

УДК 616-056.257:577.121]-072.5:579.22:579.61
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-61-67>

Особенности таксономической принадлежности бактериальной ДНК крови у пациентов с различными метаболическими фенотипами ожирения

Колесникова И.М.¹, Карбышев М.С.¹, Гапонов А.М.^{2,3}, Хуснутдинова Д.Р.⁴, Григорьева Т.В.⁴, Камальдинова Д.Р.⁴, Борисенко О.В.¹, Макаров В.В.⁵, Юдин С.М.⁵, Румянцев С.А.^{1,2,6}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Общество с ограниченной ответственностью «Центр молекулярного здоровья» (ООО «ЦМЗ») Россия, 117218, г. Москва, пр. Нахимовский, 32

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) им. В.А. Неговского Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25/2

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет (КФУ) Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

⁵ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Россия, 119121, г. Москва, Погодинская, 10/1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, ГСП-7

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить таксономический состав микробиома крови у пациентов со следующими фенотипами: метаболически здоровым ожирением (МЗО) и метаболически нездоровым ожирением (МНЗО).

Материалы и методы. В исследование включены здоровые доноры без ожирения ($n = 116$) и пациенты с ожирением, которые были разделены на подгруппы с МЗО ($n = 36$) и МНЗО ($n = 53$). Из образцов венозной крови выделяли бактериальную ДНК и проводили метагеномное секвенирование варибельного участка $v3-v4$ гена 16S рРНК. Сравнивалась как частота выделения отдельных таксонов из образцов, так и доля, приходящаяся на эти таксоны в общем пуле бактериальной ДНК крови.

Результаты. Для пациентов с МНЗО было характерно увеличение доли *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Prevotellaceae*, которые являются основными представителями кишечной микробиоты, что может являться следствием большей кишечной проницаемости, характерной для таких пациентов. Вне зависимости от метаболического фенотипа у пациентов с ожирением из образцов крови чаще выделялась ДНК *Rhodobacteraceae*, *Streptomyetaceae*, *Leuconostocaceae* и *Burkholderiaceae*. При МЗО также чаще обнаруживалась в крови ДНК *Nocardiodaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Hyphomicrobiaceae* и *Gaiellaceae*, а у пациентов с МНЗО – *S24-7*, *Nocardiaceae* и *Helicobacteraceae*. Многие представители этих семейств являются обитателями почв и вод, что может свидетельствовать об усилении проницаемости кожного барьера у пациентов с ожирением. Также большая представленность *Helicobacteraceae* у пациентов с МНЗО может указывать на усиление транслокации из желудка.

Заключение. Ожирение приводит к выраженным изменениям в таксономическом составе микробиома крови, при этом характер изменений зависит от метаболического фенотипа ожирения и проницаемости внешних барьеров.

✉ Колесникова Ирина Максимовна, ir.max.kolesnikova@gmail.com

Ключевые слова: микробиом крови, бактериальная ДНК крови, ожирение, метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках договора № 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».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 186 от 26.06.2019) и РостГМУ (протокол № 20/19 от 12.12.2019).

Для цитирования: Колесникова И.М., Карбышев М.С., Гапонов А.М., Хуснутдинова Д.Р., Григорьева Т.В., Камальдинова Д.Р., Борисенко О.В., Макаров В.В., Юдин С.М., Румянцев С.А., Шестопалов А.В. Особенности таксономической принадлежности бактериальной ДНК крови у пациентов с различными метаболическими фенотипами ожирения *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):61–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-61-67>.

Features of bacterial DNA taxonomy in blood of patients with various metabolic phenotypes of obesity

Kolesnikova I.M.¹, Karbyshev M.S.¹, Gaponov A.M.^{2,3}, Khusnutdinova D.R.⁴, Grigoryeva T.V.⁴, Kamaldinova D.R.⁴, Borisenko O.V.¹, Makarov V.V.⁵, Yudin S.M.⁵, Roumiantsev S.A.^{1,2}, Shestopalov A.V.^{1,2,6}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Center for Molecular Health
32, Nakhimovsky Av., Moscow, 117218, Russian Federation

³ V.A. Negovsky Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology
25/2, Petrovka Str., Moscow, 107031, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University
18, Kremlyovskaya Str., Kazan, 420008, Russian Federation

⁵ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks
10/1, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russian Federation

⁷ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology
1, Samory Mashela Str., Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the blood microbiome taxonomy in patients with metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically unhealthy obesity (MUHO).

