

Предикторы формирования метаболически нездорового фенотипа ожирения

Буренков Ю. В., Шевцова В. И., Красноруцкая О. Н., Котова Ю. А.

ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия

За последние 50 лет количество лиц с ожирением многократно возросло. Несмотря на наличие избыточного веса, многие пациенты могут оставаться метаболически здоровыми. Но исследования показывают, что это состояние является промежуточным этапом, заканчивающимся формированием метаболически нездорового фенотипа, с которым связан рост частоты сердечно-сосудистых событий. Концепция метаболически нездорового ожирения характеризуется наличием изменений уровня различных биомаркеров, значение которых в контексте прогнозирования формирования метаболически нездорового фенотипа предстоит изучить. Обзор посвящен анализу современных научных исследований, посвященных роли гиперурикемии, микробиоты кишечника и ее метаболитов, адипоцитокинов, а также оценке их взаимосвязи с формированием метаболически нездорового ожирения.

Ключевые слова: ожирение, фенотипы ожирения, метаболически нездоровое ожирение, гиперурикемия, микробиота, метаболиты, адипокины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/09-2024

Рецензия получена 02/11-2024

Принята к публикации 18/12-2024



Для цитирования: Буренков Ю. В., Шевцова В. И., Красноруцкая О. Н., Котова Ю. А. Предикторы формирования метаболически нездорового фенотипа ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4212. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4212. EDN LIAJXY

Predictors of a metabolically unhealthy obesity

Burenkov Yu. V., Shevtsova V. I., Krasnorutskaya O. N., Kotova Yu. A.
Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Over the past 50 years, the number of obese people has increased many times. Despite the excess weight, many patients may be metabolically healthy. But studies show that this condition is an intermediate stage ending with a metabolically unhealthy phenotype, which is associated with an increase in the incidence of cardiovascular events. The concept of metabolically unhealthy obesity is characterized by altered levels of various biomarkers, the significance of which in the context of predicting a metabolically unhealthy phenotype remains to be studied. The review is devoted to the analysis of modern research data on the role of hyperuricemia, gut microbiota and its metabolites, adipocytokines, as well as an assessment of their relationship with a metabolically unhealthy obesity.

Keywords: obesity, obesity phenotypes, metabolically unhealthy obesity, hyperuricemia, microbiota, metabolites, adipokines.

Relationships and Activities: none.

Burenkov Yu. V. ORCID: 0009-0007-8705-7438, Shevtsova V. I.* ORCID: 0000-0002-1707-436X, Krasnorutskaya O. N. ORCID: 0000-0003-4796-7334, Kotova Yu. A. ORCID: 0000-0003-0236-2411.

*Corresponding author:
shevi17@yandex.ru

Received: 24/09-2024

Revision Received: 02/11-2024

Accepted: 18/12-2024

For citation: Burenkov Yu. V., Shevtsova V. I., Krasnorutskaya O. N., Kotova Yu. A. Predictors of a metabolically unhealthy obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4212. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4212. EDN LIAJXY

ГУ — гиперурикемия, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, МЗО — метаболически здоровый избыточный вес/ожирение, МК — мочевая кислота, МС — метаболический синдром, МНЗО — метаболически нездоровый избыточный вес/ожирение, МННВ — метаболически нездоровый нормальный вес, НВ — нормальный вес, ТГ — триглицериды, ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа, ХС — холестерин, BCAA — Branched Chain Amino Acids (аминокислоты с разветвленной цепью), F/B — Firmicutes/Bacteroidetes, ZAG — цинк-α2-гликопротеин.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shevi17@yandex.ru

[Буренков Ю. В. — студент 6 курса, ORCID: 0009-0007-8705-7438, Шевцова В. И.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, ORCID: 0000-0002-1707-436X, Красноруцкая О. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии, ORCID: 0000-0003-4796-7334, Котова Ю. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-0236-2411].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ожирение может не сопровождаться метаболическими нарушениями, что объясняет существование нескольких фенотипов ожирения.
- Метаболически здоровое ожирение в ряде случаев способно трансформироваться в метаболически нездоровый фенотип.

Что добавляют результаты исследования?

- Рост уровня мочевой кислоты, лептина и снижение адипонектина сыворотки крови показывают четкую корреляцию с метаболически нездоровым ожирением.
- Изучение изменений состава микробиоты кишечника и ее метаболитов при метаболически нездоровом ожирении являются перспективным направлением научного поиска.
- Исследуемые биомаркеры связаны с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных механизмов в организме.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obesity may not be accompanied by metabolic disorders, which explains the existence of several obesity phenotypes.
- Metabolic healthy obesity in some cases can transform into a metabolically unhealthy phenotype.

What might this study add?

- An increase in the level of uric acid, leptin and a decrease in serum adiponectin show a clear correlation with metabolically unhealthy obesity.
- The study of changes in the composition of gut microbiota and its metabolites in metabolically unhealthy obesity is a promising direction of research.
- The studied biomarkers are associated with an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in the body.

Введение

Ожирение — это актуальная проблема современного здравоохранения. Оно является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и некоторых онкологических заболеваний (молочной железы, яичников, печени, предстательной железы, почек и толстой кишки) [1, 2].

В 2014г распространенность ожирения в мире достигла 641 млн, что по сравнению со 105 млн в 1975г отражает явную тенденцию к росту [3]. По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025г распространенность ожирения во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин [4].

Индекс массы тела (ИМТ) широко используется в качестве основного диагностического критерия наличия ожирения. Однако следует учитывать, что ИМТ имеет ограничения в отношении способности отличать жировую массу от мышечной и не позволяет идентифицировать висцеральный жир [5].

