



УДК 616.43-008-06:616.36-092
DOI 10.18413/2687-0940-2021-44-1-28-37

Роль адипокинов и кишечной микробиоты в развитии воспаления в желчевыводящих путях при ожирении (обзор литературы)

Ш. Абдулгани, О.А. Ефремова, П.Е. Чернобай

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: Naza_1992@bk.ru

Аннотация. В статье изучена роль адипокинов и кишечной микробиоты в развитии воспаления в желчевыводящих путях при ожирении путем сбора данных предыдущих исследований и мета-анализов с 2016 по 2020 год. Показана важная патофизиологическая роль воспалительных заболеваний билиарного тракта в инициации функциональных нарушений других органов и систем, приводящих в дальнейшем к серьезным заболеваниям, таким как сахарный диабет и ожирение. Ожирение связано с увеличением адипоцитов, которые напрямую взаимосвязаны с развитием диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний. Более подробно раскрыта роль биомаркеров липидного обмена, провоспалительных цитокинов в развитии ожирения, также описаны современные патогенетические звенья развития воспалительных процессов при ожирении, в том числе показана важная роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. Проведенные ранее исследования показали, что низкое разнообразие кишечной микробиоты очень тесно связано с развитием хронического воспалительного процесса билиарного тракта.

Ключевые слова: патофизиология, адипоциты, адипонектин, ожирение, билиарный тракт, микробиота кишечника.

Для цитирования: Абдулгани Ш., Ефремова О.А., Чернобай П.Е. 2021. Роль адипокинов и кишечной микробиоты в развитии воспаления в желчевыводящих путях при ожирении (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (1): 28–37. DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-28-37.

Role of adipokins and intestinal microbiota in the developing of biliary tract's inflammation in obesity (review of literature)

Shahnoza Abdulghani, Olga A. Efremova, Pavel Ye. Chernobai

Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: Naza_1992@bk.ru

Abstract. The article studies the role of adipokines and intestinal microbiota in the development of inflammation in the biliary tract in obesity by collecting data from previous studies and meta-analyzes from 2016 to 2020. An important pathophysiological role of inflammatory diseases of the biliary tract has been shown in the initiation of functional disorders of other organs and systems, leading in the future to serious diseases such as diabetes mellitus and obesity. Obesity is associated with an increase amount of adipocytes, which are directly linked to the development of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. The role of biomarkers of lipid metabolism, proinflammatory cytokines in the development of obesity has been disclosed in more detail, and also have been described modern pathogenetic links in the development of inflammatory processes in obesity, including the important role of the intestinal microbiota in the development of obesity. Early studies have been shown that low variety of gut

microbiota are very closely associated with the development of a chronic inflammatory process of the biliary tract.

Keywords: pathophysiology, adipocytes, adiponectin, obesity, biliary tract, intestinal microbiota.

For citation: Abdulghani Sh., Efremova O.A., Chernobai P.E. 2021. Role of adipokins and intestinal microbiota in the developing of biliary tract's inflammation in obesity (review of literature). Challenges in modern medicine. 44 (1): 28–37 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-28-37.

Хронические бескаменные заболевания желчного пузыря и билиарной системы часто относят к функциональным гепатобилиарным заболеваниям [Российский консенсус..., 2017; Amin et al., 2020]. В некоторой степени термин «функциональный» относится к тому факту, что у пациентов наблюдаются симптомы повторяющейся боли, напоминающей билиарные колики.

Фактически некоторые из этих заболеваний действительно имеют анатомические или гистопатологические отклонения, полученные с помощью инвазивных методов; однако диагноз можно поставить с помощью неинвазивной функциональной визуализации [Amin et al., 2020].

