

## АДИПОКИНЫ И МИОКИНЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ФЕНОТИПОВ ОЖИРЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РАЗНООБРАЗИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

А. В. Шестопалов<sup>2,3</sup>, Л. А. Ганенко<sup>1</sup> ✉, Т. В. Григорьева<sup>4</sup>, А. В. Лайков<sup>4</sup>, И. Ю. Васильев<sup>4</sup>, И. М. Колесникова<sup>3</sup>, Ю. Л. Набока<sup>4</sup>, Н. И. Волкова<sup>1</sup>, С. А. Румянцев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Центр цифровой и трансляционной биомедицины «Центр молекулярного здоровья», Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>4</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Республика Татарстан, Россия

В настоящее время выделяют метаболически здоровое ожирение (МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО). Жировая и мышечная ткани могут определять фенотип ожирения за счет выработки адипокинов и миокинов. В формировании МЗО участвует и микробное сообщество кишечника. Целью работы было изучить уровни адипокинов и миокинов и их связь с альфа-разнообразием микробиома кишечника при МЗО и МНЗО. Из 265 обследуемых сформированы две группы: здоровые лица и пациенты с ожирением. Последние были разделены на две подгруппы: пациенты с МЗО и пациенты с МНЗО. У обследуемых определяли индекс массы тела, окружность талии, индекс HOMA-IR, уровень адипокинов и миокинов, таксономический состав микробиома кишечника и индексы альфа-разнообразия, оценивали липидный и углеводный обмен. Выявлены статистически значимые различия уровней адипокинов и миокинов, а также их взаимосвязь с показателями разнообразия микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения. При МЗО и МНЗО уровень адипонектина был значимо ниже ( $p < 0,05$ ), а лептина и аспросина — выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты с МНЗО имели уровни адипонектина и лептина более низкие ( $p < 0,05$ ), чем пациенты с МЗО. При МНЗО статистически значимо выше уровень FGF21. Массовый корреляционный анализ при МЗО показал связь между уровнем глюкозы с индексами разнообразия микробиома кишечника, которая отсутствовала при МНЗО, что указывает на утрату влияния микробиоты кишечника на регуляцию уровня глюкозы крови при МНЗО и о различной регуляторной роли микробиоты кишечника в оси «микробиом кишечника — печень — жировая и мышечная ткани» при МЗО и МНЗО. Полученные данные указывают на взаимосвязь между разнообразием микробиома кишечника и фенотипом ожирения.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболически здоровое ожирение, адипокины, миокины, альфа-разнообразие микробиома кишечника

**Финансирование:** работа выполнена в рамках реализации госконтракта № 0373100122119000041 по проекту «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий от здоровых доноров и пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, нарушением мукозального барьера желудочно-кишечного тракта с целью выявления кандидатных видонеспецифических медиаторов систем quorum sensing микробиоты человека, модулирующих эндокринную и метаболическую функцию жировой ткани».

**Вклад авторов:** Л. А. Ганенко — концепция исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Н. И. Волкова — планирование и руководство исследованием, редактирование статьи; С. А. Румянцев — дизайн исследования, редактирование статьи; Т. В. Григорьева — работа с базой данных, анализ результатов; А. В. Лайков — анализ данных и интерпретация результатов; И. Ю. Васильев — концепция исследования, редактирование статьи; А. М. Гапонов — анализ литературы, дизайн исследования, редактирование статьи; Ю. Л. Набока — анализ данных и интерпретация результатов, редактирование статьи; А. В. Шестопалов — поиск источников финансирования, работа с массивом данных, статистическая обработка результатов, написание статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (протокол № 20/19 от 12.12.2019); все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Лилия Александровна Ганенко  
переулок Нахичеванский, дом 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия; ganenko.lilia@yandex.ru

**Статья получена:** 19.12.2022 **Статья принята к печати:** 21.01.2023 **Опубликована онлайн:** 17.02.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.004

## ADIPOKINES AND MYOKINES AS INDICATORS OF OBESE PHENOTYPES AND THEIR ASSOCIATION WITH THE GUT MICROBIOME DIVERSITY INDICES

Shestopalov AV<sup>2,3</sup>, Ganenko LA<sup>1</sup> ✉, Grigoryeva TV<sup>4</sup>, Laikov AV<sup>4</sup>, Vasilyev IYu<sup>4</sup>, Kolesnikova IM<sup>3</sup>, Naboka YuL<sup>4</sup>, Volkova NI<sup>1</sup>, Roumiantsev SA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Center for Molecular Health, Institute of Digital and Translational Biomedicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Kazan Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

Today, metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically unhealthy obesity (MUO) are distinguished. Adipose and muscle tissues can determine the obese phenotype due to adipokine and myokine production. Gut microbial community is also involved in MHO. The study was aimed to reveal the features of adipokine and myokine levels and their association with the gut microbiome alpha diversity in patients with MHO and MUO. A total of 265 subjects were divided into two groups: healthy individuals and obese patients. The latter were divided into two subgroups: patients with MHO and patients with MUO. Body mass index, waist circumference, HOMA-IR, adipokine and myokine levels, gut microbiome taxonomic composition, alpha diversity indices were defined in all the surveyed individuals, lipid and carbohydrate metabolism was also assessed. Significant differences in the adipokine and myokine levels and their association with the gut microbiome diversity indicators were revealed in patients with different obese phenotypes. Patients with MHO and MUO showed significantly lower adiponectin levels ( $p < 0.05$ ) and significantly higher leptin and asprosin levels ( $p < 0.05$ ) than healthy individuals. Patients with MUO had lower adiponectin and leptin levels ( $p < 0.05$ ) than patients with MHO. Significantly higher FGF21 levels were observed in patients with MUO. Large-scale correlation analysis revealed the relationship between the glucose levels and the gut microbiome diversity indices that was missing in patients with MUO. This indicated the loss of the microbiota diversity effects on the blood glucose control in individuals with MUO, as well as different regulatory roles in the gut microbiome–liver–muscle/adipose tissue axes of individuals with MHO and MUO played by gut microbiota. The findings show the relationship between the gut microbiome diversity and the obese phenotype.