В зависимости от выбранных критериев оценки от 6 до 75% пациентов с ожирением могут быть отнесены к метаболически здоровым, несмотря на имеющийся избыточный вес [6]. Этот феномен объясняется существованием различных фенотипов ожирения, для которых по-разному реализуется влияние на сердечно-сосудистую систему. Отсюда возникает разница в кардиометаболических рисках у лиц с ожирением [7].

Выделяют следующие фенотипы ожирения [8]:

— метаболически нездоровый нормальный вес (МННВ),

— метаболически здоровый избыточный вес/ожирение (МЗО),

— метаболически нездоровый избыточный вес/ожирение (МНЗО).

Определение метаболического здоровья основано на отсутствии инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии у людей с избыточной массой тела. Некоторые исследователи дополнительно включают в критерии наличие воспалительного статуса, определяемого уровнем С-реактивного белка [5]. Совокупность данных отклонений составляет концепцию метаболического синдрома (МС). Хотя клиническое значение МС оспаривается некоторыми исследователями, отдельные рекомендации и научные работы все еще учитывают его в качестве увеличивающего риски фактора [9]. Механизм, с помощью которого избыточная жировая масса вызывает метаболические изменения, также включает секрецию адипокинов. Учитывая широкий интерес к определению роли адипокинов в развитии заболеваний, активно изучается, в какой степени они участвуют в метаболических изменениях, наблюдаемых при ожирении [10].

Представляет интерес тот факт, что помимо печени мочевую кислоту (МК) способны вырабатывать зрелые адипоциты жировой ткани, что может быть одним из механизмов вялотекущего воспаления и резистентности к инсулину, наблюдаемых у людей с МС [11]. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть связь МС, как совокупности метаболических нарушений, с изменением уровня некоторых биомаркеров в контексте фенотипов ожирения с целью поиска новых прогностических маркеров МНЗО.

Наиболее распространенный подход к определению МЗО заключается в выявлении следующих критериев: избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) или ожирение (ИМТ >30 кг/м²) при отсутствии некоторых кардиометаболических факторов риска [7]. Предполагается, что наибольшее значение в формировании того или иного метаболического ответа при ожирении имеют распределение жировой ткани (МНЗО фенотип отличается избыточным накоплением висцерального жира) и ее функциональная активность, важную роль играют некоторые генетические и эпигенетические факторы, а также изменения желудочно-кишечной микробиоты [1, 2]. Изучение возможной роли микробиоты кишечника в сохранении метаболического здоровья при сопутствующем ожирении является новой областью научных исследований [12]. Установлено, что наиболее тесно связанными с фенотипом МНЗО факторами являются ИМТ и возраст, за ними следуют наличие у пациентов гиперхолестеринемии, мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем и отсутствие физических упражнений [13]. Известно, что МЗО чаще наблюдается у молодых, физически активных людей с низким уровнем накопления эктопического и висцерального жира [2].

Концепция фенотипов ожирения предполагает динамику изменения состояния здоровья. Недавний анализ, проведенный Smith GI, et al., показал, что через 4–20 лет МЗО эволюционировала в МНЗО у 30–50% пациентов [14]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) такой переход происходил в среднем через 6,5 лет наблюдения [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что МЗО представляет собой переходный этап в формировании метаболически нездорового фенотипа ожирения. В качестве аргументов могут служить увеличение частоты сердечно-сосудистых событий и более высокий риск отдаленной смерти от всех причин в группе МЗО в сравнении с метаболически здоровыми лицами с нормальной массой тела, а также увеличение среднего возраста лиц в группе МНЗО в сравнении с группой МЗО [1, 15].

До сих пор нет четкого понимания того, какие факторы способствуют развитию перехода МЗО в МНЗО. Одно из распространенных предположений заключается в том, что хроническое воспалительное состояние, связанное с ожирением, подавляется у лиц с МЗО [16].

Цель — анализ современных исследований и научных публикаций, посвященных роли мочевой кислоты, микробиоты кишечника и ее метаболитов, адипоцитокинов, а также оценке их взаимосвязи с формированием метаболически нездорового фенотипа ожирения.

Материал и методы

Поиск публикаций, вошедших в обзор, проводился на электронных ресурсах cyberleninka, e-library, PubMed по ключевым словам: фенотипы ожирения (obesity phenotypes), микробиота (microbiota), биомаркеры (biomarkers), адипокины (adipokine), гиперурикемия (hyperuricemia). В качестве потенциальных предикторов формирования МНЗО были выбраны биомаркеры, наиболее часто упоминаемые в научных исследованиях: уровень МК, изменения в микробиоте, включая количественные изменения в представленности отдельных типов бактерий и качественные изменения в составе биомы, а также изменения в метаболитах микробиоты, изменения концентрации различных адипокинов (адипонектина, лептина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), цинк- α 2-гликопротеина (ZAG), адипсина).

Таким образом, фокус исследования был сделан на маркеры, которые демонстрировали наибольший потенциал в контексте предсказания развития МНЗО. Критерии включения: свободный доступ к полной версии статьи, наличие сведений об участниках исследования и критериях их отбора. Период поиска был задан с 2016 по 2024гг для отечественных и с 2019 по 2024гг для иностранных источников. Таким образом, в обзор были включены 44 источника.

