gut microbiome and hypertension / J.A. O'Donnell, T. Zheng, G. Meric [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2023. – Vol. 19, №3. – P. 153-167.
234. Ortega, F.B. Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype : A Systematic Review and Meta-analysis / F.B. Ortega, C. Cadenas-Sanchez, J.H. Migueles [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 61, №2. – P. 190-205.
235. Osorio-Conles, Ó. Biological Determinants of Metabolic Syndrome in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue from Severely Obese Women / Ó. Osorio-Conles, A. Vega-Beyhart, A. Ibarzabal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, №4. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2394> (дата обращения: 18.01.2023).

236. Overweight and obesity // Australian Bureau of Statistics : [сайт]. – URL: <https://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Lookup/034947E844F25207CA257AA30014BDC7> (дата обращения: 18.01.2023).
237. Owecki, M. Adiponectin and its role in the pathogenesis of obesity, diabetes mellitus and insulin resistance / M. Owecki, J. Sowiński // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2006. – Vol. 20, №117. – P. 355-357.
238. Padilla, J. New insights into mechanisms of endothelial insulin resistance in type 2 diabetes / J. Padilla, C. Manrique-Acevedo, L.A. Martinez-Lemus // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2022. – Vol. 323, №6. – P. H1231-H1238.
239. Page, M.M. Mild Suppression of Hyperinsulinemia to Treat Obesity and Insulin Resistance / M.M. Page, J.D. Johnson // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 29, №6. – P. 389-399.
240. Pajunen, P. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population : the FIN-D2D Survey / P. Pajunen, A. Kotronen, E. Korpi-Hyövälti [et al.] // *BMC Public Health*. – 2011. – Vol. 11. – URL: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-754> (дата обращения: 18.01.2023).
241. Pang, L. Resistin Promotes the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovary Carcinoma Cells / L. Pang, Y. Zhang, Y. Yu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, №5. – P. 9751-9766.
242. Park, H.K. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases / H.K. Park, M.K. Kwak, H.J. Kim [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 32, №2. – P. 239-247.
243. Pasarica, M. Reduced Adipose Tissue Oxygenation in Human Obesity. Evidence for Rarefaction, Macrophage Chemotaxis, and Inflammation Without an Angiogenic Response / M. Pasarica, O.R. Sereda, L.M. Redman [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, №3. – P. 718–725.
244. Pedersen, H.K. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity / H.K. Pedersen, V. Gudmundsdottir, H.B. Nielsen [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, №7612. – P. 376-381.
245. Pelascini, E. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals / E. Pelascini, E. Disse, A. Pasquer [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2016. – Vol. 12, №1. – P. 49-56.

246. Perry, R.J. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome / R.J. Perry, L. Peng, N.A. Barry [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 534, №7606. – P. 213-217.
247. Pervin, S. Novel Roles of Follistatin/Myostatin in Transforming Growth Factor- β Signaling and Adipose Browning : Potential for Therapeutic Intervention in Obesity Related Metabolic Disorders / S. Pervin, S.T. Reddy, R. Singh // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062757/> (дата обращения: 18.01.2023).
248. Phillips, C.M. Defining metabolically healthy obesity : role of dietary and lifestyle factors / C.M. Phillips, C. Dillon, J.M. Harrington [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, №10. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076188> (дата обращения: 18.01.2023).
249. Piché, M-E. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease : An Update / M-E. Piché, P. Poirier, I. Lemieux [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 61, №2. – P. 103-113.
250. Pihlajamäki, J. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men / J. Pihlajamäki, H. Gylling, T.A. Miettinen [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2004. – Vol. 45, №3. – P. 507-512.
251. Pitocco, D. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus / D. Pitocco, M. Di Leo, L. Tartaglione [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 24, №3. – P. 1548-1562.
252. Préfontaine, D. In vitro bioactivity of combustion products from 12 tobacco constituents / D. Préfontaine, A. Morin, C. Jumarie [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2006. – Vol. 44, №5. – P. 724–738.
253. Prell, C. Breastfeeding and Complementary Feeding / C. Prell, B. Koletzko // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2016. – Vol. 113, №25. – P. 435-444.
254. Primeau, V. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy / V. Primeau, L. Coderre, A.D. Karelis [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 35, №7. – P. 971–981.
255. Prince, A. L. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis / A.L. Prince, J. Ma, P.S. Kannan [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 214, №5. – P. 627.e1-627.e16.
256. Pushpanathan, P. Gut microbiota and its mysteries / P. Pushpanathan, G.S. Mathew, S. Selvarajan [et al.] // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2019. – Vol. 37, №2. – P. 268-277.