**Keywords:** obesity, metabolically healthy obesity, adipokines, myokines, gut microbiome alpha diversity

**Funding:** the study was conducted as part of the State Assignment № 0373100122119000041, the project "Creation of a bank of blood serum and fecal samples from healthy donors and patients with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, impaired mucosal barrier of the gastrointestinal tract with the aim of identifying candidate species-specific mediators of quorum sensing microbiota systems human modulating endocrine and metabolic function of adipose tissue".

**Author contribution:** Ganenko LA — study concept, data acquisition and analysis, manuscript writing; Volkova NI — research planning and management, manuscript editing; Roumiantsev SA — study design, manuscript editing; Grigoryeva TV — working with the database, analysis of the results; Laikov AV — data analysis and interpretation of the results; Vasilyev IYu — study concept, manuscript editing; Gaponov AM — literature review, study design, manuscript editing; Naboka YuL — data analysis and interpretation of the results, manuscript editing; Shestopalov AV — search for sources of funding, working with data sets, statistical data processing, manuscript writing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (protocol № 20/19 of 12 December 2019); the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Lilia A. Ganenko  
Nakhichevansky pereulok, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia; ganenko.lilia@yandex.ru

**Received:** 19.12.2022 **Accepted:** 21.01.2023 **Published online:** 17.02.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.004

Осложнения, связанные с ожирением, снижают качество и продолжительность жизни [1]. Однако ожирение не всегда сопровождается метаболическими нарушениями, в связи с чем выделяют метаболически здоровое ожирение (МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО) [2]. Распространенность МЗО составляет 6–60% среди пациентов с ожирением в зависимости от критериев диагностики МЗО [3]. Классификация ожирения по уровню ИМТ не дает полного представления о состоянии здоровья и потенциальном риске будущих неблагоприятных исходов, что было отражено в рекомендациях ААСЕ/ACE (The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology, США, 2014 г.), предлагающих при классификации ожирения учитывать в том числе и метаболический статус [4]. Жировая и мышечная ткани играют важную роль в поддержании метаболического гомеостаза путем секреции биологически активных пептидов — адипокинов и миокинов [5]. Дисбаланс этих повышающих и понижающих инсулиносенситивность и адипогенез адипокинов и миокинов может способствовать развитию метаболических осложнений, таких как инсулинорезистентность, вялотекущее воспалительное ремоделирование жировой ткани, внеклеточное депонирование липидов, атеросклероз и др. [6]. Известно, что адипонектин оказывает инсулинсенсбилизирующее, антиатерогенное и противовоспалительное действие [7]. В то время как адипокины лептин и резистин, наоборот, представляют собой потенциальные факторы инсулинорезистентности, оказывающие плейотропное действие на потребление пищи, нейроэндокринную регуляцию гипоталамуса, репродуктивную функцию и энергетический обмен [8]. Данные по недавно обнаруженному адипокину аспросину крайне фрагментарны: есть предположения, что он способен оказывать влияние на метаболизм глюкозы и, вероятно, связан с ожирением и что его уровень может быть маркером ранней диагностики сахарного диабета [9]. Информация о роли миокина миостатина в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности в настоящее время ограничена. Некоторые авторы предлагают использовать миостатин для идентификации МНЗО [10]. Инсулинчувствительный миокин FGF21 действует как метаболический регулятор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы [11]. В последнее время интерес у исследователей вызывает секретируемый фибробластами и остеобластоподобными клетками пептид остеокин. Его патофизиологическая роль малоизучена [12]. Единичные результаты у пациентов с ожирением и инсулиновой резистентностью продемонстрировали более высокий его уровень по сравнению со здоровыми обследуемыми [13]. В последнее десятилетие микробиоту кишечника рассматривают в качестве фактора, влияющего на развитие ожирения. Микробиота может влиять на метаболический фенотип как путем прямого воздействия на доступность энергии и питательных веществ, так и посредством модуляции сигнальных и метаболических путей макроорганизма. Появляется все больше данных, что для оптимального симбиотического взаимодействия с макроорганизмом и предотвращения развития в том числе внекишечных заболеваний необходимы баланс и разнообразие микроорганизмов [14]. Разнообразие микробиома отражает количество различных видов бактерий в нем. Выделяют два вида разнообразия: альфа-разнообразие (в пределах одного биотопа) и бета-разнообразие (между отдельными биотопами).