Результаты

Взаимосвязь гиперурикемии (ГУ) и МС в контексте МНЗО

Ожирение является центральным звеном МС [1], который представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, а также механизмов регуляции артериального давления [17]. Признается значение ГУ в формировании кардиометаболических нарушений, развитии неалкогольной болезни печени, снижении минеральной плотности костей, а не только в качестве фактора развития подагры и нефролитиаза [18, 19]. МК активирует иммунную систему, стимулирует хемотаксис, активирует инфламмасомозависимые каспазы [20], что приобретает особую значимость, учитывая роль воспаления в существующем делении ожирения на фенотипы [11].

Согласно исследованию Иргашевой Д. Г. и Касимовой Н. Д. [17] ГУ была выявлена у 52,6% пациентов, страдавших МС (в группе из 50 больных в возрасте 30–55 лет) при этом частота нарушений пуринового обмена нарастала по мере прогрессирования клинической картины синдрома и достигала максимума у пациентов с МС [17]. Метаанализ [21] также обнаружил более высокий уровень МК в плазме крови у пациентов с МС.

В Корейском исследовании Jeong J и Suh YJ [22], включавшем 5758 человек (2502 мужчины и 3256 женщин), было показано, что повышенный уровень МК связан с риском развития МС среди всех возрастных и гендерных подгрупп, за исключением мужчин >70 лет.

В похожем исследовании [11], проведенном в Китае Feng X, et al., изучалась связь ГУ с фенотипами ожирения (были обследованы 12876 человек от 18 до 75 лет). В результате была обнаружена зависимость между повышенным уровнем МК и наличием фенотипов МЗО, МННВ (были значимы у лиц <60 лет), и МНЗО. Примечательно, что на эту взаимосвязь не влияли ни пол, ни возраст.

Результаты исследования Мусаевой Н. З. и др. [23] (анализировались данные 1285 пациентов с артериальной гипертензией) отображали четкую корреляцию между повышенным ИМТ и ГУ, которая выявлялась в 1,9–4,2 раза чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Стоит отметить, что исследование Feng X [11] тоже выявило прямую корреляцию между повышенным ИМТ и наличием ГУ.

Существующая закономерность объясняется множеством факторов. Среди них: ассоциация избыточного веса с инсулинорезистентностью, усиление синтеза пуринов вследствие повышения уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови [24].

Таким образом, все рассмотренные исследования выявили взаимосвязь между ГУ и наличием метаболических нарушений, а в исследованиях [11, 23] была выявлена прямая связь между ГУ и увеличением ИМТ. Кроме того, ГУ была связана с наличием метаболических фенотипов ожирения (МЗО, МННВ и МНЗО), и на эту связь пол и возраст не влияли. Можно сделать следующий вывод: изучение уровня МК в проспективных исследованиях позволит определить пороговые значения этого показателя, обозначив красную черту между МНЗО и другими фенотипами ожирения.

Изменения микробиоты и ее метаболитов при МНЗО

Микробиота кишечника рассматривается как совокупность микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Ее состав зависит от носителя и может изменяться под эндогенным или экзогенным воздействием [25]. В настоящее время выделены шесть основных энтеротипов микробиоты человека: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrumicrobia*. Наиболее распространенными из них являются *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, составляющие 90% микробиома [26, 27].

Основные функции здоровой кишечной микробиоты включают биodeградацию полисахаридов, выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обогащение специфическими липополисахаридами, выработку витаминов и незаменимых аминокислот [28]. Отдельно отмечается уменьшение уровня КЦЖК при метаболическом ожирении, в частности, бутирата, являющегося противовоспалительным метаболитом [26, 28].

Микробиота толстого кишечника участвует в патофизиологии как ожирения, так и связанных с ним

нарушений обмена веществ [29]. Например, в качестве патогенетического механизма МС рассматривается метаболическая эндотоксемия в результате транслокации бактерий в ткани хозяина. Она определяется повышенной концентрацией 16S-рДНК в крови и обнаружением грамотрицательных бактерий в тканях (преимущественно рода *Proteobacteria*) [26]. Подтверждением этому служат опыты на мышах по созданию индуцированной метаболической эндотоксемии, приводившие к увеличению массы тела и висцеральной жировой ткани [30].

Исследование Liao J, et al. [31], проведенное на мышках, было посвящено изучению роли бутирата в снижении выраженности ожирения. Для этого исследователи вводили мышам *C. Butyricum* — одну из бактерий, продуцирующих бутират в кишечнике. Было обнаружено, что положительное влияние *C. Butyricum* опосредовано не бутиратом, а, вероятно, изменением метаболизма пуринов и триптофана в кишечнике или регулированием структуры кишечной микробиоты.

Во многих научных работах был сделан акцент на поиск взаимосвязи между изменениями количественного соотношения наиболее распространенных энтеротипов микробиоты у лиц с ожирением. В исследовании Martínez-Cuesta MC, et al. (обследовались 26 человек с ожирением и нормальной массой тела) [32] связи ИМТ с каким-либо из двух наиболее распространенных типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* или соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) выявлено не было. Микробиомы людей с ожирением были обогащены различными группами, например, *Clostridium XIVa* и *Collinsella*, многие представители которых являются продуцентами бутирата. Кроме того, была обнаружена более высокая концентрация КЦЖК в кале лиц с избыточным весом и ожирением.

Вопрос о роли микробиоты в формировании фенотипов ожирения интересует, в т.ч. и российских исследователей. В Ростовском исследовании 2020г Волковой Н. И. и др. [29] изучалась микробиота 37 пациентов с разными фенотипами ожирения и были получены интересные результаты: у здоровых людей в микробиоте толстой кишки по сравнению с формально-нормативными показателями выявлено снижение количества *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *B. thetaiotaomicron* и повышены показатели общей бактериальной массы. Главная особенность касалась *F. prausnitzii*, количество которых было значимо меньше в группе МНЗО по сравнению с МЗО.