257. Pussinen, P.J. Periodontitis and cardiometabolic disorders : The role of lipopolysaccharide and endotoxemia / P.J. Pussinen, E. Kopra, M. Pietiäinen // *Periodontol* 2000. – 2022. – Vol. 89, №1. – P.19-40.
258. Putignani, L. The human gut microbiota : a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood / L. Putignani, F. del Chierico, A. Petrucca [et al.] // *Pediatric Research*. – 2014. – Vol. 76, №1. – P. 2-10.
259. Qi, Y. The Role of Gut Microbiota in High-Fat-Diet-Induced Diabetes : Lessons from Animal Models and Humans / Y. Qi, X. Wang // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, №4. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/4/922> (дата обращения: 18.01.2023).
260. Qian, B. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases / B. Qian, K. Zhang, Y. Li [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. –2022. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1059349/full> (дата обращения: 18.01.2023).
261. Rabot, S. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism / S. Rabot, M. Membrez, A. Bruneau [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2010. – Vol. 24, №12. – P. 4948–4959.
262. Rauf, A. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs) : An updated review / A. Rauf, A.A. Khalil, U.U. Rahman [et al.] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. –2022. – Vol. 62, №22. – P. 6034-6054.
263. Razay, G. Smoking habits and lipoproteins in British women / G. Razay, K.W. Heaton // *Quarterly Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 88, №7. – P. 503–508.
264. Reilly, J.J. Early life risk factors for obesity in childhood : cohort study / J.J. Reilly, J. Armstrong, A.R. Dorosty [et al.] // *The BMJ*. – 2005. – Vol. 330, №7504. – URL: <https://www.bmj.com/content/330/7504/1357.long> (дата обращения: 18.01.2023).
265. Reyes-Farias, M. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging / M. Reyes-Farias, J. Fos-Domenech, D. Serra [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 192. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295221003397?via%3Dihub> (дата обращения: 18.01.2023).
266. Rey-López, J.P. The prevalence of metabolically healthy obesity : a systematic review and critical evaluation of the definitions used/J.P. Rey-López, L.F. de Rezende, M. Pastor-Valero [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2014. – Vol. 15, №10. – P. 781-790.
267. Rial, S.A. Gut Microbiota and Metabolic Health : The Potential Beneficial Effects of a Medium Chain Triglyceride Diet in Obese Individuals / S.A. Rial, A.D. Karelis, K-F. Bergeron [et

al.] // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, №5. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/5/281> (дата обращения: 18.01.2023).

268. Rinninella, E. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases / E. Rinninella, P. Raoul, M. Cintoni [et al.] // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7, №1. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/1/14> (дата обращения: 18.01.2023).

269. Rizzatti, G. Proteobacteria : A Common Factor in Human Diseases / G. Rizzatti, L.R. Lopetuso, G. Gibiino [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/9351507/> (дата обращения: 18.01.2023).

270. Ronan, V. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development / V. Ronan, R. Yeasin, E.C. Claud // *Gastroenterology*. –2021. – Vol. 160, №2. – P. 495-506.

271. Roopchand, D.E. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome / D.E. Roopchand, R.N. Carmody, P. Kuhn [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 8. – P. 2847-2858.

272. Rosner, B. Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women / B. Rosner, A.H. Eliassen, A.T. Toriola [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 150, №3. – P. 643-653.

273. Ruiz, J.R. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women / J.R. Ruiz, F.B. Ortega, I. Labayen // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2013. – Vol. 62, №3. – P. 223-230.

274. Ryan, A.S. Skeletal muscle myostatin gene expression and sarcopenia in overweight and obese middle-aged and older adults / A.S. Ryan, G. Li // *JCSM Clinical Reports*. – 2021. – Vol. 6, №4. – P. 137-142.

275. Ryu, J.Y. Association between body size phenotype and sleep duration : Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (KNHANES V) / J.Y. Ryu, J.S. Lee, H.C. Hong [et al.] // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64, №3. – P. 460-466.