Примерно от 6 % до 12 % пациентов с симптоматическим хроническим холециститом не имеют камней (хронический бескаменный холецистит) [Giampaoli et al., 2016]. Надо отметить, что существует множество заболеваний, которые могут вызывать периодические боли в животе, и некоторые из них не имеют диагностической визуализации или результатов эндоскопии, например, синдром раздраженного кишечника. Приблизительно для 95 % пациентов с хронической бескаменной болезнью желчного пузыря характерны гистопатологические признаки хронического холецистита [Giampaoli et al., 2016]. Однако другие заболевания могут проявляться идентично, например, синдром пузырного протока, определяемый сужением пузырного протока, вызванным хроническим воспалением и фиброзом или иногда из-за перегиба протока. Наконец, существует ряд хронических заболеваний, которые связаны с нарушением опорожнения желчного пузыря и тесно связаны с функциональным нарушением не только желчного пузыря, но и всех звеньев билиарного тракта, приводящих к различным воспалительным изменениям в желчевыводящих путях и кишечном тракте. К таким заболеваниям можно отнести сахарный диабет, цирроз, миотоническую дистрофию, синдром раздраженного кишечника, целиакию и ожирение [Norkins et al., 2016; Kamitakahara et al., 2019]. Из этих заболеваний подробно остановимся на ожирении, которое с ростом модернизации и изменения образа жизни ежедневно увеличивает количество нарушений обмена веществ и связанных с ними заболеваний, от которых страдает очень большая часть населения мира. Ожирение представляет собой серьезное препятствие для социальной жизни, экономики и систем здравоохранения как в развитых, так и в слаборазвитых странах.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила, что ожирение во всем мире достигло масштабов эпидемии. И это привело к тому, что число хронических заболеваний возросло, а именно хронических воспалительных заболеваний билиарного тракта и поджелудочной железы.

Патогенез хронических заболеваний при ожирении

Ожирение в основном связано с увеличением количества и размера адипогенных клеток, называемых «адипоцитами», которые хранят большое количество жира и липидов [Global report..., 2016]. Это важный фактор риска развития диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что на фоне ожирения происходит рост не только этих хронических заболеваний, но могут развиваться такие патологии, как инсульт, остеоартрит, апноэ во сне, некоторые виды рака и патологии других органов и систем на основе



воспаления [Global report..., 2016; Kamitakahara et al., 2019]. Он вызывает снижение активности врожденной иммунной системы, что в конечном итоге нарушает стабильные показатели метаболического гомеостаза с течением времени. Белки, происходящие из жировой ткани, были определены как адипокины, играют важную роль в патогенезе хронического воспаления при ожирении [Lamichhane et al., 2019]. На подтверждение воспаления жировой ткани значительное влияние оказала демонстрация резидентных макрофагов в жировой ткани. Возможным механизмом, лежащим в основе инфильтрации макрофагов в жировую ткань, могут быть хемокины, которые привлекают резидентные макрофаги [Simanenkov et al., 2017; Lamichhane et al., 2019]. Недавние исследования показали, что макрофаги проникают в жировую ткань, выполняя функцию мусорщика в ответ на некроз адипоцитов. Жировая ткань людей с ожирением содержит повышенное количество макрофагов, и после активации эти макрофаги секретируют множество цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 [Lamichhane et al., 2017]. Резидентные в жировой ткани макрофаги ответственны за экспрессию большей части тканевого ФНО- α и ИЛ-6. Экспрессия маркеров макрофагов в жировой ткани человека была высокой у субъектов с ожирением и инсулинорезистентностью, а также коррелировала с экспрессией ФНО- α и ИЛ-6. Показано, что при ожирении и прогрессирующем увеличении адипоцитов кровоснабжение последних может снижаться. При этом индукция гипоксии адипоцитов *in vitro* приводит к экспрессии ряда воспалительных цитокинов [Lamichhane et al., 2017; Kamitakahara et al., 2019].

Преыдушие исследования показали, что нарушения липидного обмена и развитие метаболического синдрома тесно связаны с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), С-реактивного белка (СRР), гомоцистеина, ФНО- α , ИЛ-6 и хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1) [Ефремова и др., 2014].