Альфа-разнообразие оценивают по индексам Chao 1, Шеннона, Симпсона (прямой и обратный), Джини Симпсона и Бергера-Паркера. Индекс Chao 1 используют для определения меры наблюдаемого/скрытого разнообразия, индекс Шеннона — для определения меры разнообразия и плавности микробиома (более высокое значение данных индексов соответствует большему разнообразию); индекс Симпсона описывает вероятность принадлежности любых двух особей, случайно отобранных из неопределенно большого сообщества, к разным видам, по мере увеличения его значения разнообразие уменьшается; индекс Бергера-Паркера выражает меру доминирования вида в микробиоме, чем выше его значение, тем меньше альфа-разнообразия [15]. Предыдущие исследования показали, что микробиом кала людей с ожирением менее разнообразен, чем у худых людей [16]. Показано также снижение микробного разнообразия у 75% пациентов с морбидным ожирением и у 40% — с ожирением I и II степени [17, 18]. Некоторые авторы обнаружили прямую корреляцию между снижением разнообразия микробиома кишечника и МНЗО [19]. Несмотря на то что число исследований, оценивающих роль адипокинов и миокинов в формировании МЗО, а также их взаимосвязь с показателями разнообразия микробиома кишечника ограничены, описанные в литературе ассоциации между адипонектином, резистином и FGF21 с МЗО [5, 6] легли в основу научной гипотезы данного исследования — разные профили адипокинов и миокинов могут способствовать диссоциации ожирения на фенотипы. Цель исследования — выявить особенности уровней адипокинов и миокинов и их связь с показателями разнообразия микробиома кишечника у пациентов с разными фенотипами ожирения.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья». Набор пациентов проводили с 2019 по 2020 г. Все обследуемые были разделены на две основные группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ): в группу 1 были включены здоровые лица (контрольная), в группу 2 — пациенты с ожирением. Далее группа 2 была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия метаболических осложнений: в подгруппу 2а вошли пациенты с МЗО, в подгруппу 2б — с МНЗО. Критерии включения: возраст старше 18 лет; отсутствие приема антибиотиков, пре- и пробиотических препаратов в течение трех месяцев до включения в исследование. Дополнительные критерии включения в группу 1:  $18,5 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ ; отсутствие дислипидемии, гипергликемии и артериальной гипертензии (АГ). Дополнительные критерии включения в группу 2:  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ , ОТ у мужчин  $> 102 \text{ см}$ , у женщин  $> 88 \text{ см}$ . В подгруппу 2а были включены пациенты, имеющие  $<$  трех критериев а в подгруппу 2б  $\geq$  трех критериев NCEP-ATP III (The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATPIII)), включающие следующие показатели: систолическое артериальное давление (САД)  $> 130$  и/или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $> 85 \text{ мм рт. ст.}$ , глюкоза плазмы натощак (ГПН)  $\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$ , триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ , липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,29$

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 n = 129	Группа 2 n = 136	p
Мужчины	15 (11,6%)	28 (20,6%)	0,621
Женщины	114 (88,3%)	108 (79,4%)	0,613
Возраст/лет	39,6 ± 4,2	54,6 ± 4,7	0,032
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,8 [19; 23]	34 [31; 36]	0,024
ОТ, см	74 [69; 75,5]	100 [95; 103]	0,011
САД, мм рт. ст.	120,5 [90; 125]	135 [125; 145]	0,034
ДАД, мм рт. ст.	74,5 [60; 90]	85 [80; 90]	0,001
ГПН, ммоль/л	3,96 [4,05; 5,1]	5,57 [5,1; 6,93]	0,0001
ОХС, ммоль/л	4,5 [4,1; 5,0]	5,42 [4,62; 6,2]	0,624
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,4; 3,21]	3,19 [2,6; 3,64]	0,745
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,93 [1,49; 2,24]	1,23 [1,11; 1,39]	0,031
ТГ, ммоль/л	0,79 [0,57; 1,13]	1,65 [1,33; 2,34]	0,001
Инсулин, пг/мл	262 [133,6; 418,2]	390 [170,02; 678,78]	0,001
НОМА-IR	1,86 [1,47; 2,82]	11,7 [5,08; 19,3]	0,001

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

(женщины), < 1,03 (мужчины), окружность талии (ОТ) > 102 см (мужчины), > 88 см (женщины). Критерии исключения: наличие тяжелых соматических заболеваний, любые заболевания желудочно-кишечного тракта, острые состояния, депрессия, алкоголизм, беременность.

### Дизайн исследования

Проведено когортное исследование. Все обследуемые прошли клинический опрос и осмотр, оценку антропометрических показателей; всем выполнено анкетирование и лабораторное обследование по следующим показателям: глюкоза плазмы натощак (ГПН), общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), адипонектин, лептин, аспросин, резистин, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), ирисин, фактор роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21), миостатин, остеокальцин и инсулин; рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, определен состав микробиома кишечника и рассчитаны индексы альфа-разнообразия по флотипам бактерий. Измерение уровня артериального давления проводили с помощью ручного тонометра (Little Doctor LD-60; КНР) по стандартной методике Н. С. Короткова. Биохимические показатели (ммоль/л) ГПН, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, ОХС исследовали фотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Hitachi; Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Количественный анализ (нг/мл) адипонектина, лептина, резистина, аспросина, VEGF, ирисина, миостатина, FGF21, остеокальцина и инсулина выполняли методом мультиплексного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Magpix (BioRad; США) с использованием наборов фирмы Milliplex (США). Концентрацию аспросина определяли методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone; США). Сбор образцов фекалий проводили согласно справочному пособию под редакцией В. В. Меньшикова

[20]. Определение состава кишечного микробиома выполняли методом NGS-секвенирования бактериальной ДНК по гену 16s рРНК (V3-V4 варибельный регион) на платформе MiSeq (Illumina; США) в режиме парноконцевого прочтения (2 × 300). Для характеристики микробиоты использовали различные индексы альфа-разнообразия бактериального сообщества.

### Статистический анализ

Для обработки использовали статистическую программу R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). Для количественных показателей рассчитывали средние ± средние квадратические отклонения; медиану и квартили (25%, 75%); минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение средних уровней в группах проводили с помощью теста Манна-Уитни. Сравнение медиан изучаемых показателей проводили с помощью теста Краскала-Уоллиса, корреляционный анализ — с применением коэффициента корреляции Спирмена. Различия признавали статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ . Кластерный анализ: массовый корреляционный анализ проводили на языке Python v3.8 для каждой группы пациентов между:

- 1) ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ГПН, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ОХС и показателями содержания адипокинов и миокинов;
- 2) каждым показателем клинических данных и показателями микробиоты (альфа-разнообразие: видовое богатство (число оперативных таксономических единиц (OTU) с ненулевой представленностью), энтропия Шеннона, индекс преобладания Бергера-Паркера, прямой и обратный индексы Симпсона, индекс Джини-Симпсона, индекс Chao1;
- 3) показателями микробиома и показателями содержания адипокинов и миокинов.