В другом исследовании 2021г Гапонов А. М. и др. [33] изучили микробиом жителей Ростова-на-Дону и Ростовской области. В группе пациентов с ожирением достоверно чаще верифицировали *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae*, частота выявления которых у пациентов с МЗО и МНЗО

отличалась только для фило типа *Lentisphaerae*, значительно более распространенного у пациентов с МНЗО. У пациентов с фенотипом МНЗО были значимо повышены количественные характеристики для *Bacteroidetes* и снижены для *Firmicutes*, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с МЗО.

В исследовании Котровой А.Д. и др. [34] сравнивали микробиомы 29 мужчин и 27 женщин. При этом у женщин при МС в кишечном микробиоме было выявлено большее количество филов бактерий, чем у мужчин (популяции *Bacteroides fragilis group* и *F. prausnitzii*), что соотносится с данными Волковой Н.И. [29] и Гапонова А.М. [33]. ИМТ отрицательно коррелировал с общей бактериальной массой и количеством *F. prausnitzii* среди женщин с ожирением I ст. В свою очередь, у мужчин выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной ИМТ и количеством *Bacteroides fragilis group* [34].

Исследование Chen H, et al. [35], проведенное по онлайн-базе данных GMrepo (в исследование включались лица, имеющие данные о фенотипах здоровья, на втором этапе проводилось изучение различий в составе микробиоты и метаболитов на мышинной модели МЗО), обнаружило следующее: *B. vulgatus* были одним из наиболее распространенных микробов у лиц с МЗО, и их представленность возрастала в группе с МЗО во всех странах, охваченных исследованием. Учитывая сообщения о роли *B. vulgatus* в предотвращении патогенеза атеросклероза за счет снижения выработки липополисахаридов в кишечнике, можно предположить, что рост их представленности может служить защитным фактором у лиц с МЗО, позволяющим избежать развития кардиометаболических синдромов. Отрицательная корреляция количества *B. vulgatus* с возрастом также может указывать на снижение их защитной роли по мере старения. *F. prausnitzii* и *B. crossotus* были двумя видами, количество которых снижено у лиц с МНЗО. Исследователи также наблюдали сниженное соотношение *F/B* (без статистической значимости) в группе МНЗО. Таким образом, исследователи пришли к схожим с работами Волковой Н.И., Гапонова А.М. и Котровой А.Д. и др. результатам [29, 33, 34]. Однако в образцах фекалий мышей с МЗО было увеличено соотношение *F/B*, т.е. результат был противоположным, полученным у людей.

В исследовании 2023г Aljuraiban GS, et al., проводившемся среди 92 молодых женщин Саудовской Аравии [12], здоровые индивидуумы имели более высокое β -разнообразие (относительная численность микроорганизмов на уровне видов) по сравнению с МЗО, а α -разнообразие (показатель богатства кишечной микробиоты) было ниже в группе МНЗО, чем в группе МЗО. Основные результаты показав-

ли, что у женщин с МНЗО содержание *Bacteroides*, *Bacteroides uniformis* и *Bifidobacterium merycicum* в кишечнике ниже по сравнению как со здоровыми людьми без ожирения, так и с женщинами с МЗО. Однако это исследование не включает лиц с избыточной массой тела и потому накладывает ограничения на возможность интерпретации изменений состава микробиоты у данной группы лиц [12].

Различия в составе микробиоты у пожилых лиц с разными фенотипами ожирения изучались в исследовании Zhong X, et al. [36], проводившемся среди 382 участников в возрасте 55-74 лет. Существенных различий между лицами с МЗО и МНЗО касательно α -разнообразия не выявилось, однако метаболически здоровые участники без ожирения имели более высокое α -разнообразие по сравнению с группой МНЗО. Интересно, что различий в богатстве или таксономии между фенотипами метаболического здоровья у людей с ожирением отмечено не было. В группе с преобладанием бифидобактерий наблюдалась отрицательная корреляция между числом этих микроорганизмов и уровнем холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности, ТГ, глюкозы крови натощак и гликированным гемоглобином (HbA_{1c}).

Различия в результатах исследований, посвященных таксономической принадлежности микроорганизмов у лиц с разными фенотипами ожирения, можно объяснить множеством факторов. К ним относятся неоднородность участников по национальному признаку, возрасту, региону и связанному с этим рационом питания, и многие другие. Однако практически все исследователи ссылались на факт отсутствия связи между диетой, которую соблюдали участники исследования, и выявленными группами микроорганизмов. Фактически, некоторые исследования показывают, что здоровье организма больше связано с метаболитами, чем с систематикой микробов [12, 32, 35]. Поэтому, на наш взгляд, особого внимания, могут заслуживать биологические соединения, связанные с жизнедеятельностью микробиоты толстого кишечника, некоторые из которых уже были затронуты в ходе обсуждения ранее.

Исследование Telle-Hansen VH, et al. [37] было посвящено составлению метаболических профилей различных фенотипов ожирения у 30 лиц с ожирением и нормальной массой тела. В результате уровни аминокислот с разветвленной цепью (branched-chain amino acids, BCAA) изолейцина, лейцина и валина натощак были значительно выше у лиц с МНЗО, а концентрация фенилаланина была значительно ниже при нормальном весе (НВ) по сравнению с МЗО. Однако исследование Muresan AA, et al. [38] не обнаружило никакой разницы между исследуемыми группами по BCAA, что может быть связано с отсутствием единых метаболических кри-

териев. В работе [37] выявлена положительная корреляция между ВСАА и ТГ, и соотношением ТГ/ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и отрицательная корреляция между ВСАА и ХС ЛВП (масс-спектроскопические исследования уровней ВСАА в плазме крови Htun KT, et al. [39] показали значительное увеличение значений у лиц с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с лицами с НВ). У МНЗО уровни пропионата в плазме были значительно ниже, чем у МЗО, в то время как бутират и ацетат не различались между группами.