Materials and methods. The study included healthy donors without obesity ($n = 116$) and obese patients who were divided into subgroups with MHO ($n = 36$) and MUHO ($n = 53$). Bacterial DNA isolated from blood samples was subject to metagenomic sequencing of the v3–v4 variable region in the 16S rRNA gene. We compared the

frequency of isolating certain taxa from the samples and the proportion of these taxa in the total pool of bacterial DNA in the blood.

Results. MUHO patients showed an increase in *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, and *Prevotellaceae*, which are the main taxa in gut microbiota. This may indicate greater intestinal permeability in such patients. Obese patients, regardless of the metabolic phenotype of obesity, more often had *Rhodobacteraceae*, *Streptomyetaceae*, *Leuconostocaceae*, and *Burkholderiaceae* DNA in their blood. *Nocardiodaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Hyphomicrobiaceae*, and *Gaiellaceae* DNA were more frequently present in the blood microbiome of patients with MHO, whereas MUHO patients more often had S24-7, *Nocardiaceae*, and *Helicobacteraceae* DNA in their blood. Many members of these families inhabit soil and water, which may indicate increased skin barrier permeability in obese patients. Additionally, a higher number of *Helicobacteraceae*-positive blood samples in the MUHO patient group may indicate increased translocation from the stomach.

Conclusion. Obesity is accompanied by changes in the taxonomic composition of the blood microbiome. Moreover, the nature of the changes depends on the metabolic phenotype of obesity and the permeability of external barriers.

Keywords: blood microbiome, bacterial DNA in blood, obesity, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out under the contract No. 0373100122119000041 within the project “Creating a biobank of blood serum and stool samples obtained from healthy donors and patients with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and intestinal mucosal barrier dysfunction to reveal candidate species-non-specific mediators of quorum sensing systems in human gut microbiota, modulating endocrine and metabolic function of the adipose tissue”.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No.186 of 26.06.2019) and Rostov State Medical University (Protocol No. 20/19 of 12.12.2019).

For citation: Kolesnikova I.M., Karbyshev M.S., Gaponov A.M., Khusnutdinova D.R., Grigoryeva T.V., Kamaldinova D.R., Borisenko O.V., Makarov V.V., Yudin S.M., Roumiantsev S.A., Shestopalov A.V. Features of bacterial DNA taxonomy in blood of patients with various metabolic phenotypes of obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):61–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-61-67>.

ВВЕДЕНИЕ

С начала XX в. и развития технологий секвенирования ДНК появились работы, демонстрирующие наличие бактериальной ДНК, кодирующей 16S рРНК, в образцах крови как здоровых людей, так и при различных патологиях [1–3]. На сегодняшний день наличие у человека микробиома крови не вызывает сомнений, однако его роль патологии остается неясной. Основным источником микробной ДНК в крови является бактериальная транслокация из кишечника и, в меньшей степени, из внекишечных микробиомов [3].

При ожирении наблюдается снижение разнообразия кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми донорами, а индекс массы тела (ИМТ) отрицательно коррелирует с общим количеством микробной ДНК в кишечнике [4, 5]. При этом у лиц с ожирением наблюдается увеличение разнообразия микробиома крови [6]. Метаболические на-

рушения ассоциированы с увеличением кишечной проницаемости вследствие как «внутренних» (например, гипергликемия), так и «внешних» (изменение микробиома кишечника, присутствие в диете избыточного количества углеводов и(или) жиров) причин [7]. Ожирение, однако, не всегда приводит к развитию метаболических нарушений, в связи с чем выделяют метаболически здоровое ожирение (МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО) [8]. На сегодняшний день отсутствуют работы, демонстрирующие различия в таксономическом составе микробиома крови в зависимости от метаболического фенотипа ожирения, что стало целью нашей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено когортное одномоментное исследование в период 2018–2020 гг. на базе Центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья», кафедры внутрен-