Полученные матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена далее кластеризовали между собой в пределах каждой группы пациентов по расстоянию Манхэттена.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов подгрупп 2а и 2б

Показатели	Подгруппа 2а n = 40	Подгруппа 2б n = 55	p
Мужчины	6 (15%)	11 (20%)	0,612
Женщины	34 (85%)	44 (80%)	0,51
Возраст, лет	49,05 ± 5,1	51,3 ± 3,6	0,734
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 [31; 36]	33 [31; 36]	0,591
ОТ, см	100 [96; 104]	100 [93; 102]	0,112
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-IR	7,48 [3,3; 12]	14,4 [7,57; 27,37]	0,0003
ОХС, ммоль/л	5,08 [4,31; 6,01]	5,74 [4,57; 6,5]	0,102
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,78; 3,53]	3,1 [1,95; 3,79]	0,341
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,21; 1,47]	1,2 [1,08; 1,45]	0,022
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, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

### Доступность данных

Скрипты кластерного анализа данных находятся в открытом доступе в репозитории GitHub: [https://github.com/ivasilyev/curated\\_projects/tree/master/ashestopalov/nutrition/obesity\\_elisa](https://github.com/ivasilyev/curated_projects/tree/master/ashestopalov/nutrition/obesity_elisa)

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика обследуемых групп 1 и 2 представлена в табл. 1.

Контрольная группа и пациенты с ожирением были сопоставимы по половому признаку, уровню ОХС и ХС ЛПНП. При этом обследуемые группы 1 были моложе ( $p = 0,032$ ), имели более низкое значение ИМТ ( $p = 0,024$ ) и ОТ ( $p = 0,011$ ). Также у пациентов с ожирением уровень САД, ДАД, ТГ, ГПН, инсулина и НОМА были выше ( $p < 0,05$ ), а ХС ЛПВП — ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Клинико-лабораторная характеристика пациентов подгрупп 2а и 2б представлена в табл. 2.

Подгруппы 2а и 2б были сопоставимы по количеству мужчин и женщин, возрасту обследуемых, ИМТ и ОТ. При проведении сравнительного анализа между пациентами с разными фенотипами ожирения значимые различия были выявлены по ряду показателей: 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 на себя особое внимание наличие у пациентов подгруппы 2б 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. В подгруппе 2б примечательно более чем двукратное повышение уровня триглицеридов в крови, свидетельствующее о нарушении их депонирования вследствие развития инсулинорезистентности жировой ткани, что приводит к «липотоксичности» — внеклеточному накоплению триглицеридов.

При проведении сравнительного анализа уровней адипокинов и миокинов у обследуемых групп 1 и 2 выявлены статистически значимые различия в содержании адипонектина, лептина и аспросина. У пациентов с ожирением уровень адипонектина был ниже ( $p < 0,05$ ), а лептина и аспросина — выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3). Известно, что лептин является ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой, обладающим оксигенным эффектом. Высокий уровень лептина в группе ожирения свидетельствует о торможении

Таблица 3. Содержание адипокинов, миокинов в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов с ожирением

Показатели	Группа 1 n = 129	Группа 2 n = 136	p
Адипонектин, нг/мл	2149800 [62542; 6457800]	591180 [22366; 6457800]	0,05
Лептин, пг/мл	3999,96 [1120,19; 10099,7]	11291,99 [5541,55; 17827,94]	< 0,0001
Резистин, пг/мл	52364,75 [32515,5; 116732]	46147,46 [27968,18; 104077,3]	0,35
Аспросин, пг/мл	0,18 [0; 0,36]	0,35 [0; 0,54]	0,01
VEGF, пг/мл	73,18 [44,93; 139,3]	58,45 [35,45; 143,28]	0,19
Инсулин, пг/мл	262 [133,6; 418,2]	390 [170,02; 678,78]	0,001
Остеокрин, пг/мл	55,23 [37,7; 74,28]	45,23 [34,15; 69,60]	0,14
Миостатин, пг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,6
Ирисин, пг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,58
FGF21, пг/мл	0 [0; 56,86]	0 [0; 83,45]	0,14

Таблица 4. Содержание адипокинов и миокинов в сыворотке крови у обследуемых группы 1, подгрупп 2а и 2б

Показатели	Группа 1 n = 129	Подгруппа 2а n = 40	$p_{1p1-2a}$	Подгруппа 2б n = 55	$p_{1p1-2б}$	$p_{2а-2б}$
Адипонектин, нг/мл	214980 [62542; 6457800]	75 618 [25132; 6457800]	< 0,052	57 891 [22616,75; 2606600]	< 0,054	0,003
Лептин, пг/мл	3999,96 [1120,19; 10099,7]	13808,18 [6332,91; 17956,46]	< 0,051	9942,72 [4664,47; 16802,91]	< 0,055	0,002
Инсулин, пг/мл	262 [133,6; 418,2]	284 [142,25; 529,07]	0,1	389 [221,22; 721,57]	< 0,054	0,05
Аспросин, пг/мл	0,18 [0; 0,36]	0,46 [0,23; 0,6]	< 0,05	0,38 [0; 0,57]	< 0,05	0,37
FGF21, пг/мл	0 [0; 56,8]	0 [0; 31,44]	< 0,01	13,98 [0; 90,49]	0,05	0,05
Резистин, пг/мл	52364,75 [32515,5; 116732]	48637,48 [33229,66; 97603,33]	0,5	43421,05 [26433,69; 109927,65]	0,6	0,7
VEGF, пг/мл	73,18 [44,93; 139,3]	56,33 [19,89; 145,32]	< 0,05	58,97 [39,61; 163,05]	0,26	0,34
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	0,57
Миостатин, пг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,23	0 [0; 0]	0,3	0,6
Ирисин, пг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,34	0 [0; 0]	0,26	0,7

орексигенного влияния лептина вследствие формирования резистентности к его сигналам в центральной нервной системе, т. е. о формировании лептинорезистентности, которая характеризуется снижением чувства сытости, чрезмерным потреблением питательных веществ и увеличением общей массы тела.