Многие из этих факторов продуцируются жировой тканью, например, циркулирующие ФНО- α , ИЛ-6 и MCP-1 [Global report..., 2016; Lee et al., 2016]. У субъектов с ожирением адипоциты экспрессируют MCP-1 [Lamichhane et al., 2017]. Адипонектин действует как ключевой регулятор секреторной функции адипоцитов благодаря своему аутокринному действию, которое коррелирует с ожирением и инсулинорезистентностью [Giampaoli et al., 2016]. РАI-1 повышен у субъектов с метаболическими осложнениями ожирения и экспрессируется в стромальной фракции жировой ткани, включая эндотелиальные клетки. РАI-1 ингибирует как активатор плазминогена тканевого типа, так и активатор плазминогена урокиназного типа посредством своей функции ингибитора сериновой протеазы, и это ингибирование фибринолиза может способствовать протромботическому состоянию [Blume et al., 2016]. Типы клеток, участвующих в воспалительной реакции при ожирении, полностью не определены. В последнее время внимание было сосредоточено на макрофагах жировой ткани как медиаторах воспалительных реакций в жировой ткани.

Более подробно рассмотрим воспалительные звенья при ожирении, которые приводят к серьезным функциональным расстройствам и болезням желчевыводящих путей.

1. Адипокины – Лептин и Адипонектин.

Лептин, один из основных гормонов, секретируемых адипоцитами, играет важную роль в регуляции массы тела, воздействуя на центральную нервную систему, контролируя аппетит. У большинства пациентов с ожирением наблюдается высокий уровень лептина в зависимости от степени ожирения и гиперинсулинемии. Это состояние называется резистентностью к лептину.

Повышенный уровень лептина или гиперлептинемия в основном ответственны за инсулинорезистентность, которая очень часто встречается при ожирении из-за ухудшения функции рецепторов инсулина в различных клетках. Роль лептина в воспалении можно резюмировать следующим образом:

1. Провоспалительное.
2. Увеличение активации Т-клеток и пролиферации цитокинов.

3. Способствует ответу Th1.
4. Увеличивает активацию НК-клеток.
5. Увеличивает активацию макрофагов и высвобождение цитокинов [фактор некроза опухоли (TNF) - α / интерлейкин 6 (ИЛ-6) и т. д.].
6. Активирует нейтрофилы, увеличивает их хемотаксис и окислительный взрыв.

Лептин действует на моноциты и индуцирует выброс цитокинов, таких как ФНО- α или ИЛ-6, а также MCP-1 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Воздействуя на нейтрофилы, лептин приводит к повышенной экспрессии антигена CD11b, а также к усилению хемотаксиса нейтрофилов и окислительного всплеска, приводя к снижению иммунитета и колонизации патогенами кожи и слизистой оболочки [Ligibel et al., 2016].

Адипонектин – еще один главный гормон, секретируемый адипоцитами, который в основном увеличивает чувствительность к инсулину, помимо контроля потребления пищи.

Однако несколько исследований показали, что у пациентов с ожирением и диабетом наблюдается гипoadипонектинемия. Адипонектин выполняет различные защитные функции в организме, такие как антидиабетогенный и антиатерогенный эффект, а также снижает риск гипертензии, холестерина в крови и липопротеина низкой плотности (ЛПНП). Последние исследования показали, что низкие концентрации адипонектина или высокие уровни лептина связаны с более высокой вероятностью метаболических и сердечно-сосудистых проблем.

Адипонектин выполняет следующие функции в организме:

1. Обладает противовоспалительным действием.
2. Снижает активацию и пролиферацию Т-клеток.
3. Ингибирует NF κ B-зависимое высвобождение цитокинов и экспрессию молекул, включая ФНО- α / ИЛ-6.
4. Повышает уровень ИЛ-10.
5. Ингибирует окислительный взрыв фагоцитоза.

Избыточное накопление жира обычно побуждает адипогенные макрофаги секретировать различные воспалительные цитокины (ФНО- α и ИЛ-6), что в конечном итоге приводит к воспалению. Уровень ФНО- α увеличивается с размером жировой ткани [Giampaoli et al., 2016; Ligibel et al., 2016]. Более высокий уровень ФНО- α из-за повышенного содержания свободных жирных кислот способствует снижению чувствительности к инсулину. В печени он оказывает ингибирующее действие на инсулин, вызывая увеличение продукции глюкозы в печени, также в иммунной системе адипонектин подавляет активацию и пролиферацию Т-клеток, подавляет лимфопоз В-клеток. Адипонектин индуцирует выработку противовоспалительных медиаторов ИЛ-10 в человеческих моноцитах, макрофагах, полученных из моноцитов, и дендритных клетках [Lohmann et al., 2016]. Кроме того, адипонектин значительно снижает выработку провоспалительного цитокина IFN- γ . Кроме того, макрофаги под действием адипонектина обладают пониженной фагоцитарной активностью [Giampaoli et al., 2016].