Румынскими исследователями также рассматривался вопрос метаболомных изменений у лиц с разными фенотипами ожирения. По результатам Muresan AA, et al. [38] содержание лизина и глутамина было значительно выше, а аспарагина значительно ниже при МЗО и НВ, чем при МНЗО. Цистеин был определен как маркер метаболической дисфункции, поскольку его концентрация линейно повышалась с метаболическими нарушениями от НВ до МНЗО.

Таким образом, изменения микробиоты и ее метаболитов у лиц с ожирением является широкой областью для поиска конкретного маркера, отражающего формирование МНЗО. Анализ научных работ, рассматривающих изменение соотношения наиболее распространенных типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, привел к следующим результатам: у лиц с МНЗО снижается соотношение *F/B* за счет повышения количества *Bacteroidetes* и снижения *Firmicutes* [29, 33, 34], однако Martínez-Cuesta MC, et al. не выявили подобных сдвигов [32], а Aljuraiban GS, et al. [12], наоборот, получили более низкое количество *Bacteroidetes* у женщин с МНЗО, что может быть объяснено их малой выборкой и индивидуальными особенностями обследуемых. Другим перспективным направлением стало изучение изменений показателей общей бактериальной массы: у лиц с МНЗО выявлено снижение показателей общей бактериальной массы по сравнению со здоровыми лицами [12, 29, 34, 36], однако сравнение с другими фенотипами показало неоднозначные результаты: Zhong X, et al. [36] в отличие от Aljuraiban GS, et al. [12] различий между МЗО и МНЗО по этому показателю не выявили. Причиной расхождений могло стать явное различие обследуемых групп: в работе [36] участниками были лица 55-74 лет, а в работе [12] — молодые женщины. В связи с этим открытым остается вопрос, теряет ли свое значение в качестве маркера МНЗО показатель общей бактериальной массы по мере старения? Поиск конкретной группы микроорганизмов, связанной с МНЗО, не увенчался успехом, т.к. исследователи выявляли связи, не встречающиеся у коллег. Однако один микроорганизм стал исключением: было выявлено сниженное количество *F. prausnitzii* у лиц с ожирением [34] и, в частности,

с МНЗО [29, 35]. Изучение факта сниженного количества *F. prausnitzii* у лиц с МНЗО вызывает особый интерес, т.к. *F. prausnitzii* является бактерией, активно продуцирующей бутират — один из метаболитов кишечной микробиоты [35]. Однако в работах [31, 37] связи бутирата с ожирением не выявили, и его уровень не различался между группами МЗО и МНЗО, что лишь подтверждает необходимость дальнейших исследований, т.к. выборка пациентов в данных работах была небольшой. Изучение изменений метаболитов у лиц с ожирением показало неоднозначные результаты: в исследовании [37] была выявлена связь между повышенным уровнем ВСАА и МНЗО, что не нашло подтверждения в работе [38]. Возможными причинами являются отсутствие единых метаболических критериев и малая выборка. Другие метаболиты получали единичные упоминания в разных работах, но среди них стоит отдельно выделить цистеин, уровень которого линейно повышался по мере нарастания метаболических нарушений [38].

Изменение концентрации адипоцитокинов при различных фенотипах ожирения

Висцеральная жировая ткань вырабатывает >600 адипокинов — соединений, регулирующих метаболические процессы, такие как секреция инсулина, чувство голода и насыщения, энергетический баланс, воспалительные процессы [40]. Изучение природы этих веществ и механизмов их действия привели к появлению концепции мезенхимального, или низкоинтенсивного, воспаления, возникающего при дисфункции жировой ткани вследствие нарушения выработки или секреции адипокинов [8, 41]. В качестве противодействия наши скелетные мышцы вырабатывают миокины, призванные защищать от патологических эффектов адипокинов. Отдельно рассматриваются цитокины, продуцируемые как скелетными мышцами, так и жировой тканью — их предложили называть адипомиокинами [40]. Апельин является одним из известных адипомиокинов, также идентифицированный как экзеркин, экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) которого в скелетных мышцах увеличивается после тренировки на выносливость [10]. К сожалению, миокины у больных ожирением остаются весьма малоизученной областью медицины.

Адипонектин является одним из противовоспалительных адипокинов. Он способствует метаболизму жирных кислот и глюкозы миоцитами и жировой тканью, тем самым снижая инсулинорезистентность [8].

Следует уделить внимание и другим адипокинам, в частности, лептину. Он усиливает регуляцию ФНО α и ИЛ-6, которые, в свою очередь, могут способствовать инсулинорезистентности с помощью множества механизмов, таких как снижение экспрессии переносчика глюкозы-4 и субстрата рецеп-

тора инсулина-1, а также ингибирование выработки адипонектина [41].

Резистин представляет собой пептид, секретлируемый преимущественно жировой тканью и макрофагами. Он индуцирует секрецию ФНО α и ряда ИЛ, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а в экспериментах на мышах приводил к развитию у них инсулинорезистентности [8].

Жировая ткань также секретирует ряд цитокинов. К ним относятся ИЛ-6 и ФНО α , выступающие в роли провоспалительных цитокинов [42]. Научный интерес вызывает ИЛ-6, который секретируется адипоцитами, преимущественно локализованными в висцеральной области, что приобретает особое значение при существующих взглядах на роль висцеральной жировой ткани в формировании МНЗО [8].