них болезней № 3, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». В исследование включены две группы: контрольная группа и пациенты с ожирением. В контрольную группу были включены 116 здоровых доноров (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) при отсутствии метаболических нарушений и артериальной гипертензии. Критериями отбора в группу пациентов с ожирением являлись: ИМТ ≥ 30 кг/м² и окружность талии более 102 см у мужчин или 88 см у женщин. В соответствии с критериями NCEP-АТР III пациентов с ожирением разделили по метаболическому фенотипу на группу с МЗО ($n = 36$) и с МНЗО ($n = 53$). Ожирение считалось метаболически нездоровым, если для пациента были характерны три и более критерия: 1) объем талии (>102 см у мужчин; >88 см у женщин); 2) триглицериды сыворотки ($\geq 1,7$ ммоль/л); 3) холестерол ЛПВП ($<1,03$ ммоль/л у мужчин; $<1,29$ ммоль/л у женщин); 4) артериальное давление (130 на 85 мм рт. ст.); 5) глюкоза натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) [9].

У всех исследуемых лиц проводился отбор венозной крови с последующим выделением микробной ДНК из образцов в соответствии с протоколом производителя (QIAamp ViOstic Bacterimia DNA Kit, Qiagen, Германия). Секвенирование варибельного участка v3–v4 гена 16S рРНК проводили на платформе Illumina MiSeq (США) согласно рекомендациям производителя. Полученные последовательности генов 16S рРНК («риды») были проанализированы с помощью программного обеспечения QIIME (версия 1.9.1) с использованием референсной базы данных Greengenes (v. 13.8) с 97%-м порогом сходства между последовательностями. Данные представленности таксонов в общем пуле ридов указаны в долях (0–1), которые были рассчитаны на основе количества картированных ридов для каждого таксона. Кроме того, анализировалась частота выявления ДНК из образцов крови в каждой из исследуемых групп (%).

Статистический анализ проводился на платформе MedCalc® Statistical Software (MedCalc Software Ltd., Belgium). Учитывая отсутствие нормального распределения в долях отдельных таксонов в общем пуле бактериальной ДНК крови, данные представлены как медиана и интерквартильный размах $Me [Q_{25}–Q_{75}]$. Сравнительный анализ массивов данных проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Для установления различий в частоте встречаемости таксонов у пациентов разных групп использовался критерий согласия Пирсона (χ^2). Все различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проанализирован таксономический состав микробиома крови на уровне семейств, которые выделялись более чем у 25% пациентов хотя бы одной из исследуемых групп. Выбор семейств в качестве исследуемого таксономического уровня был обусловлен тем, что, с одной стороны, обеспечивал достаточно подробное описание микробиома крови, а с другой стороны, включал относительно небольшое число неидентифицированных таксонов. Полученные данные сравнивали по частоте выделения семейств из образцов крови (%) и по доле каждого таксона в общем пуле бактериальной ДНК крови.

Основными семействами микробиома крови были выявлены *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Staphylococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Micrococcaceae*, *Propionibacteriaceae*. ДНК представителей каждого из этих семейств выделялась более чем у 75% пациентов и занимала более 0,02 от общего пула бактериальной ДНК крови. Суммарно на долю этих семейств приходилось 0,548 [0,417–0,619] от микробной ДНК крови.

Для пациентов с МЗО и МНЗО были характерны специфические изменения микробиома крови, проявляющиеся как в изменение доли отдельных семейств в общем пуле бактериальной ДНК, так и в частоте выделения отдельных таксонов (таблица).

Большинство изменений в микробиоме крови у пациентов с МЗО и МНЗО отмечены с увеличением частоты выделения ДНК отдельных семейств из образцов крови, что в ряде случаев повлекло за собой повышение доли этих таксонов в общем пуле бактериальной ДНК крови. Вне зависимости от метаболического фенотипа у пациентов с ожирением чаще выделялась ДНК семейств *Rhodobacteraceae*, *Streptomyetaceae*, *Leuconostocaceae* и *Burkholderiaceae*. У лиц с МЗО также в крови обнаруживалась ДНК *Nocardioideaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Hyphomicrobiaceae* и *Gaiellaceae*, а у пациентов с МНЗО – S24-7, *Nocardiaceae* и *Helicobacteraceae*. При этом для пациентов с МНЗО было характерно большее содержание *Lachnospiraceae* и *Prevotellaceae* по сравнению с группой 1 и *Ruminococcaceae* по сравнению с пациентами с МЗО, несмотря на схожую частоту выделения этих семейств из образцов крови каждой исследуемой группы. На долю этих таксонов у здоровых доноров и пациентов с МЗО приходилось около $\frac{1}{3}$ общего пула бактериальной ДНК крови, тогда как при МНЗО эти семейства занимали практически $\frac{1}{3}$.

Выявленные различия в содержании ДНК отдельных семейств в крови при МЗО и МНЗО, %, Me [Q_{25} – Q_{75}]

Семейство	Контрольная группа	Пациенты с МЗО	Пациенты с МНЗО
<i>Lachnospiraceae</i>	97,41% 0,103 [0,044–0,160]	97,22% 0,092 [0,033–0,211]	98,11% 0,152 [0,092–0,207]*
<i>Ruminococcaceae</i>	96,55% 0,083 [0,033–0,152]	100,00% 0,070 [0,038–0,114]	98,11% 0,117 [0,059–0,139]*
<i>Prevotellaceae</i>	86,21% 0,029 [0,012–0,065]	94,44% 0,036 [0,011–0,103]	94,34% 0,049 [0,025–0,115]*
<i>Staphylococcaceae</i>	93,97% 0,023 [0,009–0,053]	97,22% 0,018 [0,007–0,047]	88,68% 0,009 [0,004–0,027]*†
<i>Caulobacteraceae</i>	70,69% 0,010 [0,000–0,029]	58,33% 0,004 [0,000–0,024]	62,26% 0,003 [0,000–0,012]*
<i>Rhodobacteraceae</i>	39,66% 0,000 [0,000–0,008]	55,56%* 0,002 [0,000–0,012]	64,15%* 0,005 [0,000–0,011]*
<i>Sphingomonadaceae</i>	75,86% 0,022 [0,002–0,052]	75,00% 0,009 [0,000–0,060]	75,47% 0,005 [0,001–0,015]*†
<i>S24-7</i>	31,90% 0,000 [0,000–0,002]	47,22% 0,000 [0,000–0,007]*	69,81%* 0,005 [0,000–0,018]*†
<i>Nocardiaceae</i>	35,34% 0,000 [0,000–0,006]	50,00% 0,001 [0,000–0,010]	52,83%* 0,001 [0,000–0,010]
<i>Nocardiodaceae</i>	31,03% 0,000 [0,000–0,003]	50,00%* 0,000 [0,000–0,007]	41,55% 0,000 [0,000–0,007]
<i>Streptomycetaceae</i>	15,52% 0,000 [0,000–0,000]	33,33%* 0,000 [0,000–0,005]*	33,96%* 0,000 [0,000–0,003]*
<i>Flavobacteriaceae</i>	25,00% 0,000 [0,000–0,000]	52,78%* 0,001 [0,000–0,014]*	26,42%† 0,000 [0,000–0,001]†
<i>Helicobacteraceae</i>	12,93% 0,000 [0,000–0,000]	16,67% 0,000 [0,000–0,000]	26,42%* 0,000 [0,000–0,001]
<i>Burkholderiaceae</i>	35,34% 0,000 [0,000–0,004]	55,56%* 0,001 [0,000–0,006]	54,72%* 0,001 [0,000–0,007]
<i>Hyphomicrobiaceae</i>	16,38% 0,000 [0,000–0,000]	41,67%* 0,000 [0,000–0,005]*	24,53% 0,000 [0,000–0,000]*
<i>Bradyrhizobiaceae</i>	44,83% 0,000 [0,000–0,008]	33,33% 0,000 [0,000–0,005]	22,64%* 0,000 [0,000–0,000]*
[<i>Barnesiellaceae</i>]	38,79% 0,000 [0,000–0,011]	11,11%* 0,000 [0,000–0,000]*	35,81%† 0,000 [0,000–0,009]†
<i>Leuconostocaceae</i>	9,48% 0,000 [0,000–0,000]	27,78%* 0,000 [0,000–0,001]*	32,08%* 0,000 [0,000–0,002]*
<i>Gaiellaceae</i>	15,52% 0,000 [0,000–0,000]	30,56%* 0,000 [0,000–0,002]	20,75% 0,000 [0,000–0,000]