276. Sáinz, N. Leptin resistance and diet-induced obesity : central and peripheral actions of leptin / N. Sáinz, J. Barrenetxe, M.J. Moreno-Aliaga [et al.] // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64, №1. – P. 35-46.

277. Salgaço, M.K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus / M.K. Salgaço, L.G.S. Oliveira, G.N. Costa [et al.] // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2019. – Vol. 103, №23-24. – P.9229-9238.

278. Samaropoulos, X.F. A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS family study / X.F. Samaropoulos, K.G. Hairston, A. Anderson [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21, №11. – P. 2303-2309.
279. Samocha-Bonet, D. Metabolically healthy and unhealthy obese the 2013 Stock Conference report / D. Samocha-Bonet, V.D. Dixit, C.R. Kahn // *Obesity Reviews*. – 2014. – Vol. 15(9). – P. 697-708.
280. Sarfraz, M.H. Personalized nutrition, microbiota, and metabolism : A triad for eudaimonia / M.H. Sarfraz, A. Shahid, S. Asghar [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.1038830/full> (дата обращения: 18.01.2023).
281. Scheithauer, T.P.M. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes / T.P.M. Scheithauer, E. Rampanelli, M. Nieuwdorp [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.571731/full> (дата обращения: 18.01.2023).
282. Schmitz, J. Obesogenic memory can confer long-term increases in adipose tissue but not liver inflammation and insulin resistance after weight loss / J. Schmitz, N. Evers, M. Awazawa [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2016. – Vol. 5, №5. – P. 328–339.
283. Schoeler, M. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism / M. Schoeler, R. Caesar // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2019. – Vol. 20, №4. – P. 461-472.
284. Schulze, M.B. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women / M.B. Schulze, S. Liu, E.B. Rimm [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 80, №2. – P. 348-356.
285. Scully, J.L. What is a disease? / J.L. Scully // *EMBO Reports*. – 2004. – Vol. 5, №7. – P. 650-653.
286. Šebunova, N. Changes in adipokine levels and metabolic profiles following bariatric surgery / N. Šebunova, J. Štšepetova, T. Kullisaar [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – Vol. 22, №1. – URL: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-00942-7> (дата обращения: 18.01.2023).
287. Seidah, N.G. Expanding Biology of PCSK9 : Roles in Atherosclerosis and Beyond / N.G. Seidah, D. Garçon // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2022. – Vol. 24, №10. – P. 821-830.
288. Semba, R.D. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance : the Baltimore Longitudinal Study of Aging / R.D. Semba,

K. Sun, J.M. Egan [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, №4. – P. 1375-1382.

289. Sender, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *Cell*. – 2016. – Vol. 164, №3. – P. 337-340.

290. Seo, J.B. Knockdown of Ant2 Reduces Adipocyte Hypoxia And Improves Insulin Resistance in Obesity / J.B. Seo, M. Riopel, P. Cabrales [et al.] // *Nature Metabolism*. – 2019. – Vol. 1, №1. – P. 86-97.

291. Sergeev, I.N. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity / I.N. Sergeev, T. Aljutaily, G. Walton [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/222> (дата обращения: 18.01.2023).

292. Shen, J. Low-density lipoprotein receptor signaling mediates the triglyceride-lowering action of *Akkermansia muciniphila* in genetic-induced hyperlipidemia / J. Shen, X. Tong, N. Sud [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36, №7. – P. 1448–1456.

293. Shen, N. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity / N. Shen, A. Caixàs, M. Ahlers [et al.] // *Surgery of Obesity and related diseases*. – 2019. – Vol. 15, №8. – P. 1367-1373.

294. Shenderov, B.A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages / B.A. Shenderov // *Anaerobe*. – 2011. – Vol. 17, №6 – P. 490-495.

295. Shenderov, B.A. Probiotics and Functional Foods / B.A. Shenderov // *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. – 2011. – URL: <http://www.eolss.net/Sample-Chapters/C03/E5-10-14.pdf> (дата обращения: 18.01.2023).

296. Shin, D. Fruit and Vegetable Consumption Interacts With HNF1A Variants on the C-Reactive Protein / D. Shin, K.W. Lee // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.900867/full> (дата обращения: 18.01.2023).

297. Shin, J.Y. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J.Y. Shin, J.Y. Kim, H.T. Kang [et al.] // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2015. – Vol. 66, №4. – P. 416-425.