При сравнении уровней адипокинов и миокинов в сыворотке крови у пациентов с МЗО, МНЗО и здоровыми донорами 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. Причем пациенты с МНЗО имели более низкий ( $p < 0,05$ ) уровень адипонектина и лептина, чем пациенты с МЗО. При МНЗО было также обнаружено статистически значимое возрастание уровней FGF21 (табл. 4). Снижение уровня адипонектина укладывается в общую картину развития инсулинорезистентности с учетом его инсулиносенситивного действия. Парадоксальное, на первый взгляд, более низкое содержание лептина у пациентов с МНЗО, вероятно, является следствием инсулинорезистентности жировой ткани, приводящей к нарушению процессов терминальной дифференцировки адипоцитов, нарушению внутриклеточного депонирования триглицеридов и липотоксичности.

Корреляционный анализ показал наличие у здоровых доноров положительной корреляции между уровнями адипонектина и резистина ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,001$ ), FGF21 и миостатина ( $r = 0,543$ ;  $p = 0,001$ ), а также инсулина и лептина ( $r = 0,429$ ;  $p = 0,0001$ ), что свидетельствует о нормальном балансе в системе регуляции инсулинорезистентности и эндокринной функции жировой и мышечной тканей.

У пациентов с ожирением выявлена положительная корреляция 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 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,0001$ ). Значимые корреляционные связи обнаружены также между содержанием миокина FGF21 с миостатином ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,0001$ ), инсулина с лептином ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,0001$ ).

Уровень лептина коррелировал также с содержанием VEGF ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,002$ ), а резистина с остеокином ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,0006$ ). Данная картина корреляционных связей свидетельствует о дисбалансе в системе регуляции и вовлечения в систему регуляции фактора гипоксии, так как появляются положительные связи адипонектина с лептином и лептина с VEGF.

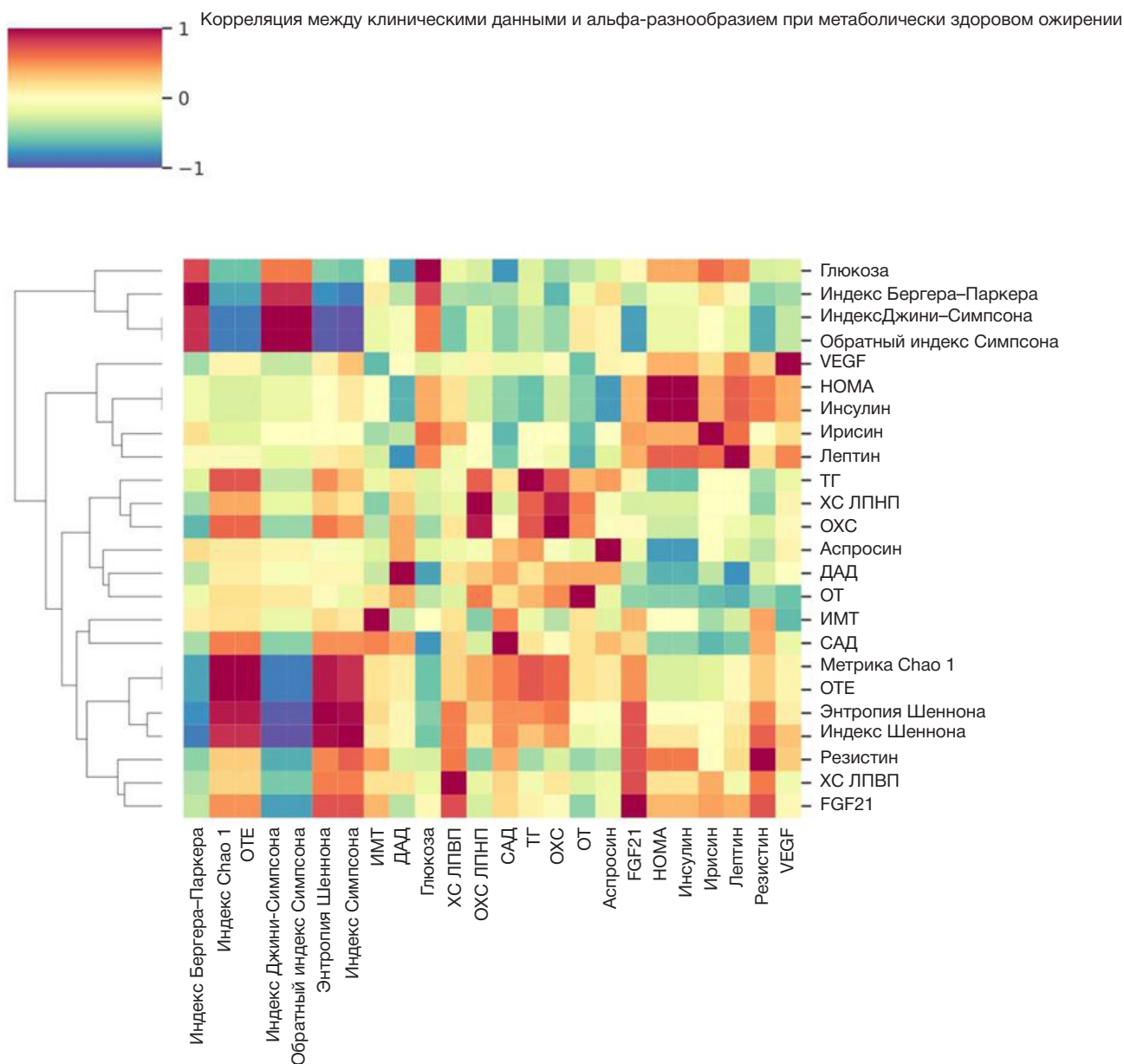
У пациентов с МЗО выявлены корреляции с уровнем остеокина — отрицательная с аспросином ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,02$ ) и резистином ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,01$ ) и положительная — с адипонектином ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ). Установлена связь между уровнями адипонектина и миостатина ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,035$ ), инсулина и лептина ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,0001$ ), а также между FGF21 с адипонектином ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,0003$ ).