В исследовании Мустафиной С. В. и др. [42] были обнаружены выраженные статистически значимые корреляции ($p < 0,001$) между уровнями лептина, ИЛ-6 и ФНО α и антропометрическими показателями (масса тела, рост, ИМТ, окружность талии). Молодые женщины с МНЗО имели значимо более высокую медиану уровня лептина, чем метаболически здоровые участницы, при этом медиана уровня лептина увеличивалась по мере повышения ИМТ как в группе МЗО, так и в группе МНЗО. Однако по уровню адипонектина и адипсина женщины с МЗО и МНЗО существенно не различались. Медиана уровня ФНО α прямо коррелировала с увеличением ИМТ. Пороговое значение лептина у молодых женщин, позволяющее распознавать метаболически нездоровый фенотип, составило 8,6 нг/мл [42] (по результатам Алферовой В. И. и др. [43] этот показатель составил 18,3 нг/мл для женщин 25-44 лет). Уровень ИЛ-6, позволяющий распознавать МНЗО, составил 1,57 пг/мл [42]. Из всех изученных в работе Мустафиной С. В. и др. адипоцитокинов наилучшее качество ROC-кривой связи с МНЗО у женщин в возрасте 25-44 лет получено для лептина [42].

Роль адипокинов при ожирении изучалась и в Норвегии (у 28 взрослых с ожирением, среди которых 80% были женщины) [41]. Castela I, et al. в первую очередь изучали важность соотношения адипонектин/лептин и показали, что это соотношение отрицательно коррелировало с весом, ИМТ и уровнем резистина. Проведенный авторами регрессионный анализ показал, что соотношение адипонектин/лептин является наиболее сильным независимым предиктором инсулинорезистентности.

Анализ данных обследования 177 человек, проведенный Bellissimo MP, et al. [10], показал, что уровни адипонектина были одинаковыми в группах МННВ и здоровых лиц без ожирения, и значительно более низкими в группе с избыточной массой тела/ожирением. Адипонектин был обратно пропорцио-

нально связан с ИМТ, массовым процентом жира, жировой массой и индексом жировой массы тела, что соответствует результатам Castela I, et al. [41].

В 2020г Liu M, et al. изучили уровень другого адипокина — ZAG и уровень адипонектина в сыворотке крови 193 человек в китайской популяции [44]. Результаты показали, что уровни ZAG и адипонектина сыворотки крови были самыми высокими в группе МЗНВ, а затем постепенно снижались по мере возникновения ожирения и увеличения тяжести метаболических нарушений, хотя существенных различий при сравнении групп МЗНВ и МЗО обнаружено не было. После анализа ROC-кривой оптимальное пороговое значение для ZAG составляло 8,25 мкг/мл, для адипонектина — 14,11 мкг/мл.

Анализ данных обследования 98 молодых мужчин, проведенный Lejawa M, et al. [45], также показал, что лица с МЗО и МНЗО, по сравнению с метаболически здоровым НВ, имели более низкий уровень адипонектина, повышенный уровень лептина, С-пептида, инсулина, ANGPTL3 (ангиопоэтин-подобный белок 3) и более высокое значение соотношения лептин/адипонектин, но между собой группы МЗО и МНЗО имели незначительные различия по уровню хронического воспаления и резистентности к инсулину. У людей с МЗО уровни лептина и адипонектина имели промежуточные значения между метаболически здоровым НВ и МНЗО.

Таким образом, секретируемые жировой тканью цитокины оказывают влияние на баланс провоспалительных и противовоспалительных механизмов в организме, а их концентрация в сыворотке крови претерпевает изменения у лиц с разными фенотипами ожирения. Повышение соотношения лептин/адипонектин сопровождается увеличением тяжести имеющихся метаболических нарушений [10, 41, 42, 44, 45] и, соответственно, ростом доли лиц с МНЗО [42, 44, 45]. Повышенные значения ФНО α у лиц с ожирением могут быть объяснены регуляцией его уровня лептином, который имеет тенденцию к повышению у данной группы людей [42]. Перспективным представляется дальнейшее изучение изменений уровня ZAG сыворотки крови, т.к. имеющиеся данные указывают на сопутствующий росту метаболических нарушений подъем концентрации данного цитокина [44].

Заключение

Выделение фенотипов ожирения основано на наличии компонентов МС. Значительную часть пациентов можно отнести к метаболически здоровым, несмотря на наличие избыточного веса, но исследования показывают, что данное состояние является промежуточным и с течением времени преобразуется в метаболически нездоровый фенотип. Таким образом, востребованным становится поиск

маркеров, позволяющих прогнозировать развитие метаболических нарушений у лиц с ожирением.