298. Shin, M.J. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals : low inflammation and LDL oxidation in MHO women / M.J. Shin, Y.J. Hyun, O.Y. Kim [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Vol. 30, №10. – P. 1529-1534.

299. Silvestre, R.A. Effect of leptin on insulin, glugacon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas / R.A. Silvestre, J. Rodríguez-Gallardo, E.M. Egido [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2001. – Vol. 33, №4. – P. 207-212.
300. Singh, A.K. Association of resistin with insulin resistance and factors of metabolic syndrome in north Indians / A.K. Singh, S. Tiwari, A. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 30, №3. – P. 255-262.
301. Slagter, S.N. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study / S.N. Slagter, E. Corpeleijn, M.M. van der Klauw [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2018. – Vol. 17, №1. – URL: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-018-0319-0> (дата обращения: 18.01.2023).
302. Smith, G.I. Metabolically healthy obesity : facts and fantasies / G.I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, №10. – P. 3978-3989.
303. Soriguer, F. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study / F. Soriguer, C. Gutiérrez-Repiso, E. Rubio-Martín [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, №6. – P. 2318-2325.
304. Souren, N.Y. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities / N.Y. Souren, A.D. Paulussen, R.J. Loos [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, №10. – P. 2107-2116.
305. Srivastava, R.K. The Microbiome and Gut Endocannabinoid System in the Regulation of Stress Responses and Metabolism / R.K. Srivastava, B. Lutz, I. Ruiz de Azua // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.867267/full> (дата обращения: 18.01.2023).
306. Stadlbauer, V. Liver-Gut-Interaction : Role of Microbiome Transplantation in the Future Treatment of Metabolic Disease / V. Stadlbauer // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4426/13/2/220> (дата обращения: 18.01.2023).
307. Staiger, H. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men / H. Staiger, M. Keuper, L. Berti [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2017. – Vol. 38, №5. – P. 468-488.
308. Stanislowski, M.A. Gut microbiota phenotypes of obesity / M.A. Stanislowski, D. Dabelea, L.A. Lange [et al.] // *npj Biofilms and Microbiomes*. – 2019. – Vol. 5, №1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41522-019-0091-8> (дата обращения: 18.01.2023).

309. Steinberg, H.O. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release / H.O. Steinberg, G. Brechtel, A. Johnson [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – Vol. 94, №3. – P. 1172-1179.
310. Stengel, A. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-correlation with body mass index / A. Stengel, T. Hofmann, M. Goebel-Stengel [et al.] // *Peptides*. – 2013. – Vol. 39. – P. 125-30.
311. Stephens, R.W. Gut Microbiota : From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity / R.W. Stephens, L. Arhire, M. Covasa // *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. – Vol. 26, №5. – P. 801-809.
312. Su, K.Z. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity : A Systematic Review and Meta-Analysis / K.Z. Su, Y.R. Li, D. Zhang // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01399/full> (дата обращения: 18.01.2023).
313. Szczepańska, E. FGF21: A Novel Regulator of Glucose and Lipid Metabolism and Whole-Body Energy Balance / E. Szczepańska, M. Gietka-Czernel // *Hormone and Metabolic Research*. – 2022. – Vol. 54, №4. – P. 203-211.
314. Tang, R. Smoking Is a Risk Factor of Coronary Heart Disease through HDL-C in Chinese T2DM Patients : A Mediation Analysis / R. Tang, S. Yang, W. Liu [et al.] // *Journal of Healthcare Engineering*. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2020/8876812/> (дата обращения: 18.01.2023).
315. Taniguchi, H. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men / H. Taniguchi, K. Tanisawa, X. Sun [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, №10. – P. E1877- E1884.
316. Tarini, J. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects / J. Tarini, T.M.S. Wolever // *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. – 2010. – Vol. 35, №1. – P. 9-16.
317. Thaiss, C.A. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis / C.A. Thaiss, D. Zeevi, M. Levy [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 159, № 3. – P. 514-529.
318. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality : individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents / Global BMI Mortality Collaboration, E.D. Angelantonio, S. Bhupathiraju [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, №10046. – P. 776-786.