При МНЗО 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 ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,005$ ). Таким образом, при развитии ожирения наблюдается возрастание роли остеокина в регуляции гормональной функции жировой и мышечной тканей. У здоровых людей 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. В итоге при ожирении формируются взаимосвязанные изменения всех трех ветвей дифференцировки мезенхимных 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. Примечательно также изменение регуляторного влияния FGF21 по мере развития ожирения. У здоровых доноров и пациентов с МНЗО этот миокин положительно коррелирует с другим

Таблица 5. Характеристики альфа-разнообразия микробиома кала у исследуемых групп пациентов

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

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



**Рис. 1.** Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с МЗО между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидограммой и показателями разнообразия микробиома кишечника

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

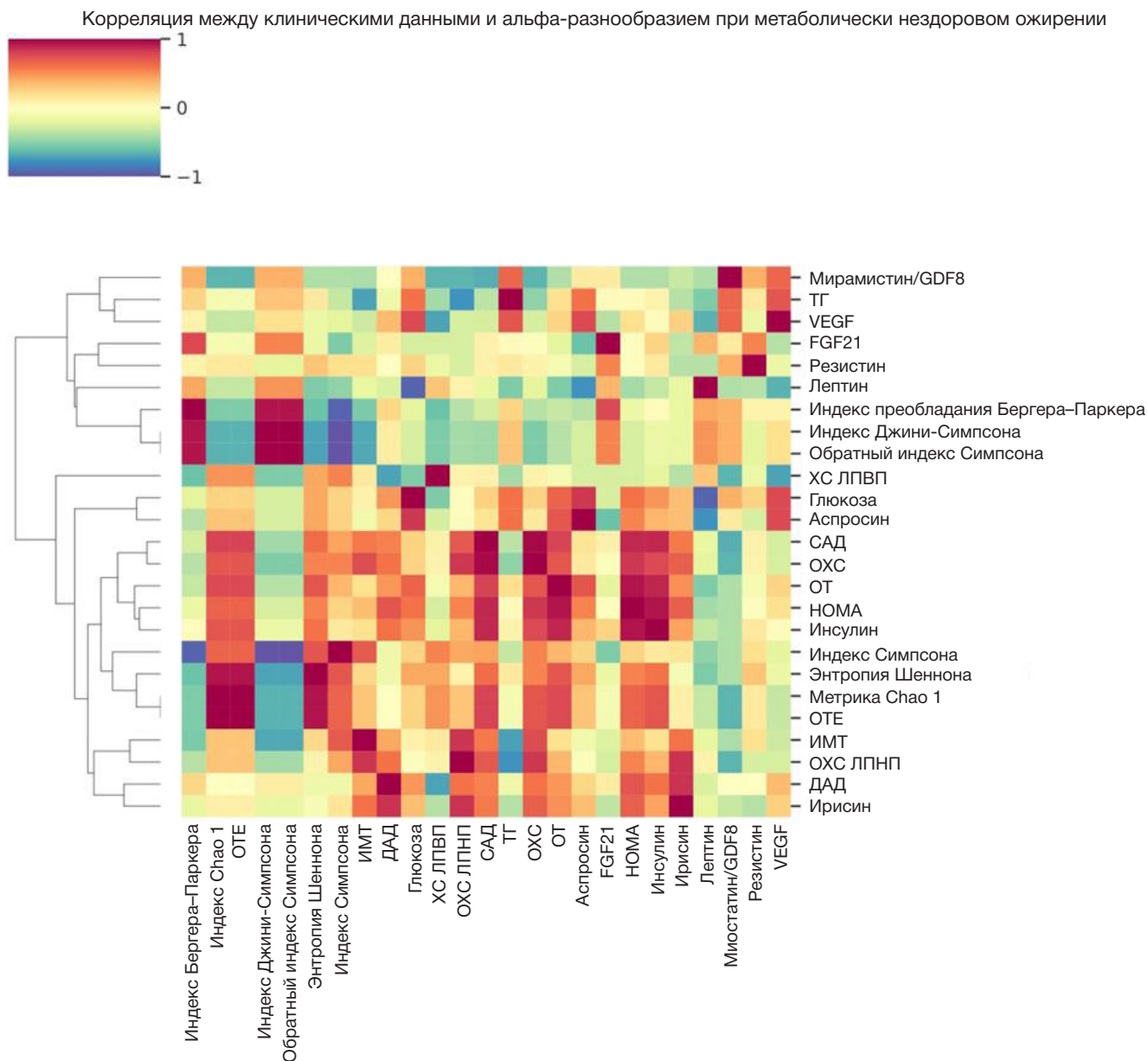
Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества в обследуемых группах были вычислены значения индексов филогенетического разнообразия Симпсона, Шеннона, Chao1 и количество OTUs. Значимые различия между группами контроля и пациентов с ожирением были обнаружены для индекса филогенетического разнообразия и индекса Chao1, что свидетельствует о снижении альфа-разнообразия в образцах кала пациентов с ожирением. При этом индекс Шеннона не различался между группами 1 и 2 [21, 22].

Следует обратить внимание, что при МЗО индексы Шеннона, Chao1 и общее количество OTU статистически значимо выше в сравнении не только 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.

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

Кластеризация корреляции уровня глюкозы с обратными индексами разнообразия микробиома кишечника демонстрирует взаимосвязь между



**Рис. 2.** Кластермэп корреляционного анализа для группы пациентов с МНЗО между глюкозой, адипокинами, миокинами, липидограммой и показателями разнообразия микробиома кишечника

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 корреляции VEGF с показателями углеводного обмена и инсулиносенситивности демонстрирует, что гипоксия оказывает регуляторное влияние при МЗО. Кластеризация корреляционных связей 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 (рис. 2). 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 сахарного диабета 2-го типа.