Проведенный обзор литературных данных показал, что рассмотренные изменения биомаркеров связаны с дисбалансом про- и противовоспалительных механизмов в организме. ГУ связана с метаболическими нарушениями и возрастает по мере увеличения ИМТ. В то же время, на связь ГУ и фенотипов ожирения не влияет пол и возраст, что дает основания для рассмотрения данного маркера в качестве кандидата на дальнейшие проспективные исследования по поиску его пороговых значений для лиц с МЗО. Изменения микробиоты у лиц с ожирением характеризовались снижением показателя общей бактериальной массы и количества

бутират-продуцирующей бактерии *F. prausnitzii*. МНЗО также сопровождалось изменениями концентрации секретируемых жировой тканью цитокинов. Лептин/адипонектин является одним из самых перспективных биомаркеров, рассмотренных в данном обзоре. Повышение данного соотношения сопровождалось ростом тяжести метаболических нарушений и, как следствие, доли лиц с МНЗО и прослеживалось во всех работах, изучавших изменения данных адипокинов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. BoyarinoVA MA, Rotar OP, Erina AM, et al. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):279-90. (In Russ.) Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М. и др. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):279-90. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290.
2. Bondarenko VM, Pimanov SI, Makarenko EV, et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, criteria and pathogenetic mechanisms. *Vestnik VGMU*. 2023;22(3):19-28. (In Russ.) Бондаренко В.М., Пиманов С.И., Макаренко Е.В. и др. Метаболически здоровое ожирение: эпидемиология, критерии и патогенетические механизмы. *Вестник ВГМУ*. 2023;22(3):19-28. doi:10.22263/2312-4156.2023.3.19.
3. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, et al. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021;136:104754. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104754.
4. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
5. Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302-12. (In Russ.) Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302-12. doi:10.14341/omet12704.
6. Mustafina SV, Vinter DA, Shcherbakova LV, et al. The gender-specific features prevalence of the metabolic healthy obesity phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):76-84. (In Russ.) Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В. и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):76-84. doi:10.20538/1682-03632020-1-76-84.
7. Filiuk PY, Shishkin AN, Pchelin IY, et al. The Association Between Obesity Phenotypes and Cardiovascular Diseases. *Juvenis Scientia*. 2024;10(2):5-14. (In Russ.) Филиук П.Ю., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю. и др. Связь фенотипов ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. *Juvenis Scientia*. 2024;10(2):5-14. doi:10.32415/jscientia_2024_10_2_5-14.
8. Alferova VI, Mustafina SV. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):18-23. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):18-23. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23.
9. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of new national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
10. Bellissimo MP, Hsu E, Hao L, et al. Relationships between plasma apelin and adiponectin with normal weight obesity, body composition, and cardiorespiratory fitness in working adults. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021;24:100257. doi:10.1016/j.jcte.2021.100257.
11. Feng X, Yang Y, Xie H, et al. The Association Between Hyperuricemia and Obesity Metabolic Phenotypes in Chinese General Population: A Retrospective Analysis. *Front Nutr*. 2022;9:773220. doi:10.3389/fnut.2022.773220.
12. Aljuraiban GS, Alfihili MA, Aldhwayan MM, et al. Shared and Distinct Gut Microbial Profiles in Saudi Women with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity. *Microorganisms*. 2023;11(6):1430. doi:10.3390/microorganisms11061430.
13. Bondarenko VM, Pimanov SI, Makarenko EV, et al. Metabolically healthy obesity: factors influencing stability and prognosis. *Vestnik VGMU*. 2023;22(4):21-32. (In Russ.) Бондаренко В.М., Пиманов С.И., Макаренко Е.В. и др. Метаболически здоровое ожирение: факторы, влияющие на стабильность и прогноз. *Вестник ВГМУ*. 2023;22(4):21-32. doi:10.22263/2312-4156.2023.4.21.
14. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978-3989. doi:10.1172/JCI129186.
15. Nuriyeva AR, Sineglazova AV, Kim TYu, et al. The profile of risk factors for chronic non-communicable diseases among distinct phenotypes of obesity. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(1):41-6. (In Russ.) Нуриева А.Р., Синеглазова А.В., Ким Т.Ю. и др. Профиль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний при различных фенотипах ожирения. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(1):41-6. doi:10.20969/VSKM.2021.14(1).41-46.
16. Korduner J, Nilsson PM, Melander O, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of Metabolically Healthy Obesity:

- A Descriptive Study from a Swedish Cohort. *J Obes.* 2021;66:16983. doi:10.1155/2021/6616983.
17. Irgasheva DG, Kasimova ND. Purine metabolism and microalbuminuria in patients with metabolic syndrome. *Ekonomika i socium.* 2020;10(77):496-502. (In Russ.) Иргашева Д.Г., Касимова Н.Д. Пуриновый обмен и микроальбуминурия у больных метаболическим синдромом. *Экономика и социум.* 2020;10(77):496-502. doi:10.46566/2225-1545_2020_77_496.
18. Kovaleva IV. Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the asymptomatic stage and the choice of treatment strategy. *Lechaschy Vrach.* 2021;6(24):64-71. (In Russ.) Ковалева И.В. Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения. *Лечащий Врач.* 2021;6(24):64-71. doi:10.51793/0s.2021.24.6.014.
19. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(1):3737. (In Russ.) Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(1):3737. doi:10.15829/1728-8800-2024-3737.
20. Braga TT, Davanzo MR, Mendes D, et al. Sensing soluble uric acid by Naip1-Nlrp3 platform. *Cell Death Dis.* 2021;12(2):158. doi:10.1038/s41419-021-03445-w.
21. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, et al. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18412. doi:10.1038/s41598-022-22025-2.
22. Jeong J, Suh YJ. Association between Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2019;34(48):e307. doi:10.3346/jkms.2019.34.e307.
23. Musaeva NZ, Oshchepkova EV, Aksenova AV, et al. Connection between uric acid and cardiovascular risk factors in hypertensive patients. *Systemic Hypertension.* 2023;20(3):19-25. (In Russ.) Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В. и др. Связь мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2023;20(3):19-25. doi:10.38109/2075-082X-2023-3-19-25.
24. Varonko IA. Hyperuricemia — is more than gout. *Meditsinskie Novosti.* 2022;7:39-41. (In Russ.) Варонько И.А. Гиперурикемия — это больше чем подагра. *Медицинские новости.* 2022;7:39-41.
25. Abdulazizov BD, Peshekhodko DI, Nekisheva AA. Features of the gut microbiome in obesity: a systematic review. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya.* 2021;2:3-7. (In Russ.) Абдулазизов Б.Д., Пешеходко Д.И., Некишева А.А. Особенности кишечного микробиома при ожирении: систематический обзор. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2021;2:3-7.
26. Grinevich VB, Radchenko VG. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11):11-9. (In Russ.) Гриневич В.Б., Радченко В.Г. Микробиота кишечника и метаболический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;183(11):11-9. doi:10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19.
27. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendation of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(3):68-85. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(3):68-85. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85.
28. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, et al. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3837-50. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837.
29. Volkova NI, Naboka YL, Ganenko LA, et al. A feature of the microbiota of the colon in patients with different phenotypes of obesity (pilot study). *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):38-45. (In Russ.) Волкова Н.И., Набока Ю.Л., Ганенко Л.А. и др. Особенность микробиоты толстой кишки у пациентов с разными фенотипами ожирения (пилотное исследование). *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(2):38-45. doi:10.21886/2219-8075-2020-11-2-38-45.
30. Lozano CP, Wilkens LR, Shvetsov YB, et al. Associations of the Dietary Inflammatory Index with total adiposity and ectopic fat through the gut microbiota, LPS, and C-reactive protein in the Multiethnic Cohort-Adiposity Phenotype Study. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1344-56. doi:10.1093/ajcn/nqab398.
31. Liao J, Liu Y, Pei Z, et al. Clostridium butyricum Reduces Obesity in a Butyrate-Independent Way. *Microorganisms.* 2023;11(5):1292. doi:10.3390/microorganisms11051292.
32. Martínez-Cuesta MC, Del Campo R, Garriga-García M, et al. Taxonomic Characterization and Short-Chain Fatty Acids Production of the Obese Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:598093. doi:10.3389/fcimb.2021.598093.
33. Gaponov AM, Volkova NI, Ganenko LA, et al. Characteristics of the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes (the original article). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2021;98(2):144-55. (In Russ.) Гапонов А.М., Волкова Н.И., Ганенко Л.А. и др. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021;98(2):144-55. doi:10.36233/0372-9311-66.
34. Kotrova AD, Shishkin AN, Voropaeva LS, et al. Gender assessment of the gut microbiome in obese patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;194(10):91-9. (In Russ.) Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Воропаева Л.С. и др. Гендерная оценка микробиома кишечника у больных с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;194(10):91-9. doi:10.31146/1682-8658-ecg-194-10-91-99.
35. Chen H, Tang N, Ye Q, et al. Alteration of the gut microbiota in metabolically healthy obesity: An integrated multiomics analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1012028. doi:10.3389/fcimb.2022.1012028.
36. Zhong X, Harrington JM, Millar SR, et al. Gut Microbiota Associations with Metabolic Health and Obesity Status in Older Adults. *Nutrients.* 2020;12(8):2364. doi:10.3390/nu12082364.
37. Telle-Hansen VH, Christensen JJ, Formo GA, et al. A comprehensive metabolic profiling of the metabolically healthy obesity phenotype. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):90. doi:10.1186/s12944-020-01273-z.
38. Muresan AA, Rusu A, Roman G, et al. Metabolomic analysis of normal weight, healthy and unhealthy obesity: amino acid change across the spectrum of metabolic wellbeing in women. *Acta endocrinol (Bucharest, Romania): 2005.* 2021;17(4):427-31. doi:10.4183/aeb.2021.427.
39. Htun KT, Pan J, Pasanta D, et al. Identification of Metabolic Phenotypes in Young Adults with Obesity by ¹H NMR Metabolomics of Blood Serum. *Life (Basel, Switzerland).* 2021;11(6):574. doi:10.3390/life11060574.

40. Graf C, Ferrari N. Metabolic Health-The Role of Adipo-Myokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6159. doi:10.3390/ijms20246159.
41. Castela I, Morais J, Barreiros-Mota I, et al. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023;324(2):E115-9. doi:10.1152/ajpendo.00273.2022.
42. Mustafina SV, Alferova VI, Rymar OD, et al. Adipocytokine levels and their association with clinical and laboratory parameters in women aged 25-44 years with different metabolic phenotypes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training].* 2023;12(2):23-35. (In Russ.) Мустафина С.В., Алферова В.И., Рымар О.Д. и др. Уровни адипоцикинов и их ассоциации с клинико-лабораторными показателями у женщин 25-44 лет с разными метаболическими фенотипами. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2023;12(2):23-35. doi:10.33029/2304-9529-2023-12-2-23-35.
43. Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD, et al. The frequency of metabolically healthy and unhealthy phenotypes in women aged 25-44 years with different levels of thyroid-stimulating hormone, prolactin, leptin. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(1):111-23. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. и др. Частота метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25-44 лет при разных уровнях тиреотропного гормона, пролактина, лептина. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(1):111-23. doi:10.18699/SSMJ20230112.
44. Liu M, Zhang K, Wang L, et al. Serum ZAG and Adiponectin Levels Were Closely Related to Obesity and the Metabolically Abnormal Phenotype in Chinese Population. *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Ther.* 2020;13:3099-112. doi:10.2147/DMSO.S257643.
45. Lejawa M, Osadnik K, Czuba Z, et al. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotype with Markers Related to Obesity, Diabetes among Young, Healthy Adult Men. *Analysis of MAGNETIC Study. Life (Basel, Switzerland).* 2021;11(12):1350. doi:10.3390/life11121350.