319. Tibana, R.A. Levels Are not Associated to Resistance Training-Induced Alterations in Body Mass Composition in Older Untrained Women with and without Obesity / R.A. Tibana, D. da Cunha Nascimento, N.M. Frade de Souza [et al.] // *The journal of nutrition, health & aging*. – 2017. – Vol. 21, №3. – P. 241-246.
320. Torres-Fuentes, C. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling / C. Torres-Fuentes, A.V. Golubeva, A.V. Zhdanov [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2019. – Vol. 33, №12. – P. 13546-13559.
321. Tsatsoulis, A. Metabolically Healthy Obesity : Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences / A. Tsatsoulis, S.A. Paschou // *Current Obesity Reports*. – 2020. – Vol. 9, №2. – P. 109-120.
322. Tucker, L.A. Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women / L.A. Tucker, K.S. Thomas // *The Journal of Nutrition*. – 2009. – Vol. 139, №3. – P. 576-581.
323. Turnbaugh, P.J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunencko [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 457, №7228. – P. 480-484.
324. Twig, G. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults / G. Twig, A. Afek A, E. Derazne [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, №11. – P. 2989-2995.
325. Ugur, K. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity / K. Ugur, S. Aydin // *International Journal of Endocrinology*. – 2019. – Vol. 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/2521096/> (дата обращения: 18.01.2023).
326. Ussar, S. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome / S. Ussar, S. Fujisaka, C.R. Kahn // *Molecular Metabolism*. – 2016. – Vol. 5, №9. – P. 795-803.
327. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities : a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease / J. Vague // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1956. – Vol. 4, №1. – P. 20-34.
328. Vallianou, N.G. Microbiome and hypertension : where are we now? / N.G. Vallianou, E. Geladari, D. Kounatidis // *Journal of cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 21, №2. – P. 83-88.
329. van Vliet-Ostapchouk, J.V. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe : a collaborative analysis of ten large cohort studies / J.V. van Vliet-Ostapchouk, M.L. Nuotio, S.N. Slagter [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2014. – Vol. 14,

№9. – URL: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-14-9> (дата обращения: 18.01.2023).

330. Verhaar, B.J.H. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis : A Review / B.J.H. Verhaar, A. Prodan, M. Nieuwdorp [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, №10. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/2982> (дата обращения: 18.01.2023).

331. Verhoog, S. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* : A Systematic Review / S. Verhoog, P.E. Taneri, Z.M. Roa Díaz [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №7. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1565> (дата обращения: 18.01.2023).

332. Vishvanath, L. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity / L. Vishvanath, R.K. Gupta // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, №10. – P. 4022-4031.

333. Visioli, F. Nutritional support in the pharmacological treatment of metabolic syndrome / F. Visioli // *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 668, Suppl.1. – P. S43-S49.

334. von Schnurbein, J. Leptin Is Not Essential for Obesity-Associated Hypertension / J. von Schnurbein, J. Manzoor, S. Brandt [et al.] // *Obesity Facts*. – 2019. – Vol. 12, №4. – P. 460-475.

335. Vrieze, A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, №4. – P. 913-916.e7.

336. Wahlström, A. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism / A. Wahlström, S.I. Sayin, H-U. Marschall [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 24, №1. – P. 41-50.

337. Walters, W.A. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD / W.A. Walters, Z. Xu, R. Knight // *FEBS Letters*. – 2014. – Vol. 588, №22. – P. 4223 – 4233.

338. Wang, B. Dynamic status of metabolically healthy overweight/obesity and metabolically unhealthy and normal weight and the risk of type 2 diabetes mellitus : A cohort study of a rural adult Chinese population / B. Wang, M. Zhang, S. Wang [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 12, №1. – P. 61-71.

339. Wang, C.Y. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults / C-Y. Wang, T-A. Lin, K-H. Liu [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2019. – Vol. 43, №5. – P. 1019-1025.

340. Wang, J. Large mid-upper arm circumference is associated with reduced insulin resistance independent of BMI and waist circumference : A cross-sectional study in the Chinese

population / J. Wang, L. He, N. Yang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1054671/full> (дата обращения: 18.01.2023).

341. Wang, M. Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity / M. Wang, C. Yin, L. Wang [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2019. – Vol. 75, №4. – P. 205-212.

342. Wang, Y. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion / Y. Wang, H. Qu, X. Xiong [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Vol. 2018. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/9471583/> (дата обращения: 18.01.2023).

343. Wang, Z. Cigarette Smoking and Adipose Tissue : The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis / Z. Wang, D. Wang, Y. Wang // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/3102737/> (дата обращения: 18.01.2023).