2. Кишечная микробиота и хроническое воспаление желчных путей при ожирении.

Возможная роль микробиоты кишечника в этиологии различных болезней человека привлекла огромное внимание в последнее десятилетие. Микробиота кишечника ассоциирована с развитием ожирения и связанных с ожирением метаболических дисфункций. Эксперименты на животных доказали причинную роль кишечной микробиоты в этиологии ожирения и инсулинорезистентности [Сычева, Фаустов, 2017; Saville et al., 2020]. Тем не менее за некоторыми исключениями такая причинно-следственная связь отсутствует в исследованиях, проведенных на людях, и большинство публикаций просто сообщают об ассоциациях между микробным составом кишечника и такими метаболическими расстройствами, как ожирение и диабет 2 типа. Таким образом, взаимные отношения между



бактериями и этими метаболическими нарушениями в настоящее время остаются предметом дискуссий.

В просвете кишечника человека содержится широкий спектр микроорганизмов, в первую очередь бактерий [Fukui, 2016]. Хотя бактерии обычно рассматриваются как патогены, тем не менее это важное симбиотическое взаимодействие человека-хозяина и кишечных бактерий, необходимое в формировании и поддержании иммунной системы кишечника. Первые доказательства этого перекрестного взаимодействия пришли из результатов, полученных на мышах, у которых имелись дефекты развития и были описаны функции их иммунной системы с микробами в кишечнике и без микробов [Fukui, 2016]. Перекрестный диалог между бактериями и иммунной системой хозяина, вероятно, способствует тому, что микробиота кишечника индивидуальна для каждого человека.

Несмотря на внутрииндивидуальные вариации, в кишечном сообществе доминируют 5 типов кишечных бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Изменения микробного состава по ходу желудочно-кишечного тракта вызвано повышенной кислотностью и повышенным содержанием кислорода в желудке и двенадцатиперстной кишке [Saville et al., 2020].

Проксимальный отдел желудочно-кишечного тракта, таким образом, обогащен *Firmicutes*, *Lactobacilli* и *Proteobacteria*; в то время как более дистально присутствуют *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Akkermansia muciniphila*. У здоровых людей состав кишечной микробиоты разнообразный. Это является важной характеристикой, потому что было показано, что разнообразие микробиоты кишечника снижается у лиц с ожирением, а также у пациентов с СД2 [Sender et al., 2016; Saville et al., 2020]. Интересно, что образцы, полученные от пациентов с СД2, были обогащены бактериями, разлагающими муцин, такими как *Akkermansia muciniphila* и *Desulfovibrio*.

Парадоксально, но мембранный белок *Akkermansia muciniphila* снижает ожирение и СД2 у мышей. Кроме того, люди с ожирением и менее разнообразным составом микробиоты кишечника имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ) и толщину подкожно-жировой клетчатки, более низкий уровень чувствительности тканей к инсулину и дислипидемию, а также повышенный уровень маркеров воспаления [Fukui, 2016; Simanenko et al., 2017]. Тем не менее эти данные следует интерпретировать с осторожностью. Авторы приходят к выводу, что никакой связи между ИМТ и таксономическим составом фекальных микробов не наблюдалось. Авторы делают вывод, что, возможно, различия, обнаруженные между исследованиями, вызваны разными диетами, географией или метаболическим статусом (диабет). В этой связи важно отметить, что сахароснижающие агенты могут иметь большое влияние. Недавно стало ясно, что микробиота кишечника, а также их эндогенная метаболическая функция, обеспечивающая пищеварение компонентов пищи, связана с диетическим потреблением пробиотиков [Хатьков и др., 2017].