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

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Роль микробного сообщества и эндокринных факторов жировой и мышечной тканей в развитии ожирения исследована достаточно полно [2, 4, 5]. Однако эти

исследования практически не затрагивали различий между фенотипами ожирения и взаимосвязи 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. Снижение адипонектина согласуется с данными других авторов [1, 6]. Аналогичные закономерности показаны ранее и для уровней лептина и инсулина [1, 23]. 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 инсулиносенситивностью. В то же время при ожирении можно наблюдать и гиперплазию и гипертрофию адипоцитов, цитоплазма которых полностью заполняется ТГ, что по принципу отрицательной обратной связи вызывает блокирование дальнейшего депонирования ТГ и, как следствие, нарушение их метаболической пластичности [24]. 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, при которой меньшее количество лептина достигнет мозга, 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 ТГ [25].

Информация о роли аспросина в развитии ожирения крайне фрагментарна [26]. Результаты данного исследования показали более высокий уровень аспросина у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми лицами. В проведенном исследовании уровень аспросина при ожирении выше по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что аспросин секретируется белой жировой тканью и повышает аппетит. 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 [27]. Поэтому есть предположение, что аспросин может способствовать развитию ожирения, частично влияя на количество потребляемой пищи.

Для МЗО характерны изменения, аналогичные для ожирения в целом, но с минимальными проявлениями липотоксичности. Характерная особенность этого фенотипа — максимальные уровни лептина, максимальный уровень корреляции между инсулином и лептином и наличие взаимосвязи между FGF21 и адипонектином. Это свидетельствует, с одной стороны, о сохранном действии инсулина на жировую ткань, а с другой — активации 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».

Ранее нами было 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 дислипидемией. Причем пациенты с МНЗО имели более низкий уровень адипонектина и лептина, чем пациенты с МЗО. При МНЗО было также обнаружено статистически значимое возрастание уровней FGF21. Повышение уровня FGF21 при МНЗО, возможно, является несостоятельным механизмом компенсации гипергликемии, поскольку адипоциты, достигшие критической гипертрофии, инсулинорезистентны 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 стала 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 и тем самым генерирует цикл обратной связи сниженной секреции адипонектина, вызванной инсулинорезистентностью [3, 28]. В нашем исследовании уровень лептина у пациентов с МНЗО был значимо выше по сравнению с МЗО, что согласовывалось с данными других авторов [29] и, возможно, связано с нарушением белоксинтетического процесса в гипертрофированных адипоцитах. Однако вклад лептина в патогенезе МНЗО требуется уточнить, поскольку есть исследования, в которых содержание лептина было достоверно выше у пациентов с МНЗО [30], либо различия отсутствовали [31]. Помимо общих значимых корреляционных связей при МНЗО были выявлены характерные для данного фенотипа ожирения, в частности, прямая значимая корреляция между уровнем миостатина и остеокина. В отличие от МЗО при МНЗО показатели альфа-разнообразия микробного сообщества кишечника значимо снижались и утрачивали корреляцию с уровнем глюкозы в крови, а обратные индексы приобретали корреляцию с клиническими и



лабораторными показателями метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа.

## Выводы

Таким образом, при ожирении по сравнению со здоровыми лицами значимо выше ( $p < 0,05$ ) уровни лептина, аспросина, инсулина и ниже — уровень адипонектина. Корреляционный анализ показал дисбаланс в системе регуляции с вовлечением фактора гипоксии и формирование взаимосвязанных изменений в адипогенной, миогенной и остеогенной дифференцировке мезенхимных стволовых

клеток. Массовый корреляционный анализ позволил выявить утрату протективного влияния разнообразия микробиоты на метаболические процессы при МНЗО. Дальнейшее изучение взаимосвязи микробиоты кишечника с жировым обменом и углеводными показателями позволило бы усовершенствовать в будущем стратегию терапии ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений путем разработки микробиом-ассоциированного лечения ожирения. Помимо этого, на основании полученных данных возможно проведение ранней профилактики развития метаболических нарушений и конверсии МЗО в МНЗО.

## Литература

- Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018; 7 (1): 57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.
- Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019; 129 (10): 3978–89. DOI: 10.1172/JCI129186.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, et al. The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014; 20 (9): 977–89. DOI: 10.4158/EP14280.PS.
- Graf C, Ferrari N. Metabolic Health-The Role of Adipo-Myokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (24): 6159. DOI: 10.3390/ijms20246159.
- Bakhal A. Adipokines--targeting a root cause of cardiometabolic risk. *QJM*. 2008; 101 (10): 767–76. DOI: 10.1093/qjmed/hcn066.
- Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab*. 2012; 2 (2): 51–65. DOI: 10.4021/jem95W.
- Bluher S. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood — does weight status alone matter? *Metabolism*. 2014; 63: 1084–109.
- Wang HY. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*. 2018; ID 9471583.
- Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, Keindl M, Jürets A, Prager G, et al. Serum Myostatin is Upregulated in Obesity and Correlates with Insulin Resistance in Humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127 (8): 550–6.
- Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Häring HU. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev*. 2017; 38 (5): 468–88.
- Hu C, Zhang X, Zhang N, Wei WY, Li LL, Ma ZG, et al. Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin Transl Med*. 2020; 10 (3): e124.
- Fu J, Li Y, Esangbedo IC, Li G, Feng D, Li L, et al. Circulating Osteonectin and Adipokine Profiles in Relation to Metabolically Healthy Obesity in Chinese Children: Findings From BCAMS. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (23): e009169. DOI: 10.1161/JAHA.118.009169.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7 (1): 14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
- Стома И. О., Карпов И. А. Микробиом человека. Минск: Доктор Дизайн, 2018; 122 с.
- Bombin A, Yan S, Bombin S, Mosley JD, Ferguson JF. Obesity influences composition of salivary and fecal microbiota and impacts the interactions between bacterial taxa. *Physiological Reports*. 2022; 10: e15254. Available from: <https://doi.org/10.14814/phy2.15254>.
- Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019; 68 (1): 70–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316103.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Edi Prifti, Nicolas Pons, Emmanuelle Le Chatelier, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500 (7464): 585–8. DOI: 10.1038/nature12480. Erratum in: *Nature*. 2013; 502 (7472) 580.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (22): 9066–71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
- Меньшиков В. В., редактор. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 3. М.: Лабора, 2009; 880 с.
- Гапонов А. М., Волкова Н. И., Ганенко Л. А., Набока Ю. Л., Маркелова М. И., Синягина М. Н., и др. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98 (2): 144–155. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>.
- Колесникова И. М., Гапонов А. М., Ганенко Л. А., Волкова Н. И., Григорьева Т. В., Лайков А. В. и др. Взаимосвязь содержания нейротроффов кишечного микробиома при различных метаболических типах ожирения. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2022; 58 (54): 298–310.
- Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, et al. Adiponectin: An Indicator for Metabolic Syndrome. *Iran J Public Health*. 2019; 48 (6): 1106–15.
- Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26 (4): 193–200. DOI: 10.1016/j.tem.2015.01.006.
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2704. DOI: 10.3390/nu11112704.
- Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A novel player in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 64. DOI: 10.3389/fendo.2020.00064.
- Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *Int J Endocrinol*. 2019; 2019: 2521096. DOI: 10.1155/2019/2521096.
- Elisha B, Karelis AD, Imbeault P, et al. Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET)

- study. *Diabetes Metab.* 2010; 36 (4): 319–21. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.03.004.
29. Ung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15 (4): 6184–223. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms15046184111,112>.
- ## References
1. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2018; 7 (1): 57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.
  2. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019; 92: 51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
  3. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019; 129 (10): 3978–89. DOI: 10.1172/JCI129186.
  4. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014; 20 (9): 977–89. DOI: 10.4158/EP14280.PS.
  5. Graf C, Ferrari N. Metabolic Health-The Role of Adipo-Myokines. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (24): 6159. DOI: 10.3390/ijms20246159.
  6. Bakhai A. Adipokines—targeting a root cause of cardiometabolic risk. *QJM.* 2008; 101 (10): 767–76. DOI: 10.1093/qjmed/hcn066.
  7. Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab.* 2012; 2 (2): 51–65. DOI: 10.4021/jem95W.
  8. Bluher S. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood — does weight status alone matter? *Metabolism.* 2014; 63: 1084–109.
  9. Wang HY. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation.* 2018; ID 9471583.
  10. Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, Keindl M, Jürets A, Prager G, et al. Serum Myostatin is Upregulated in Obesity and Correlates with Insulin Resistance in Humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019; 127 (8): 550–6.
  11. Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Häring HU. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev.* 2017; 38 (5): 468–88.
  12. Hu C, Zhang X, Zhang N, Wei WY, Li LL, Ma ZG, et al. Osteocin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin Transl Med.* 2020; 10 (3): e124.
  13. Fu J, Li Y, Esangbedo IC, Li G, Feng D, Li L, et al. Circulating Osteonectin and Adipokine Profiles in Relation to Metabolically Healthy Obesity in Chinese Children: Findings From BCAMS. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (23): e009169. DOI: 10.1161/JAHA.118.009169.
  14. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019; 7 (1): 14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
  15. Stoma IO, Karpov IA. *Mikrobiom cheloveka.* Minsk: Doktor Dizajn, 2018; 122 s. Russian.
  16. Bombin A, Yan S, Bombin S, Mosley JD, Ferguson JF. Obesity influences composition of salivary and fecal microbiota and impacts the interactions between bacterial taxa. *Physiological Reports.* 2022; 10: e15254. Available from: <https://doi.org/10.14814/phy2.15254>.
  17. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut.* 2019; 68 (1): 70–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316103.
  18. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Edi Prifti, Nicolas Pons, Emmanuelle Le Chatelier, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500 (7464): 585–8. DOI: 10.1038/nature12480. Erratum in: *Nature.* 2013; 502 (7472) 580.
  19. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (22): 9066–71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
  20. Menshikov VV, redaktor. *Metodiki klinicheskix laboratornyx issledovaniy. Spravochnoe posobie.* Tom 3. M.: Labora, 2009; 880 s. Russian.
  21. Gaponov AM, Volkova NI, Ganenko LA, Naboka YuL, Markelova MI, Sinyagina MN, i dr. Osobennosti mikrobioma tolstoj kishki u pacientov s ozhireniem pri ego razlichnyx fenotipax. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii.* 2021; 98 (2): 144–155. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>. Russian.
  22. Kolesnikova IM, Gaponov AM, Ganenko LA, Volkova NI, Grigoreva TV, Lajkov AV, i dr. Vzaimosvyaz' soderzhaniya nejrotrofov kishhechnogo mikrobioma pri razlichnyx metabolicheskix tipax ozhireniya. *Zhurnal ehvolyucionnoj bioximii i fiziologii.* 2022; 58 (54): 298–310. Russian.
  23. Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, et al. Adiponectin: An Indicator for Metabolic Syndrome. *Iran J Public Health.* 2019; 48 (6): 1106–15.
  24. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26 (4): 193–200. DOI: 10.1016/j.tem.2015.01.006.
  25. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019; 11 (11): 2704. DOI: 10.3390/nu11112704.
  26. Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A novel player in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 64. DOI: 10.3389/fendo.2020.00064.
  27. Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *Int J Endocrinol.* 2019; 2019: 2521096. DOI: 10.1155/2019/2521096.
  28. Elisha B, Karelis AD, Imbeault P, et al. Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. *Diabetes Metab.* 2010; 36 (4): 319–21. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.03.004.
  29. Ung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15 (4): 6184–223. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms15046184111,112>.
  30. Jamar G, Caranti DA, de Cassia Cesar H, et al. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017; 108: 477–82. DOI: 10.1016/j.appet.2016.11.013.
  31. Fu J, Li Y, Esangbedo IC, et al. Circulating osteonectin and adipokine profiles in relation to metabolically healthy obesity in chinese children: findings from BCAMS. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (23): e009169. DOI: 10.1161/JAHA.118.009169.