344. *Williams Textbook of Endocrinology* / S. Melmed, R. Koenig, C. Rosen [et al.] – 14th Edition. – Elsevier Health Sciences, 2019. – 1792 pages. – ISBN 9780323711548.

345. Wu, Y. Activation of AMPK α 2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance in vivo / Y. Wu, P. Song, W. Zhang // *Nature Medicine*. – 2015. – Vol. 21, №4. – P. 373-382.

346. Yaghootkar, H. Genetic Evidence for a Link Between Favorable Adiposity and Lower Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Heart Disease / H. Yaghootkar, L.A. Lotta, J. Tyrrell [et al.] // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, №8. – P. 2448-2460.

347. Yan, J. The association between breastfeeding and childhood obesity : a meta-analysis / J. Yan, L. Liu, Y. Zhu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – URL: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-1267> (дата обращения: 18.01.2023).

348. Yanai, H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression : Mechanisms and Perspectives / H. Yanai, H. Yoshida // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, №5. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/5/1190> (дата обращения: 18.01.2023).

349. Yang, T. Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang, M.M. Santisteban, V. Rodriguez [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, №6. – P. 1331-1340.

350. Yoon, J. The ratio of serum leptin to adiponectin provides adjunctive information to the risk of metabolic syndrome beyond the homeostasis model assessment insulin resistance : The

Korean Genomic Rural Cohort Study / J. Yoon, J.K. Park, S.S. Oh [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 412, №23-24. – P. 2199-2205.

351. Yosae, S. Adiponectin: An Indicator for Metabolic Syndrome / S. Yosae, M. Khodadost, A. Esteghamati [et al.] // *Iranian Journal of Public Health*. – 2019. – Vol. 48, №6. – P. 1106-1115.

352. Yosae, S. Serum irisin levels in metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity : A case-control study / S. Yosae , R. Basirat, A. Hamidi [et al.] // *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2020. – Vol. 34. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456437/> (дата обращения: 18.01.2023).

353. Yu, S.R. Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product as Effective Markers of Different Obesity Phenotypes in Korean Adults : A Cross-Sectional Analysis / S.R. Yu, K.A. Shin // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2023. – Vol. 16. – P. 495-504.

354. Yuan, M. Asprosin : A Novel Player in Metabolic Diseases / M. Yuan, W. Li, Y. Zhu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00064/full> (дата обращения: 18.01.2023).

355. Yun, E. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations / E.Yun, H.Kimm, J.JO [et al.] // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59, №3. – P. 424-429.

356. Yun, Y. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort / Y. Yun, H-N. Kim, S.E. Kim [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2017. – Vol. 17, №1. – URL: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-017-1052-0> (дата обращения: 18.01.2023).

357. Zeb, F. Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating : A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition / F. Zeb, T. Osaili, R.S. Obaid [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, №2. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/2/259> (дата обращения: 18.01.2023).

358. Zhang, M. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance : A systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Zhang, T. Hu, S. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5, № 18495. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep18495> (дата обращения: 18.01.2023).

359. Zhang, M.H. Resistin, exercise capacity, and inducible ischemia in patients with stable coronary heart disease : data from the Heart and Soul study / M.H. Zhang, B. Na, N.B. Schiller [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213, №2. – P. 604-610.

360. Zhang, X. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance / X. Zhang, D. Shen, Z. Fang [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, №8. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071108> (дата обращения: 18.01.2023).

361. Zhang, X. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus / X. Zhang, H. Jiang, X. Ma [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2020. – Vol. 11, №2. – P. 349-355.

362. Zhang, Y. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, Y. Li, L. Yu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, №25. – P. 41529-41537.

363. Zhang, Z. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway / Z. Zhang, Y. Tan, L. Zhu [et al.] // *Life Sciences*. – 2019. – Vol. 231. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320519304801?via%3Dihub> (дата обращения: 18.01.2023).

364. Zheng, R. Prevalence and determinants of metabolic health in subjects with obesity in Chinese population / R. Zheng, M. Yang, Y. Bao [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2015. – Vol. 12, №11. – P. 13662-13677.

365. Zheng, R. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity : a systematic review and meta-analysis / R. Zheng, D. Zhou, Y. Zhu // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2016. – Vol. 70, №10. – P. 1024-1031.