Несколько лет назад большое когортное исследование показало, что именно определенные пищевые продукты тесно связаны с развитием ожирения у человека. С каждым 4-летним интервалом увеличение веса положительно было связано с потреблением обработанных пищевых продуктов (например, картофельные чипсы), сахаросодержащие напитки и красное мясо, в то время как потеря веса в эти промежутки времени была связана с потреблением овощей, клетчатки и йогурта. В этом отношении интересно отметить, что многие из этих специфических диетических компонентов были связаны с изменением состава микробиоты кишечника. И то, и другое – пищевые эмульгаторы (например, карбоксиметилцеллюлоза и полисорбат-80, часто встречающийся в обработанных пищевых продуктах) и искусственные подсластители, были связаны с изменением микробного состава и развитием ожирения с метаболическим синдромом [Lee et al., 2016; WHO official site..., 2016].

Что касается приема пробиотиков, проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование при избыточной массе тела. Субъекты с ИМТ от 24,2 до 30,7 показали положительные результаты влияния лактобацилл *Gasseri* на сниже-

ние веса по сравнению с использованием только ферментированного молока, предполагая, что целевые (основанные на микробиоте) диетические вмешательства оказывают благоприятное метаболическое действие [Российский консенсус..., 2020; Global report ..., 2016].

Как упоминалось выше, помимо диеты, на микробиом кишечника также могут влиять пероральные препараты. Антибиотики могут изменить микробиом (уменьшение рода *Bifidobacterium*). Доказано, что использование антибиотиков в раннем возрасте связано с более высокой прибавкой в весе [De Filippis et al., 2016; Griffin et al., 2017].

Таким образом, состав микробиоты кишечника определяется сложным взаимодействием генетических и (врожденных) иммунологических факторов и окружающей средой [Yissachar et al., 2017]. Бактерии могут предоставлять хозяину до 10 % энергии за счет ферментации диетических компонентов, которые иначе не могут быть усвоены пищеварительной системой хозяина [De Filippis et al., 2016].

В результате переваривания диетических волокон в толстом кишечнике образуются метаболиты, такие как короткие цепные жирные кислоты (SCFA), состоящие в основном из ацетата, пропионата и бутирата [Griffin et al., 2017]. Последний, как было показано, важный источник энергии для колоноцитов, в то время как пропионат и ацетат быстро абсорбируются и служат источником энергии для печени, а также оказывают влияние на разнообразные метаболические и мозговые эффекты [Perry et al., 2016]. SCFA могут также активировать датчик энергии – АМР-активированный белок киназы в печени и мышцах, запускающий гамма-рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами и, таким образом, стимулирующие поглощение глюкозы и окисление жирных кислот, что приводит к улучшению гликемического профиля [Гусова и др., 2015; Беленков и др., 2018; Perry et al., 2016].

Важно отметить, что при инсулинорезистентном состоянии и СДТ2 существует легкое воспалительное состояние, которое обусловлено множеством факторов (включая измененные жирные кислоты), которые связаны с нарушением чувствительности к инсулину в мышечной и жировой ткани, а также с дефектами островковой функции поджелудочной железы [Беленков и др., 2018]. Yissachar с соавторами были первыми, которые сообщили, что у мышей, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров, развивалось ожирение, инсулинорезистентность, диабет и изменение врожденных и адаптивных свойств иммунитета [Yissachar et al., 2017].

Таким образом, состояние хронического метаболического воспаления желчевыводящих путей до сих пор неясно, но в предыдущих исследованиях показано, что низкое содержание кишечной микробиоты очень тесно связано с развитием хронического воспалительного процесса билиарного тракта.

Список источников

1. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» Утвержден в качестве документа Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 20–21 ноября 2019 г. XIV Национальным конгрессом терапевтов и XXII съездом НОГР. Терапия, 2020, 4: 26–51. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4:36-51>.

2. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. 2017. Терапевтический архив. 2: 105–113. DOI: 10.17116/terarkh.2017.892105-113.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. 2018. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 14 (5): 757–764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.



2. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. 2015. Иммунологические аспекты ожирения, Альманах клинической медицины. Спец. выпуск 1: 30–35.
3. Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Липунова Е.А. 2014. Параллели липидного обмена и гипергомоцистеинемии у больных с ИБС и метаболическим синдромом. Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 1 (1): 48–52.
4. Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. 2017. Эндокринный компонент ранней онкологической патологии при экспериментальном раке. Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 3 (1): 15–23.
5. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist Ch. 2017. An Intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell*. 168: 1135–1148.
6. Amin M.N., Hussain M.S., Sarwar M.S., Moghal M.M.R., Das A., Hossain M.Z., Chowdhury J.A., Millat M.S., Islam M.S. 2020. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2019, 13, 1213–1224. *Molecules*, 25, 1337 13 of 14.
7. B.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, I.G. Pyashevich, A.V. Ledovaya, V.V. Makienko, N.V. Fedorov. 2017. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity. *Bulletin of the North-West State Medical University*. 9 (1): 21–27.
8. Blume F., Liu Y.C., Thiel D., Deska J. 2016. Chemoenzymatic total synthesis of (+)-& (–)-cis-osmundalactone. *J. Mol. Catal. B Enzym*. 134: 280–284.
9. Filippis De.F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., Stora La A., Laghi L., Serrazanetti I.D., Cagno D.R., Ferrocino I., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O'Toole W.P., Ercolini D. 2016. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 65: 1812–1821.
10. Fukui H. 2016. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammation Dis.* 1: 135–145. doi: 10.1159/000447252.
11. Giampaoli S., Vannucchi S. 2016. Obesity and diabetes, a global problem: What does recent data tell us? *Ig. E Sanita Pubblica*, 72: 561–570.
12. Global report on diabetes. World Health Organization. France. 2016: 86. Available at: <https://www.who.int/publications/list/ru/>.
13. Griffin N.W., Ahern Ph.P., Cheng J., Heath A.C., Ilkayeva O., Newgard Ch.B., Fontana L., Gordon J.I. 2017. Prior Dietary Practices and Connections to a Human Gut Microbial Metacommunity Alter Responses to Diet Interventions. *Cell. Host. Microbe*; 21: 84–96.
14. Hopkins B., Goncalves M., Cantley L. 2016. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *Clin. Oncol.* 34: 4277–83.
15. Kamitakahara H., Okayama T., Augusta A., Tobimatsu Y., Takano T. 2019. Two-dimensional NMR analysis of *Angiopteris evecta* rhizome and improved extraction method for angiopteriside. *Phytochem. Anal.* 30: 95–100.
16. Lamichhane R., Kim S.G., Kang S., Lee K.H., Pandeya P.R., Jung H.J. 2017. Exploration of underlying mechanism of anti-adipogenic activity of sulfuretin. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 1366–1373.
17. Lamichhane R., Pandeya P.R., Lee K.H., Kim S.-G., Kandel D.R., Jung, H.-J. 2019. *Angiopteris helferiana*, a fern with great potential medicinal value: Antiadipogenic, anti-inflammatory, and anti-diabetic activity. *Pharmacogn. Mag.*, 15: 423.
18. Lee B.H., Choi S.-H., Kim H.-J., Jung S.-W., Hwang S.H., Pyo M.K., Rhim H., Kim H.-C., Kim H.K., Lee S.-M. 2016. Differential effects of quercetin and quercetin glycosides on human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated ion currents. *Biomol. Ther.* 24: 410.
19. Ligibel J., Wollins D. 2016. American Society of Clinical Oncology Obesity Initiative: rationale, progress, and future directions. *Clin. Oncol.* 34: 4256–60.
20. Lohmann A., Goodwin P., Chlebowski R. 2016. Association of obesity-related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *Clin. Oncol.* 34: 4249–255.
21. Ott S.J., Waetzig G.H., Rehman A., Moltzau-Anderson J., Bharti R., Grasis J.A., Cassidy L., Tholey A., Fickenscher H., Seegert D., Rosenstiel Ph., Schreiber S. 2017. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 152: 799–811. e7.

22. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., Petersen K.F., Kibbey R.G., Goodman A.L., Shulman G.I. 2016. Acetate mediates a microbiome–brain–b-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 534: 213–217.
23. Plovier H., Everard A., Druart C., Depommier C., Hul M.V., Geurts L., Chilloux J., Ottman N., Duparc Th., Lichtenstein L., Myridakis A., Delzenne N.M., Klievink J., Bhattacharjee A., Ark Kees C.H. van der, Aalvink S., Martinez L.O., Dumas M-E., Maiter D., Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.-P., Belzer C., Vos W.M. de, Cani P.D. 2017. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat. Med.* 23: 107–113.
24. Saville S., Ouwehand A. Immune Impacts of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. International Probiotics Association (IPA) Education and Communications Committee. Available at: <http://internationalprobiotics.org/immune/> [Accessed 10 August 2020].
25. Scheithauer T.P.M., Dallinga-Thie G.M., Vos M. de, Nieuwdorp M., Raalte D.H. 2016. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Molec Metab.* 5: 759–770.
26. Sender R., Fuchs S., Milo R. 2016. Are We really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 164: 337–340.
27. Shlomai N.O., Deshpande G., Rao S., Patole S. 2016. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. *Clin. Oncol.* 34: 4261–69.
28. WHO official site. Obesity and overweight. 2016. Available at: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/ru/>.
29. Yang L., Chen J.-H., Jie L., Wu Q., Xu T., Zhang H., Liu Q.-H., Yang H.-K. Obesity and other cancers. *Clin. Oncol.* 2016; 34: 4231–37.

References

1. Belenkov Yu.N., Privalova Ye.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. 2018. Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovnyye metody diagnostiki [Metabolic syndrome: History of development, main diagnostic criteria]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*; 14 (5): 757–764. DOI: 10.20996 / 1819-6446-2018-14-5-757-764.
2. Gusova Z.R., Dzantiyeva Ye.O., Khripun I.A. 2015. Immunologicheskiye aspekty ozhireniya [Rational pharmacotherapy in cardiology] *Al'manakh klinicheskoy meditsiny. Fevral'*; Spets. vypusk. 1: 30–35.
3. Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A. 2014. Paralleli lipidnogo obmena i gipergomocisteinemii u bol'nyh s IBS i metabolicheskim sindromom [Parallels of lipid metabolism and hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome]. *Nauchnyy rezul'tat. Seriya: Medicina i farmaciya.* 1 (1): 48–52.
4. Sycheva N.L., Faustov L.A. 2017. Jendokrinnyy komponent rannej onkologicheskoy patologii pri jeksperimental'nom rake kischechnika [Endocrine component of early oncological pathology in experimental bowel cancer]. *Nauchnyy rezul'tat. Seriya: Medicina i farmaciya.* 3 (1): 15–23.
5. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist Ch. 2017. An Intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell*. 168: 1135–1148.
6. Amin M.N., Hussain M.S., Sarwar M.S., Moghal M.M.R., Das A., Hossain M.Z., Chowdhury J.A., Millat M.S., Islam M.S. 2020. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2019, 13, 1213–1224. *Molecules*, 25, 1337 13 of 14.
7. B.I. Simanenkova, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovaya, V.V. Makienko, N.V. Fedorov. 2017. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity. *Bulletin of the North-West State Medical University.* 9 (1): 21–27.
8. Blume F., Liu Y.C., Thiel D., Deska J. 2016. Chemoenzymatic total synthesis of (+)-& (–)-cis-osmundalactone. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 134: 280–284.
9. Filippis De.F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., Storia La A., Laghi L., Serrazanetti I.D., Cagno D.R., Ferrocino I., Lazzi C., Turrone S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobetti M.,



O'Toole W.P., Ercolini D. 2016. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 65: 1812–1821.

10. Fukui H. 2016. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammation Dis.* 1: 135–145. doi: 10.1159/000447252.

11. Giampaoli S., Vannucchi S. 2016. Obesity and diabetes, a global problem: What does recent data tell us? *Ig. E Sanita Pubblica*, 72: 561–570.

12. Global report on diabetes. World Health Organization. France. 2016: 86. Available at: <https://www.who.int/publications/list/ru/>.