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), † различия достоверны по сравнению с пациентами с МЗО ($p \leq 0,05$).

Кроме того, и при МЗО и при МНЗО наблюдалось снижение доли ряда семейств в микробиоме крови. У пациентов с МЗО из крови реже выделялась ДНК [*Barnesiellaceae*] и *Verrucomicrobiaceae*. При МНЗО было снижено содержание *Staphylococcaceae*, *Caulobacteraceae* и *Sphingomonadaceae* по сравнению с группой 1, несмотря на схожую частоту выделения ДНК этих таксонов из образцов крови, а также у таких пациентов реже обнаруживалась ДНК *Bradyrhizobiaceae*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные указывают, что ожирение приводит к значительным изменениям в микробиоме крови на уровне семейств, причем особенности микробиома крови зависят от метаболического фенотипа ожирения. При этом на уровне филумов таксономический состав микробиома крови схож у здоровых доноров и пациентов с ожирением [6].

И для пациентов с МЗО, и для пациентов с МНЗО был характерен спектр таксонов, ДНК которых выделялась из образцов крови этих пациентов чаще, чем у контрольной группы. Интересно, что представители *Rhodobacteraceae*, *Streptomycetaceae*, *Burkholderiaceae*, *Nocardiodaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Hyphomicrobiaceae*, *Gaiellaceae* и *Nocardiaceae*, для которых было отмечено увеличение частоты выявления в образцах крови пациентов с МЗО и МНЗО,

в основном являются обитателями почв и вод. Подобная среда обитания предполагает, что транслокация ДНК этих таксонов в кровь может происходить с поверхности кожи или дыхательных путей. Для пациентов с ожирением характерна большая площадь поверхности тела, что может вызывать усиление чрескожной транслокации микробной ДНК. Кроме того, ожирение вызывает изменения физиологии кожи и приводит к повышенной проницаемости кожного барьера [10]. По-видимому, ожирение вне зависимости от его метаболического фенотипа сопровождается усилением транслокации бактериальной ДНК с поверхности кожи.

У пациентов с МНЗО было отмечено увеличение доли семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Prevotellaceae* в общем пуле бактериальной ДНК крови. Представители данных семейств являются анаэробами и основными представителями кишечной флоры. МНЗО связано с наличием вялотекущего системного воспаления и большей проницаемостью кишечной стенки [7, 8]. Таким образом, можно предполагать, что увеличение доли *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Prevotellaceae* при МНЗО является следствием большей транслокации микробной ДНК из кишечника, характерной для таких пациентов.

Для пациентов с МНЗО также было характерно увеличение частоты выявления ДНК семейства *Helicobacteraceae*. Так как основным представителем

этого семейства является *Helicobacter pylori*, можно предполагать, что МНЗО также связано с увеличением проницаемости стенки желудка для бактериальной ДНК. Таким образом, для МНЗО, по-видимому, характерно усиление микробной транслокации как из кишечных, так и некишечных источников, что может обуславливаться нарушением барьеров на фоне хронического воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение вне зависимости от его метаболического фенотипа сопровождается изменениями в таксономическом составе бактериальной ДНК крови. И для МЗО, и для МНЗО характерно увеличение частоты выделения ДНК семейств – обитателей почв и вод, что может указывать на большую транслокацию микробной ДНК с поверхности кожи. При этом у пациентов с МНЗО также отмечается увеличение содержания ДНК представителей желудочной и кишечной флоры в крови, что может свидетельствовать о большей проницаемости этих барьеров для бактериальной ДНК. Таким образом, изменения в таксономическом составе микробиома крови могут указывать на проницаемость внешних барьеров организма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nikkari S., McLaughlin I.J., Bi W., Dodge D.E., Relman D.A. Does blood of healthy subjects contain bacterial ribosomal DNA? *J. Clin. Microbiol.* 2001;39(5):1956–1959. DOI: 10.1128/JCM.39.5.1956-1959.2001.
2. Федоров Н.А., Елов А.А., Жибурт Е.Б., Суханов Ю.С., Круглов А.Н., Стоногин А.В. и др. Частота обнаружения бактериальной ДНК в цельной крови доноров. *Доклады Академии наук.* 2005;402(6):841–843. DOI: 10.1007/s10630-005-0085-у.
3. Castillo D.J., Rifkin R.F., Cowan D.A., Potgieter M. The healthy human blood microbiome: Fact or fiction? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9:1–12. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00148.
4. 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 (оригинальная статья). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021;98(2):144–155. DOI: 10.36233/0372-9311-66.
5. Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Воропаева Л.С., Лавренова Н.С., Слепых Л.А., Лукашенко М.В. и др. Гендерная оценка микробиома кишечника у больных с ожирением. *Клиническая гастроэнтерология.* 2021;(10):91–99. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-91-99.
6. Шестопалов А.В., Колесникова И.М., Гапонов А.М., Григорьева Т.В., Хуснутдинова Д.Р., Камальдинова Д.Р. и др. Влияние метаболического типа ожирения на микробиом крови. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2022;25(2):35–41. DOI: 10.29296/25877313-2022-02-06.
7. Massier L., Blüher M., Kovacs P., Chakaroun R.M. Impaired intestinal barrier and tissue bacteria: pathomechanisms for metabolic diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12(March):1–18. DOI: 10.3389/fendo.2021.616506.
8. Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C., Federici M., Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism. Elsevier Inc.* 2019;92:51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
9. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013;14(3):219–227. DOI: 10.1007/s11154-013-9252-x.
10. Hirt P.A., Castillo D.E., Yosipovitch G., Keri J.E. Skin changes in the obese patient. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;81(5): 1037–1057. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.070.

Вклад авторов

Колесникова И.М., Карбышев М.С., Хуснутдинова Д.Р., Камальдинова Д.Р., Борисенко О.В. – анализ и интерпретация данных. Гапонов А.М., Григорьева Т.В., Макаров В.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Юдин С.М. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Румянцев С.А., Шестопалов А.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Колесникова Ирина Максимовна – ст. преподаватель, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ir.max.kolesnikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0269-0343>

Карбышев Михаил Сергеевич – канд. биол. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, karbyshevms@biocad.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5969-3874>

Гапонов Андрей Михайлович – канд. мед. наук, зав. отделом, ООО «ЦМЗ», вед. науч. сотрудник, ФНКЦ РР, г. Москва, zorba@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>

Хуснутдинова Диляра Рашидовна – мл. науч. сотрудник, КФУ, г. Казань, tatabio@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9982-9059>

Григорьева Татьяна Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, КФУ, г. Казань, tatabio@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Камальдинова Диляра Равильевна – науч. сотрудник, КФУ, г. Казань, tatabio@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9663-4408>

Борисенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, borisenko_olga07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8007-6045>

Макаров Валентин Владимирович – канд. биол. наук, зав. отделом, ЦСП, г. Москва, makarov@cspmz.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>

Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ЦСП, г. Москва, yudin2005@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

Румянцев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ООО «ЦМЗ»; зав. кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, s_roumiantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>

Шестопалов Александр Вячеславович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора, ООО «ЦМЗ»; директор управления последипломного образования, ординатуры, аспирантуры, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, al-shest@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5969-3874>

(✉) **Колесникова Ирина Максимовна**, ir.max.kolesnikova@gmail.com

Поступила в редакцию 27.07.2022;
одобрена после рецензирования 29.10.2022;
принята к публикации 08.12.2022