366. Zhou, B. Worldwide trends in diabetes since 1980 : a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants / B. Zhou, Y. Lu, K. Hajifathalian [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387, №10027. – P. 1513-1530.

367. Zocchi, M. A Potential Interplay between HDLs and Adiponectin in Promoting Endothelial Dysfunction in Obesity / M. Zocchi, M. Della Porta, F. Lombardoni [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, №6. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/6/1344> (дата обращения: 18.01.2023).

ПРИЛОЖЕНИЕ**Анкета**

дата _____

номер анкеты/истории болезни _____

1. ФИО _____

2. Возраст _____

3. Дата рождения _____

4. Адрес _____

5. Профессия и режим работы _____

6. Телефон _____

7. Адрес электронной почты _____

8. Антропометрические показатели:

-рост _____ вес _____ ОТ _____ ИМТ _____

9. Жалобы на момент осмотра _____

10. Общеклинический осмотр по органам и системам:**ССС:**

АД _____ ЧСС _____ пульс _____

Данные аускультации _____

Дыхательная система:

ЧДД _____

Данные аускультации _____

Пищеварительная система:

Частота и консистенция стула _____

Данные пальпации _____

Кожные покровы и видимые слизистые _____

11. Семейное положение:

-замужем/женат

-не замужем/не женат

12. Ваш вес при рождении_____

-путь родоразрешения: кесарево сечение/ естественный

-тип вскармливания: смесь/ грудное молоко (длительность кормления _____)

13. Динамика веса вашей мамы во время беременности:

14. Для женщин:

-вес на момент менархе _____

-возраст менархе _____

-регулярность менструального цикла _____

-динамика веса во время беременности _____

-количество родов, вес детей при рождении _____

-путь родоразрешения: кесарево сечение/естественный путь

-вид кормления ребенка: смесь/грудное вскармливание (длительность кормления _____)

15. Колебания веса в течение жизни:

-в детстве _____

-в подростковом возрасте _____

-после наступления менопаузы _____

-какие диеты использовали _____

-какие препараты для снижения веса принимали _____

-какие были достигнуты результаты _____

16. Как часто вы употребляете овощи:

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

17. Как часто вы употребляете фрукты:

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

18. Как часто вы употребляете кисломолочные продукты:

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

19. Как часто вы употребляете мясо, рыбу, яйца, творог:

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

20. Как часто и вы употребляете колбасные изделия:

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

-не употребляю _____

21. Как часто вы употребляете кондитерские изделия (сахар, мед, конфеты, торты):

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

22. Как часто в вашем рационе присутствуют жиры (растительное масло, майонез, сметана, сливочное масло):

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

23. Количество приемов пищи в течение дня:

-1-2 раза

-3-4 раза

-5-6 раз

24. Едите ли вы ночью:

-да

-нет

25. Как часто в рационе присутствуют сладкие напитки (в том числе газированные)

-ежедневно _____

-2-3 раза в неделю _____

-1 раз в неделю и реже _____

26. Курение

-нет/да

-стаж курения _____

-количество сигарет в день _____

27. Прием алкоголя

-да/нет

-вид алкоголя _____

-как часто _____

-какое количество _____

28. Наличие зависимостей (игровая, компьютерная, наркотическая, алкогольная)

-да

-нет

29. Наличие диагностированных хронических заболеваний:

30. Наследственный анамнез: наличие у близких родственников (отец, мать, тети, дяди, братья, сестры) ожирения, диабета, бронхиальной астмы, патологии сердечно-сосудистой системы (инфаркт, инсульт, гипертоническая болезнь) _____

31. Перенесенные оперативные вмешательства:

32. Какие препараты принимаете в настоящее время или курсами (в том числе витамины, БАДы):

33. Прием антибиотиков:

-сколько раз в год _____

-название препарата _____

-последний прием _____

-прием антибиотиков во время беременности _____

34. В какое время ложитесь спать?

35. В какое время просыпаетесь?

36. Как часто вы совершаете перелеты?

37. Какова ваша сексуальная активность?

1- чаще, чем 1 раз в неделю

2- 2-4 раза в месяц

3- 1 раз в месяц и реже

4- очень редко или не бывает

38. Какова обычная продолжительность ваших пеших прогулок в течение дня?

- до 20 минут

- 20-40 минут

-40-60 минут

-60-90 минут

-1,5 ч и более