13. Griffin N.W., Ahern Ph.P., Cheng J., Heath A.C., Ilkayeva O., Newgard Ch.B., Fontana L., Gordon J.I. 2017. Prior Dietary Practices and Connections to a Human Gut Microbial Metacommunity Alter Responses to Diet Interventions. *Cell. Host. Microbe*; 21: 84–96.

14. Hopkins B., Goncalves M., Cantley L. 2016. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *Clin. Oncol.* 34: 4277–83.

15. Kamitakahara H., Okayama T., Agusta A., Tobimatsu Y., Takano T. 2019. Two-dimensional NMR analysis of *Angiopteris evecta* rhizome and improved extraction method for angiopteriside. *Phytochem. Anal.* 30: 95–100.

16. Lamichhane R., Kim S.G., Kang S., Lee K.H., Pandeya P.R., Jung H.J. 2017. Exploration of underlying mechanism of anti-adipogenic activity of sulfuretin. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 1366–1373.

17. Lamichhane R., Pandeya P.R., Lee K.H., Kim S.-G., Kandel D.R., Jung, H.-J. 2019. *Angiopteris helferiana*, a fern with great potential medicinal value: Antiadipogenic, anti-inflammatory, and anti-diabetic activity. *Pharmacogn. Mag.*, 15: 423.

18. Lee B.H., Choi S.-H., Kim H.-J., Jung S.-W., Hwang S.H., Pyo M.K., Rhim H., Kim H.-C., Kim H.K., Lee S.-M. 2016. Differential effects of quercetin and quercetin glycosides on human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated ion currents. *Biomol. Ther.* 24: 410.

19. Ligibel J., Wollins D. 2016. American Society of Clinical Oncology Obesity Initiative: rationale, progress, and future directions. *Clin. Oncol.* 34: 4256–60.

20. Lohmann A., Goodwin P., Chlebowski R. 2016. Association of obesity-related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *Clin. Oncol.* 34: 4249–255.

21. Ott S.J., Waetzig G.H., Rehman A., Moltzau-Anderson J., Bharti R., Grasis J.A., Cassidy L., Tholey A., Fickenscher H., Seegert D., Rosenstiel Ph., Schreiber S. 2017. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 152: 799–811. e7.

22. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., Petersen K.F., Kibbey R.G., Goodman A.L., Shulman G.I. 2016. Acetate mediates a microbiome–brain–b-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 534: 213–217.

23. Plovier H., Everard A., Druart C., Depommier C., Hul M.V., Geurts L., Chilloux J., Ottman N., Duparc Th., Lichtenstein L., Myridakis A., Delzenne N.M., Klievink J., Bhattacharjee A., Ark Kees C.H. van der, Aalvink S., Martinez L.O., Dumas M.-E., Maiter D., Loumaye A., Hermans M.P., Thissen J.-P., Belzer C., Vos W.M. de, Cani P.D. 2017. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat. Med.* 23: 107–113.

24. Saville S., Ouwehand A. Immune Impacts of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. International Probiotics Association (IPA) Education and Communications Committee. Available at: <http://internationalprobiotics.org/immune/> [Accessed 10 August 2020].

25. Scheithauer T.P.M., Dallinga-Thie G.M., Vos M. de, Nieuwdorp M., Raalte D.H. 2016. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Molec Metab.* 5: 759–770.

26. Sender R., Fuchs S., Milo R. 2016. Are We really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 164: 337–340.

27. Shlomai N.O., Deshpande G., Rao S., Patole S. 2016. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. *Clin. Oncol.* 34: 4261–69.

28. WHO official site. Obesity and overweight. 2016. Available at: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/ru/>.

29. Yang L., Chen J.-H., Jie L., Wu Q., Xu T., Zhang H., Liu Q.-H., Yang H.-K. Obesity and other cancers. *Clin. Oncol.* 2016; 34: 4231–37.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Абдулгани Шахноза, аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Ефремова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Чернобай Павел Егорович, аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Shahnoza Abdulghani, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Olga A. Efremova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Pavel Ye. Chernobai, Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia