

## Липидомные маркеры ожирения и их динамика после бариатрических операций

Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Баширова А.С.<sup>1</sup>, Иванов В.В.<sup>1</sup>, Пеков С.И.<sup>1,2,3</sup>, Попов И.А.<sup>1,3</sup>,  
Баширов С.Р.<sup>1</sup>, Васильева Е.А.<sup>1</sup>, Павленко О.А.<sup>1</sup>, Криницкий Д.В.<sup>1</sup>, Чэнь М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Сколковский институт науки и технологий  
Россия, 121205, г. Москва, Большой бульвар 30, стр. 1

<sup>3</sup> Московский физико-технический институт (МФТИ)  
Россия, 115184, г. Москва, Климентовский пер., 1 стр. 1

### РЕЗЮМЕ

Ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, гетерогенное по своей этиологии и клиническим проявлениям, характеризующееся избыточным и отложением жировой массы в организме. Под термином «морбидное ожирение» понимают избыточное отложение жировой ткани с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением. Одновременно с ожирением возросла частота тесно ассоциированных с ним сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих собой итог прогрессирования метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности, которая неразрывно связана с накоплением висцерального жира и играет ключевую роль в патогенезе сопряженных с ожирением заболеваний.

Исследование липидомных сигнатур при ожирении и ассоциированных с ним состояний – перспективный раздел фундаментальной медицины, позволяющий существенно и на новом понятийном уровне стратифицировать когорту пациентов с ожирением на различные фенотипы, в том числе на метаболически здоровый и нездоровый фенотип. Динамические изменения липидома, как на фоне диетических воздействий, медикаментозного лечения, так и после различных бариатрических операций, также интересны с точки зрения разработки персонализированных стратегий лечения данного заболевания. Имеющиеся на данный момент исследования и их результаты позволяют считать, что мы находимся только в самом начале этого перспективного биомедицинского направления.

**Ключевые слова:** ожирение, масс-спектрометрия, метаболические профилирование, липидом, липиды, клинические маркеры, биомаркеры, бариатрия

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Саприна Т.В., Баширова А.С., Иванов В.В., Пеков С.И., Попов И.А., Баширов С.Р., Васильева Е.А., Павленко О.А., Криницкий Д.В., Чэнь М. Липидомные маркеры ожирения и их динамика после бариатрических операций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):174–187. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-174-187>.

## Lipidomic markers of obesity and their dynamics after bariatric surgery

Saprina T.V.<sup>1</sup>, Bashirova A.S.<sup>1</sup>, Ivanov V.V.<sup>1</sup>, Pekov S.I.<sup>1,2,3</sup>, Popov I.A.<sup>1,3</sup>, Bashirov S.R.<sup>1</sup>, Vasilyeva E.A.<sup>1</sup>, Pavlenko O.A.<sup>1</sup>, Krinitskii D.V.<sup>1</sup>, Chen M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology  
30, Bolshoy Boulevard, Bld. 1, Moscow, 121205, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology  
1, Klimentovskiy Str., Bld. 1, Moscow, 115184, Russian Federation

### ABSTRACT

Obesity is considered as a chronic progressive disease, heterogeneous in its etiology and clinical manifestations, and characterized by excess in body fat mass and its deposition in the body. The term “morbid obesity” refers to excessive deposition of adipose tissue with a body mass index (BMI)  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup> or with a BMI  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup> in the presence of serious complications associated with obesity. Along with obesity, the frequency of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases closely associated with it has increased. It results from the progression of metabolic disorders, including insulin resistance, which is inextricably linked with the accumulation of visceral fat and plays a key role in the pathogenesis of obesity-related diseases.

The study of lipidomic signatures in obesity and associated conditions is a promising branch of fundamental medicine, which makes it possible to significantly and at a new conceptual level stratify a cohort of obese patients into various phenotypes, including a metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotypes. Dynamic changes in the lipidome both in the context of diet, drug treatment, and after various bariatric surgeries are of great interest for developing personalized strategies for the treatment of this disease. Currently available studies and their results suggest that we are only at the very start of studying this promising biomedical field.

**Keywords:** obesity, mass spectrometry, metabolic profiling, lipidome, lipids, clinical markers, biomarkers, bariatric surgery

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

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Saprina T.V., Bashirova A.S., Ivanov V.V., Pekov S.I., Popov I.A., Bashirov S.R., Vasilyeva E.A., Pavlenko O.A., Krinitskii D.V., Chen M. Lipidomic markers of obesity and their dynamics after bariatric surgery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):174–187. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-174-187>.

## ВВЕДЕНИЕ

По опубликованным в 2021 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имеют избыточную массу тела, из них свыше 650 млн страдают ожирением. В России, по данным на конец 2016 г., зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением, что составляет 16% населения [1].

Ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, гетерогенное по своей этиологии и клиническим проявлениям, характеризующееся избыточным и отложением жировой

массы в организме. Под термином «морбидное ожирение» понимают избыточное отложение жировой ткани с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением.

Одновременно с ожирением возросла частота тесно ассоциированных с ним сахарного диабета второго типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляющих собой итог прогрессирования метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности, которая неразрывно связана с накоплением висцерального жира и играет ключевую роль в патогенезе сопряженных с ожирением заболеваний [2, 3].

Для контроля над пандемией ожирения в XXI в. необходимо разрабатывать не только эффективные методы лечения, но и уделять внимание всесторонним исследованиям, направленным на поиск метаболических маркеров и предикторов развития патологических состояний, ассоциированных с ожирением, таких как предиабет и СД2, артериальная гипертензия, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени с прогрессией до стадии фиброза и цирроза, бесплодие и рак.

Важнейшие подходы современной медицины развиваются в рамках философской парадигмы, в которой основным направлением является переход от классической клинической диагностики к персонализированному регулярному мониторингу состояния здоровья для построения прогнозов, содержащих оценку рисков развития как новых заболеваний, так и специфических осложнений.

В лечении ожирения и метаболического синдрома на сегодняшний момент не существует единого подхода, который дает возможность в должной мере сформировать универсальный метод персонализированного мониторинга, позволяющего спрогнозировать развитие ожирения на основе информации о генетической предрасположенности и факторов риска для конкретного пациента. Ожирение в рутинной клинической практике диагностируется путем оценки ИМТ, который рассчитывается как соотношение массы тела (кг) и роста в квадрате ( $m^2$ ), что позволяет врачам классифицировать людей от ожирения первой степени до суперожирения. По большей части ИМТ лишь косвенно оценивает риски, связанные с ожирением. Оценка объема талии отражает чуть в большей степени биологическую причину жировых отложений, резистентность к инсулину и ангиогенез жировой ткани, тем не менее полностью не характеризует все его метаболические особенности.

Оценка компонентного состава тела человека благодаря анализу биоэлектрического импеданса и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии не является объективной для сравнения липотоксичности тканей разной топологии. Такая диагностика не способна оценить метаболические изменения при ожирении, ведь у пациентов экспрессия многих генов, связанных с клеточным метаболизмом и продукцией адипокинов, значительно изменяется, соответственно, достоверно разделить когорту лиц, имеющих избыточную массу тела, а также имеющих нормальный ИМТ, на метаболически здоровый и нездоровый фенотипы только с помощью существующих инструментов и подходов в настоящее время не представляется возможным.

## ОМИКА

В современной медицине интенсивно развивается направление омических исследований. Метаболомный анализ, являющийся одним из самых перспективных направлений молекулярных методов в области системной биологии, дает возможность оценить структуру и дать количественную характеристику молекул, которые могут служить продуктами или субстратами ферментативных реакций, участвующих в физиологических и патофизиологических процессах.

Метаболомика является технологическим инструментом контроля общего состояния пациента и стратификации риска возможных метаболических нарушений. Это уникальный способ для определения метаболического отпечатка пальца (метаболомных сигнатур) узнаваемой химической картины, специфичной для конкретной выборки.

Клиническая липидомика является разделом метабомики, основной аналитический инструмент которого – хромато-масс-спектрометрия. Из-за широкого аналитического охвата липидов вместе с высокой чувствительностью и молекулярной специфичностью становится возможным зафиксировать дисбаланс липидов в измененных клеточных мембранах и липидных каплях, в том числе и на этапе ранней диагностики клинически невыраженных состояний [4, 5].

Основное внимание этого обзора уделяется липидомике – идентификации количественного и качественного состава липидов в разных биологических средах. У здорового человека липидный обмен находится в балансе, но различные триггерные факторы способны изменить гомеостаз. Информация, представленная в обзоре, касается исследований липидома в разрезе особенностей ожирения и его осложнений.

Для интерпретации результатов, а также для сопоставления данных с другими уровнями биологической информации необходима аннотация липидов. Наиболее современная и ежегодно пополняемая номенклатура разработана консорциумом LIPID MAPS [6], она удобна для аннотирования данных, полученных с помощью масс-спектрометрии. База данных липидных структур разделена на основные восемь групп:

- жирные ацилиты (FA), включающие жирные кислоты (ЖК), эйкосаноиды, жирные спирты, альдегиды, эфиры, ацилкарнитины, ацил-КоА, эфиры воска и др.;
- глицеролипиды (GL);
- глицерофосфолипиды (GP), включающие глицерофосфохолины (PC);

- глицерофосфоэтанолламины (PE), глицерофосфосерины (PS), глицерофосфоглицерофосфаты (PG), глицерофосфоинозитол (PI), глицерофосфаты (PA);
- сфинголипиды (SP), включающие церамиды, ацилцерамиды, сфингомиелины, сфингозин и др.;
- стероловые липиды (ST). Большая часть холестерина в плазме этерифицирована. Среди холестеринных эфиров (CE) плазмы человека CE (18:2) и CE (20:4) вносят основной фракцион – преноловые липиды (PR). Двумя основными преноловыми липидами в плазме являются долихол и убихинон;
- сахаролипиды (SL);
- поликетиды (PK).

## ЛИПИДОМНЫЕ МАРКЕРЫ КРОВИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

### *Жирные кислоты*

Молекулярные механизмы, лежащие в основе липотоксичности, включают стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, нарушение аутофагии и воспаление [7]. Относительная гипоксия жировой ткани также является фактором ее дисфункции. Синтез жирных кислот в адипоцитах активируется сигналами, вызванными фактором гипоксии (HIF). Карнитин пальмитоилтрансфераза 1 (CPT1) подавляется HIF, уменьшая транспорт жирных кислот в митохондрии и направляя ЖК в липидные капли для хранения. Увеличение количества капель в клетках связано с увеличением липотоксичности и изменением метаболизма, что способствует дальнейшей клеточной дисфункции жировой ткани.

При нарушениях обмена веществ промежуточные продукты метаболизма липидов накапливаются внутриклеточно, что приводит к клеточной дисфункции и апоптозу клеток различных тканей, включая почки, мозг, скелетные мышцы и сердце. Промежуточные продукты липидного метаболизма, такие как церамиды, диацилглицериды и ацилкарнитины, являются дизрапторами внутриклеточных сигнальных каскадов и в значительной степени считаются токсичными сигнальными липидными молекулами.

Считается, что насыщенные жирные кислоты особенно вредны для всех типов клеток за счет индукции широкого спектра нежелательных клеточных реакций: апоптоза, воспаления, накопления активных молекул кислорода и окислительного стресса [8]. Короткоцепочечные жирные кислоты, включая ацетат, бутират и пропионат, ингибируют липолиз и способствуют адипогенезу в висцеральной жировой ткани, поскольку являются субстратами для синтеза глюкозы и липидов. Они действуют на сопряженные с G-белком рецепторы, что приводит к ингибированию

липолиза и снижению уровня свободных ЖК в плазме [9]. Короткоцепочечные жирные кислоты имеют не более шести атомов углерода, являются основными метаболитами микробиоты кишечника, современными данными подтверждается их роль в качестве биомаркеров центрального ожирения [10].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований при ожирении [11] показал характерную картину липидного профиля при данном заболевании – увеличение пальмитовых, пальмитолеиновых, стеариновых и олеиновых кислот, а также стеариоилкарнитина [12]. Также при ожирении определен характер нарушений в структуре триацилглицеролов (ТАГ) – более короткая длина углеродной цепи и меньшее количество двойных связей были связаны с более высоким ИМТ, в то время как относительно длинная ацильная цепь и большее количество двойных связей были связаны с более низким ИМТ [13].

В перекрестном исследовании с участием 1 443 испанских женщин показано, что с увеличением ИМТ в фосфолипидной фракции сыворотки крови возрастает относительная концентрация общих насыщенных ЖК, а также пальмитолеиновой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой, арахидоновой и  $\alpha$ -линоленовой кислот, при этом снижается концентрация олеиновой, гондоевой, транс-вакценовой, линолевой и  $\gamma$ -линоленовой кислот [14]. У пациентов с метаболическим синдромом повышены плазменные уровни C16:0, C18:0, C21:0, C16:1, C18:1, C18:2, C18:3n6, C20:3n6, C20:4n6, C22:4n6, C22:5n6 [15], а также молочная и бета-гидроксимасляная кислоты [16].

Таким образом, увеличение уровня насыщенных ЖК относительно ненасыщенных ЖК плазмы соотносится с трендом увеличения ИМТ. Интригующими выглядят результаты исследований ЖК из тканей, поскольку соотношение насыщенные/ненасыщенные ЖК во фракции ТАГ из висцеральной и подкожной жировой ткани уменьшалось у пациентов с метаболическим синдромом, а в группе контроля, наоборот, было более высоким [17].

Содержание свободных жирных кислот (C14:0, C18:1, C20:2, C20:3, C20:5 и C22:6) было значительно увеличено как при ожирении, так при СД2, а уровень C22:6 был определен как независимый фактор риска СД2 [18]. Другой метаанализ липидомных исследований плазмы при ожирении показал связь более высокой концентрации циркулирующих ЖК 20:0, 22:0 и 24:0 с более низким риском СД2 [19].

### *Ацилкарнитины*

Бета-окисление внутриклеточно депонированных липидов приводит к производству ацетил-КоА путем окислительной деградации ЖК. Ацетил-КоА

образуется в результате каждого цикла  $\beta$ -окисления, может впоследствии включаться в цикл трикарбоновых кислот для генерации NADH и FADH<sub>2</sub> для цепи переноса электронов и продукции АТФ [20].

В результате перенасыщения клетки ЖК и перегрузки ими митохондрий развивается неполное  $\beta$ -окисление ЖК и накопление в клетке эфиров карнитина и жирных кислот–ацилкарнитина, что и было показано для пациентов с ожирением и СД2 [21]. Также для лиц с ожирением специфично накопление широкого спектра ацилкарнитинов с четным количеством углеродных атомов (от C6 до C22) [22].

Снижение окисления ЖК ведет к повышению уровня циркулирующих липидов, что еще больше увеличивает окислительный стресс. Поэтому ацилкарнитин (C 18:2) отрицательно связан с фенотипом метаболически здорового ожирения [23] и положительно – с увеличением ИМТ [24]. Накопление ацилкарнитина связано с повышением резистентности к инсулину у пациентов с ожирением и развитием более высокого риска ССЗ [25, 26].

Подтверждают гипотезу ассоциации нарастающего сердечно-сосудистого риска с накоплением ацилкарнитинов – выявление высоких уровней короткоцепочечных ацилкарнитинов (C2, C3, C4DC), свободного карнитина (C0) и длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18OH) у лиц с метаболическим синдромом [27]. В метаанализе 2020 г. с высокой степенью доказательности установлена аналогичная закономерность – повышение концентрации ацилкарнитина (14:2) с увеличением возраста и ИМТ пациентов [28].

### **Сфинголипиды**

Исследования последних десяти лет пролили свет на роль изменений в липидном метаболизме, а именно биоактивных сфинголипидов в развитии ожирения и ассоциированных с ним осложнений. Для ожирения характерно снижение сфингомиелина [29] и повышение синтеза церамидов за счет стимуляции так называемого пути спасения, что приводит к производству церамидов через катаболизм гексозилцерамидов [30].

Длинноцепочечные насыщенные незтерифицированные жирные кислоты являются главным источником синтеза церамидов (пальмитиновая участвует в синтезе церамида C16:0, стеариновая C18:0, арахидоновая C20:0 и линоцериновая C24:0). Повышенное содержание субстрата – длинноцепочечных насыщенных ЖК – способствует повышенному синтезу церамидов и их накоплению в клетке. Как известно, наиболее патогенным потенциалом обладает C16:0-церамид [31].

В развитии заболевания имеет значение, где идет накопление церамидов: конкретная внутриклеточная локализация или накопление церамидов в конкретных пулах, а не общая масса церамидов в жировой ткани. Так, например, увеличение содержания церамидов в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и ядре обратно коррелировало с трансдукцией инсулинового сигнала, в то время как накопление церамидов в цитозольной фракции не оказывало влияние на инсулиновую сигнализацию [32].

Крупнейшее популяционное исследование сфинголипидома плазмы под руководством W.S. Chew в 2019 г. выявило положительную корреляцию содержания церамидов с ИМТ, но отрицательную с уровнем гексозилцерамидов [33]. Это подтвердили и другие исследования, в которых было показано, что содержание сфингомиелинов, наоборот, обратно связано с индексом талия/бедро и ИМТ [34, 35].

В исследовании J.M. Weir и соавт. выявлена сильная специфическая взаимосвязь между содержанием церамида 18:0 и ИМТ, а также повышение всех видов дигидроцерамидов у пациентов с ожирением [36]. Эти данные также подтверждает другое более свежее исследование в большой популяционной когорте с использованием целевого липидомного подхода, в которых установлено, что уровни Cer (18:1/18:0) и Cer (18:1/20:0) увеличивались пропорционально ИМТ [28]. Одновременно с этим V.H. Telle-Hansen и соавт. и его научная группа не обнаружили значимых различий в уровнях сфингомиелинов в плазме пациентов с метаболически здоровым и нездоровым ожирением [30].

Метаанализ 2020 г. описывает положительную ассоциацию возраста человека с содержанием церамидов C18:1/21:0 [28]. При изучении липидного профиля сыворотки крови у детей с абдоминальным ожирением показано, что повышенное содержание сфингомиелина (d21:1) связано с центральным ожирением и может опосредовать связь между брюшным ожирением и дисрегуляцией гомеостаза глюкозы [37].

### **Фосфолипиды**

Данные об изменениях метаболизма группы глицерофосфолипидов (ГФЛ) неоднозначны. Для ожирения характерно повышение общей концентрации ГФЛ в плазме крови. Так, в метаболическом исследовании сывороточных профилей больных диабетом и ожирением обнаружены повышенные концентрации глицерола, что положительно связано с установленным фенотипом СД2 и ИМТ [16].

Австралийское метаболическое исследование у пациентов с СД и ожирением выявило положительную

взаимосвязь глицеролипидов с окружностью талии [24]. Но фосфолипиды и большинство видов лизофосфолипидов были отрицательно связаны с ИМТ [28]. Увеличение ИМТ связано со значительным снижением уровня циркулирующих фосфатидилхолинов и лизофосфатидилхолинов [29, 35, 38].

В другом исследовании у подростков с ожирением наблюдали значительное снижение уровней пяти видов лизофосфатидилхолинов (LPC) (LPC18:2, LPC18:1, LPC20:2, LPC20:1 и LPC20:0) [39]. Также были снижены PC (15:0/0:0), PE (18:0/0:0), LPC (15:0) и LPE (0:0/18:0), PI (14:0/22:2) [40]. Лизофосфатидилхолины LPC 18:2, PC 18:1 отрицательно коррелируют с ИМТ [41]. Но ацил-лизофосфатидилхолин C16:1, диацил-фосфатидилхолина и LPCa C16:1 имеют самые высокие значения индексов корреляции с высоким ИМТ [42]. Фосфатидилхолины, которые содержат полиненасыщенные омега-6 жирные кислоты, такие как 20:3, 20:4 или 22:4, также были положительно связаны с ИМТ [28].

Одним из четких сигналов, отражающим соотношения липидов плазмы крови, связанных с ИМТ, было отношение между содержанием в плазме алкилфосфатидилэтанолamina/алкилфосфатидилэтанолamina; например соотношение PE (P-16:0/22:6)/PE(O-16:0/22:6) [29, 43, 44]. Глицерофосфоэтанолamina PE P-16:0/20:3 показали значительный положительный результат связи с ИМТ [41]. LPE с более короткой длиной углерода и меньшим количеством двойных связей были связаны с более низким ИМТ [13].

У пациентов с метаболически здоровым ожирением повышены диацилфосфатидилхолины C32:1 и C38:3, при этом ацил-лизофосфатидилхолин C18:1 и C18:2 были обратно связаны с их состоянием. При фенотипе метаболически нездорового ожирения содержание ацил-лизофосфатидилхолина C16:1 было выше, а уровень ацил-лизофосфатидилхолинов C18:1 и C18:2 снижен [45].

Текущие результаты исследования липидома при ожирении и диабете у животных свидетельствуют о том, что чрезмерная экспрессия липопротеинлипазы (LPL) может привести к повышению активности цикла Кребса и протеиногенных путей метаболизма аминокислот в скелетной мышце, и эти улучшения могут играть важную роль в биологических механизмах, лежащих в основе антидиабетических особенностей сверхэкспрессии LPL [46]. Это подтверждает и другое исследование P.J. Ferrara и соавт.: мышцы со специфичным для скелетных мышц нокаутом лизофосфатидилхолин-ацилтрансферазы 3 (LPCAT3), фермента, участвующего в трансацилировании фосфолипидов, продемонстрировали увеличение от-

ношения лизофосфатидилхолин/фосфатидилхолин и повышение чувствительности скелетных мышц к инсулину [47].

## ЛИПИДОМНЫЕ МАРКЕРЫ ТКАНЕЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Для оценки жировой ткани мы можем опираться на углубленный атлас липидома человека AdipoAtlas, включающий в себя липидомный профиль жировой ткани пациентов с ожирением и нормальной массой тела. Количественный анализ образцов подкожной и висцеральной жировой ткани оцениваемой когорты позволил разделить глобальный липидом на основные классы. Львиная доля общего количества принадлежит ТАГ (96,2 нмоль/мкг белка), содержащих в основном насыщенные и мононенасыщенные жирные ацильные цепи, в среднем две двойные связи на три цепи. Второй по распространенности класс – эфиры холестерина. За неполярными липидами в количественном отношении следовали фосфотидилхолины, фосфотидилэтанолamina и сфингомиелин. Для фосфотидилэтанолamina характерна более высокая концентрация полиненасыщенных жирных кислот. Другим липидным классом высокого метаболического значения являются церамиды, при этом C16:0 и C18:1 – наиболее распространенные их виды. В жировом депо детектируется большое количество потенциально липотоксических дезоксицерамидов, что составляет более 10% от всех подклассов церамидов [48].

### Биоптаты печени

В небольшой когорте исследуемых пациентов с ожирением абсолютное количество церамидов, SM, PC, PE, PE(e), Lyso (tot) и LPC было выше в печени по сравнению с жировыми тканями. Количество PC(e), LPE, LPE(e) и триацилглицеролов было ниже в печени, чем в жировой ткани. Концентрации DAG в печени были сравнимы с таковыми в жировой ткани. В подкожной и висцеральной жировой ткани ТАГ составляли 99,2% липидов, фосфолипиды – 0,8%, тогда как в печени 75,5 и 24,5% соответственно [49].

У пациентов с ожирением липидный состав триглицеридов, фосфатидилхолинов и сфингомиелинов биоптата печени коррелирует с сфингомиелинами в липопротеинах низкой плотности [50]. Выявлены значительные положительные корреляции между пропорцией церамида C14:0, C18:0, C20:0 и C24:1 в печени и всей плазме. Данные подвиды могут являться маркерами видового состава печеночных церамидов у пациентов с ожирением [51].

### **Биоптаты эпикардиального жира**

При анализе липидного профиля плазмы крови было выявлено девять видов липидов, ассоциированных с увеличением эпикардиального жира: триацилглицерол, гидроксиглицерин, ацилкарнитин, дезоксицерамид, алкилдиацилглицерин, убихинон, диацилглицерол, дигидроцерамид, фосфатидилинозитол и фосфатидилглицерин. Самые сильные наблюдаемые ассоциации были с двумя видами дезоксицерамидов [52]. Также повышены Cer(m18:1/18:0) и Cer(m18:1/20:0) и сфингозин, что подтверждает более раннее исследование биоптатов при ожирении [53].

Липидомный анализ подкожной и эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД2 выявил множественные изменения в содержании жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов (15:0, 15:1, 17:0, 17:1). Более выраженные изменения были обнаружены в эпикардиальной жировой ткани по сравнению с подкожной [54].

### **Сравнение подкожного и висцерального жира**

Степень изменения липидома в зависимости от топологии жира проанализировали N. Al-Sari и соавт. [55]. Липидомный анализ был проведен для жировой ткани, собранной из живота, груди, бедра и нижней части спины. Уровни ТАГ с длинноцепочечными полиненасыщенными ЖК были выше в ткани бедра. Разница между жировой тканью бедра и нижней части спины была в целом аналогична разнице между бедром и животом. Незначительные изменения спектра липидов наблюдались в ткани нижней части спины и груди, в то время как более значительные – в жировой ткани бедра и живота [55]. Необходимо отметить, что липидом мышечной ткани в отличие от жировой не имеет столь выраженных различий между пациентами [56].

У пациентов с ожирением, но без СД, липидом подкожной ЖТ содержит большие концентрации длинноцепочечных ЖК и церамидов, в частности церамида C18:1/24:1 [57]. А у пациентов с ожирением и СД2 отмечается повышение уровня церамида C16:0 в подкожной жировой клетчатке, нежели в висцеральных отложениях [58]. Эти изменения также подтверждает и более свежее исследование [59].

В висцеральной ткани у пациентов с диабетом и предиабетом повышено содержание Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/18:1), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/24:1) в отличие от недиабетических субъектов [60]. Аналогичный результат получили B. Choromańska и соавт. у пациентов с метаболиче-

ским синдромом, которые также заметили, что насыщенные пальмитиновая и стеариновая кислоты были наиболее распространенными жирными кислотами фракции церамидов в обеих жировых тканях [17].

Повышение церамидов висцеральной ткани у пациентов с ожирением и СД подтвердило ранее исследование. Длина ацильной цепи церамидов жировой ткани (C16–C20) короче нежели в плазме (C16–C24). Более низкие концентрации сфингомиелина наблюдались пациентов с ожирением [56].

Чрезмерное накопление липидов в жировой ткани наблюдается в основном в виде ТАГ. Физиологические стимулы приводят к гидролизу ТАГ в адипоцитах, что сопровождается увеличением содержания длинноцепочечных жирных кислот в плазме и последующему накоплению липидов в эктопических тканях. В группе пациентов с метаболическим синдромом во фракции ТАГ соотношение насыщенных жирных кислот к ненасыщенным значительно снижалось в висцеральной и подкожной жировой тканях, а пул свободных ЖК в плазме увеличивался преимущественно за счет пальмитиновой, стеариновой, арахидоновой и нервоновой кислот [17].

Пациенты, получающие 12 мес добавки рыбьего жира, вошли в исследовательскую когорту многоцентрового исследования, где были взяты биоптаты жировой ткани и плазма крови. Жирные кислоты с длиной углеродной цепи более 22 углеродных атомов преобладают в подкожной жировой ткани, а полиненасыщенные ЖК – в висцеральных жировых отложениях [61].

Жировая ткань хранит значительное количество холестерина в организме человека, при этом ожирение связано со снижением концентрации холестерина в сыворотке крови. У пациентов с метаболическим синдромом обнаружена прямая связь между содержанием окисленных метаболитов холестерина в жировой ткани – оксистеринов и уровнем инсулина в крови, а также резистентностью к гормону. Тканевый холестерин больше коррелирует с 27-гидроксихолестерином в подкожной жировой ткани и с 24S-гидроксихолестерином в висцеральной жировой ткани [62].

Особое внимание следует уделить исследованию 2022 г., в котором 26 пациентов с ожирением без СД2 прошли бариатрическую операцию [63]. У пациентов получены биоптаты подкожной жировой ткани бедра, подкожной жировой ткани живота, глубокой подкожной жировой ткани живота, внутрибрюшной жировой ткани, двух участков мышечной ткани (васта латеральная мышца, прямая мышца живота) и печени (клин правой доли). Исследование показало, что липидомные профили плазмы больше отражают

профиль печени, чем другие исследованные ткани. Все четыре локализации жировых отложений показывали сходства в метаболических отношениях с плазмой, не было четкой дискриминации в отношении их метаболической связи с плазмой между различными депо, но пламенный пул в большей степени отражает отложения ТАГ в глубоких слоях жировой ткани нежели подкожной.

Те фракции сфингомиелинов и церамидов, которые коррелируют между плазмой и печенью, показывают и специфику длины цепи, т.е. это сфингомиелины и церамиды, которые содержат длинноцепочечные жирные кислоты с ацильной цепью 22 и более углеродных атомов, такие как C22:0, C24:0 и C24:1. Печень является основным источником церамидов, но учитывая, что их содержание в печени хорошо коррелирует с плазменными фракциями, доказывает тот факт, что сфинголипиды в плазме могут отражать их аномальный метаболизм в печени. Сфингомиелины, которые содержали более низкое четное общее количество углерода ( $C \leq 34$ ) и мононенасыщенную цепь жирных кислот, а также их концентрация коррелировала с показателями внутрибрюшной жировой ткани, печени и мышц [63].

## АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ СОСТОЯНИЯ

Множественность органных поражений при ожирении включает частую патологию гепатобилиарной системы. По данным аутопсий, при СД2 с ожирением неалкогольная жировая болезнь печени диагностируется в 70–93% случаях [64]. Недавнее исследование установило, что плазменные уровни некоторых липидных фракций (насыщенных и мононенасыщенных ТАГ) указывают на ранние стадии накопления жира в печени [65].

Виды ТАГ, содержащие низкое общее количество углерода и меньшее количество ненасыщенных связей, были значимо связаны со стеатогепатозом, сосудистыми заболеваниями и повышенным риском СД, в то время как виды, содержащие высокое количество углерода и большее количество ненасыщенных связей, – со снижением риска СД [66–68].

Длительно персистирующее ожирение способствует развитию фокально-сегментарного гломерулосклероза, при хронической болезни почек, диабетической нефропатии. У пациентов с прогрессирующей диабетической нефропатией и ожирением было выявлено относительное обилие ТАГ с более длинноцепочечными полиненасыщенными ацилами и более низкое содержание ацилкарнитинов C16–C20. Повышение их уровня имело компенсаторный

адаптивный механизм для преобразования более токсичных липидов (насыщенных неэстерифицированных жирных кислот) в менее токсичные липиды (полиненасыщенные длинноцепочечные ТАГ). Ненасыщенные свободные ЖК и ТАГ с короткоцепочечными ацилами и низким содержанием двойных связей предсказали прогрессирование диабетической болезни почек [69].

Это подтверждает другое более позднее исследование: пациенты с ожирением и хронической болезнью почек имели тенденцию к уменьшению числа углеродов в ацильной цепи преимущественно ненасыщенных ТАГ. Содержание лизофосфатидилхолинов также повышено у данных пациентов, но баланс насыщенности и ненасыщенности сохранен. LysoPC (18:0), LysoPC (20:3) и PC (35:3) представили наибольшую прогностические способности различать пациентов с ожирением и ожирением с нефропатией [64].

Среди других негативных последствий некорректируемого системного воспаления при ожирении встречается повреждение нервных клеток и волокон. По результатам глобальной метаболомики и целевой липидомики в плазме пациентов с ожирением и полинейропатией повышены уровни СЖК, в большей части за счет длинноцепочечных ЖК (более 19 атомов). В этой клинической когорте метаболомные профили между людьми, страдающими ожирением, и худыми людьми наиболее сильно коррелировали с метаболизмом гамма-глутамиламинокислоты и аминокислот с разветвленной цепью. При этом уровень гамма-глутамиламинокислоты в плазме положительно коррелирует с ТАГ, ИМТ и кровяным давлением и связан с окислительным стрессом при ожирении и метаболическим синдромом [70].

В другом исследовании пациенты с СД и полинейропатией имели повышенные концентрации средне- и длинноцепочечных насыщенных ЖК от 8 до 18 углеродов [71]. У пациентов со значительно сниженным общим количеством среднецепочечных (C6–C14) ацилкарнитинов отмечалась корреляция с развитием периферической нейропатии в течение 10 лет. Для этих пациентов было характерно снижение содержания в плазме среднецепочечных ацилкарнитинов (C2–C26), фосфатидилхолинов и увеличение лизофосфатидилхолинов [72]. Низкий уровень сфингомиелина (SM) в плазме может коррелировать с более плохими неврологическими исходами [71].

## ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДОМА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Бариатрическая хирургия является самым эффективным способом лечения ожирения. По российским



рекомендациям от 2018 г. бариатрические операции показаны пациентам с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих ожирению заболеваний, при которых следует ожидать улучшение по мере снижения массы тела (СД2, ССЗ, синдром обструктивного апноэ сна, поражение суставов). Американские клинические рекомендации ссылаются на проспективные и ретроспективные исследования, подтверждающие улучшение качества и продолжительности жизни после бариатрических операций с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>.

В бариатрической хирургии существует четыре доминирующие процедуры: Bilio-pancreatic Diversion (BPD), Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGBP), Adjustable Gastric Banding, Sleeve Gastrectomy, основные эффекты достигаются за счет мальабсорбции и рестрикции.

Метаанализ метаболомного профилирования плазмы крови пациентов после хирургических вмешательств (Roux-en-Y и бандажирование желудка) описывает процентное изменение резистентности к инсулину после хирургического лечения ожирения. Так, 92 метаболита связаны с разной степенью снижения НОМА-IR до –40% от начальных результатов [73]. Недавнее исследование выявило ускоренную большую потерю избыточной массы тела метаболически нездорового пациента с ожирением нежели с метаболически здоровым ожирением [74].

Благодаря анализу плазмы крови было доказано, что содержание короткоцепочечных ЖК, главным образом метаболитов микробиоты кишечника, уменьшается после бариатрической операции, в то время как уровень разветвленных ЖК увеличивается. Изменения в содержании короткоцепочечных ЖК связаны с потерей массы тела. Показано, что повышенный уровень ЖК с разветвленной цепью в плазме связан с повышением чувствительности к инсулину [75, 76]. Снижение концентрации свободных ЖК в плазме крови после шунтирования желудка связано с уменьшением расстояния прохождения пищи в кишечнике и, соответственно, с уменьшением поглощения жира, нежели при лапароскопической рукавной гастрэктомии, где поверхность всасывания больше [77].

Установлено, что в плазме кластер фосфатидилхолинов, особенно фосфатидилхолинов с суммой диацильных остатков C42:Ys, а также SM (OH) C16:1, SM C26:1, lysoPC а C16:0, глутамина, глицина, цитруллина и гистидина, были обогащены только у пациентов из группы перенесших Roux-en-Y, но не у пациентов из группы коррекции образа жизни и диеты [78]. Поскольку некоторые группы ЖК считаются полезными, например n-3 полиненасыщенные ЖК

(PUFA), в то время как другие вредны для здоровья человека, например насыщенные ЖК (SFA), каждое изменение их уровня может оказать важное влияние на метаболический исход бариатрической операции.

Была взята кровь у пациентов до и после шунтирования желудка одним анастомозом. У пациентов с болезненным ожирением перед операцией по сравнению с группой контроля наблюдали снижение общего количества ЖК с нечетным числом углеродных атомов, с разветвленной цепью и полиненасыщенных ЖК. Содержание мононенасыщенных ЖК было повышено, что вызвано в основном более высоким уровнем олеиновой кислоты (18:1). Содержание включенных в триглицериды мононенасыщенных ЖК у пациентов после операции повышалось в основном из-за более высокого уровня олеиновой кислоты. Не было заметно повышения уровня полиненасыщенных ЖК. Из-за противовоспалительных, кардиопротекторных и противораковых свойств полиненасыщенных ЖК снижение их содержания в отдаленном послеоперационном периоде делает необходимым назначать биодобавки. В то же время содержание в сыворотке крови  $\alpha$ -линоленовой кислоты и эйкозапентаеновой кислот существенно не отличалось до и после операции [79].

С помощью газовой хроматографии исследована кровь пациентов до и после лапароскопической рукавной гастрэктомии. Результатом стало длительное снижение уровня  $\alpha$ -линоленовой кислоты и эйкозапентаеновой кислот в сыворотке крови в первый год [80].

Через две недели после шунтирования желудка одним анастомозом в плазме крове выявлено снижение содержания ЖК с разветвленной цепью и увеличение уровня мононенасыщенных FA (MUFA). У пациентов с ожирением в плазме крови также отмечалось снижение уровня некоторых полиненасыщенных FA (PUFA), включая линоленовую (18:3 n-3) и эйкозатетраеновую кислоты (EPA; 20:5 n-3 и 20:4 n-3) [81].

Анализ крови до и после Roux-en-Y выявил значимые изменения в содержании шести метаболитов (3-индолеуксусной кислоты, 2-гидроксимасляной кислоты, валина, глутаминовой кислоты, 4-гидроксибензолеуксусной кислоты и альфа-токоферола), при этом изменения содержания выявленных метаболитов были связаны с динамикой уровней липидов, инсулина и глюкозы [82].

Первое исследование с использованием масс-спектрометрии капиллярного электрофореза у пациентов с ожирением после лапароскопической рукавной гастрэктомии показало, что относительное содержание метаболитов цикла трикарбонных кислот, включая лимонную кислоту, сукцинат и

яблочную кислоту, было значительно повышено в плазме крови после операции [83].

Пациенты с хронической болезнью почек и тяжелым ожирением после Roux-en-Y Gastric и Sleeve Gastrectomy операции показали резкое снижение массы тела со значительным снижением протеинурии, альбуминурии, уровня мочевой кислоты, уменьшением степени клубочковой гиперfiltrации и повышением уровня липопротеинов высокой плотности. Липидный спектр и метаболом сыворотки крови пациентов существенно изменился после операции: снизился уровень диацилглицеролов, триацилглицеролов и аминокислот с разветвленной цепью. Значительное снижение их уровня положительно коррелировало с содержанием мочевой кислоты, в то время как уровни PC (39:0) и PC (44:5) повысились и лишь PC (36:3) снизился [84]. Интересно, что бариатрическая хирургия не восстановила все виды липидов, некоторые из них уменьшились, что привлекло внимание к ним как к потенциальным мишеням для ранней диагностики или терапевтического вмешательства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование липидомных сигнатур при ожирении и ассоциированных с ним состояний – перспективный раздел фундаментальной медицины, позволяющий существенно и на новом понятийном уровне стратифицировать когорту пациентов с ожирением на различные фенотипы, в том числе на метаболически здоровый и нездоровый фенотип. Динамические изменения липидома, как на фоне диетических воздействий, медикаментозного лечения, так и после различных бариатрических операций, также интересны с точки зрения разработки персонализированных стратегий лечения данного заболевания. Имеющиеся на данный момент исследования и их результаты позволяют считать, что мы находимся только в самом начале этого перспективного биомедицинского направления.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. WHO. Fact Sheet–Obesity and Overweight. updated 2021.6.9 (2021). URL: from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed September 3, 2020).
2. Stevens V.L., Carter B.D., McCullough M.L., Campbell P.T., Wang Y. Metabolomic profiles associated with BMI, waist circumference, and diabetes and inflammation biomarkers in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jan.;28(1):187–196. DOI: 10.1002/oby.22670.
3. Kliemann N., Viallon V., Murphy N., Beeken R.J., Rothwell J.A., Rinaldi S. et al. Metabolic signatures of greater body size and their associations with risk of colorectal and endometrial cancers in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *BMC Med*. 2021Apr.30;19(1):101. DOI: 10.1186/s12916-021-01970-1.
4. Wang C., Wang M., Han X. Applications of mass spectrometry for cellular lipid analysis. *Mol. Biosyst*. 2015;11(3):698–713. DOI: 10.1039/C4MB00586D.
5. Pekov S.I., Sorokin A.A., Kuzin A.A., Bocharov K.V., Bormotov D.S., Shivalin A.S. et al. Analysis of phosphatidylcholines alterations in human glioblastomas *ex vivo*. *Biochem. Suppl. Ser. B Biomed. Chem*. 2021;15(3):241–247. DOI: 10.1134/S1990750821030070.
6. Liebisch G., Fahy E., Aoki J., Dennis E.A., Durand T., Ejsing C.S. et al. Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures. *J. Lipid Res*. 2020Dec.;61(12):1539–1555. DOI: 10.1194/jlr.S120001025.
7. Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M. Recent insights into mechanisms of  $\beta$ -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J. Mol. Biol*. 2020March;432(5):1514–1534. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
8. Yoon H., Shaw J.L., Haigis M.C., Greka A. Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity. *Mol. Cell*. 2021Sept.16;81(18):3708–3730. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.027.
9. Felix J.B., Cox A.R., Hartig S.M. Acetyl-coa and metabolite fluxes regulate white adipose tissue expansion. *Trends Endocrinol. Metab*. 2021May;32(5):320–332. DOI: 10.1016/j.tem.2021.02.008.
10. Rahman M.N., Diantini A., Fattah M., Barliana M.I., Wijaya A. A highly sensitive, simple, and fast gas chromatography-mass spectrometry method for the quantification of serum short-chain fatty acids and their potential features in central obesity. *Anal. Bioanal. Chem*. 2021Nov.;413(27):6837–6844. DOI: 10.1007/s00216-021-03639-3.
11. Rangel-Huerta O.D., Pastor-Villaescusa B., Gil A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*. 2019;June13;15(6):93. DOI: 10.1007/s11306-019-1553-y.
12. Park S., Sadanala K.C., Kim E.K. A Metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Mol. Cells*. 2015July;38(7):587–596. DOI: 10.14348/molcells.2015.0126.
13. Ho J.E., Larson M.G., Ghorbani A., Cheng S., Chen M.H., Keyes M. et al. Metabolomic Profiles of Body Mass Index in the Framingham Heart Study Reveal Distinct Cardiometabolic Phenotypes. *PLoS One*. 2016Feb.10;11(2):e0148361. DOI: 10.1371/journal.pone.0148361.
14. Lope V., Del Pozo M.D.P., Lope V., Criado-Navarro I., Pastor-Barriuso R., Fernández de Larrea N. et al. Serum phospholipid fatty acids levels, anthropometric variables and adiposity in spanish premenopausal women. *Nutrients*. 2020June25;12(6):1895. DOI: 10.3390/nu12061895.
15. Yamazaki Y., Kondo K., Maeba R., Nishimukai M., Nezu T., Hara H. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J. Oleo Sci*. 2014;63(5):527–537. DOI: 10.5650/jos.ess13226.
16. Gogna N., Krishna M., Oommen A.M., Dorai K. Investigating correlations in the altered metabolic profiles of obese and diabetic subjects in a South Indian Asian population

- using an NMR-based metabolomic approach. *Mol. Biosyst.* 2015Feb.;11(2):595–606. DOI: 10.1039/c4mb00507d.
17. Choromańska B., Myśliwiec P., Razak Hady H., Dadan J., Myśliwiec H., Chabowski A. et al. Metabolic syndrome is associated with ceramide accumulation in visceral adipose tissue of women with morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019March;27(3):444–453. DOI: 10.1002/oby.22405.
18. Ma Y., Xiong J., Zhang X., Qiu T., Pang H., Li X. et al. Potential biomarker in serum for predicting susceptibility to type 2 diabetes mellitus: Free fatty acid 22:6. *J. Diabetes Investig.* 2021June;12(6):950–962. DOI: 10.1111/jdi.13443.
19. Fretts A.M., Imamura F., Marklund M., Micha R., Wu J.H.Y., Murphy R.A. et al. Associations of circulating very-long-chain saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019Apr.1;109(4):1216–1223. DOI: 10.1093/ajcn/nqz005.
20. Murphy M.P. Mitochondrial dysfunction indirectly elevates ROS production by the endoplasmic reticulum. *Cell Metab.* 2013;18(2):145–146. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.006.
21. Mihalik S.J., Goodpaster B.H., Kelley D.E., Chace D.H., Vockley J., Toledo F.G. et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010Sept.;18(9):1695–1700. DOI: 10.1038/oby.2009.510.
22. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O. et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.013.
23. Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2009;6(1-4):e31–e39. DOI: 10.1016/j.dd-mec.2009.02.001.
24. Beyene H.B., Olshansky G., Giles C., Huynh K., Cinel M., Mellett N.A. et al. Lipidomic Signatures of Changes in Adiposity: A Large Prospective Study of 5849 Adults from the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Metabolites*. 2021Sept.21;11(9):646. DOI: 10.3390/metabo11090646.
25. Zhao S., Feng X.F., Huang T., Luo H.H., Chen J.X., Zeng J. et al. The association between acylcarnitine metabolites and cardiovascular disease in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020May5;11:212. DOI: 10.3389/fendo.2020.00212.
26. Schooneman M.G., Vaz F.M., Houten S.M., Soeters M.R. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes*. 2013Jan.;62(1):1–8. DOI: 10.2337/db12-0466.
27. Taghizadeh H., Emamgholipour S., Hosseinkhani S., Arjmand B., Rezaei N., Dilmaghani-Marand A. et al. The association between acylcarnitine and amino acids profile and metabolic syndrome and its components in Iranian adults: Data from STEPs 2016. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023Feb.27;14:1058952. DOI: 10.3389/fendo.2023.1058952.
28. Beyene H.B., Olshansky G.T., Smith A.A., Giles C., Huynh K., Cinel M. et al. High-coverage plasma lipidomics reveals novel sex-specific lipidomic fingerprints of age and BMI: Evidence from two large population cohort studies. *PLoS Biol.* 2020Sept.28;18(9):e3000870. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000870.
29. Fikri A.M., Smyth R., Kumar V., Al-Abadla Z., Abusnana S., Munday M.R. Pre-diagnostic biomarkers of type 2 diabetes identified in the UAE's obese national population using targeted metabolomics. *Sci. Rep.* 2020Oct.19;10(1):17616. DOI: 10.1038/s41598-020-73384-7.
30. Telle-Hansen V.H., Christensen J.J., Formo G.A., Holven K.B., Ulven S.M. A comprehensive metabolic profiling of the metabolically healthy obesity phenotype. *Lipids Health Dis.* 2020May9;19(1):90. DOI: 10.1186/s12944-020-01273-z.
31. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В. Церамиды: фокус на ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):307–315. DOI: 10.14341/omet12565.
32. Green C.D., Maceyka M., Cowart L.A., Spiegel S. Sphingolipids in metabolic disease: The good, the bad, and the unknown. *Cell Metab.* 2021July6;33(7):1293–1306. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.006.
33. Chew W.S., Torta F., Ji S., Choi H., Begum H., Sim X. et al. Large-scale lipidomics identifies associations between plasma sphingolipids and T2DM incidence. *JCI Insight*. 2019June4;5(13):e126925. DOI: 10.1172/jci.insight.126925.
34. Lind L., Ahmad S., Elmståhl S., Fall T. The metabolic profile of waist to hip ratio-A multi-cohort study. *PLoS One*. 2023Feb.27;18(2):e0282433. DOI: 10.1371/journal.pone.0282433.
35. Ahmad S., Hammar U., Kennedy B., Salihovic S., Ganna A., Lind L. et al. Effect of General Adiposity and Central Body Fat Distribution on the Circulating Metabolome: A Multicohort Nontargeted Metabolomics Observational and Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2022Feb.1;71(2):329–339. DOI: 10.2337/db20-1120.
36. Weir J.M., Wong G., Barlow C.K., Greeve M.A., Kowalczyk A., Almasy L. et al. Plasma lipid profiling in a large population-based cohort. *J. Lipid Res.* 2013Oct.;54(10):2898–2908. DOI: 10.1194/jlr.P035808.
37. Liang X., Tang X., Xi B., Qu P., Ren Y., Hao G. Abdominal obesity-related lipid metabolites may mediate the association between obesity and glucose dysregulation. *Pediatr. Res.* 2023Jan.;93(1):183–188. DOI: 10.1038/s41390-022-02074-z.
38. Tulipani S., Palau-Rodriguez M., Miñarro Alonso A., Cardona F., Marco-Ramell A., Zonja B. et al. Biomarkers of morbid obesity and prediabetes by metabolomic profiling of human discordant phenotypes. *Clin. Chim. Acta*. 2016Dec.1;463:53–61. DOI: 10.1016/j.cca.2016.10.005.
39. Wang Y., Jiang C.T., Song J.Y., Song Q.Y., Ma J., Wang H.J. Lipidomic profile revealed the association of plasma lysophosphatidylcholines with adolescent obesity. *Biomed. Res. Int.* 2019Dec.13;2019:1382418. DOI: 10.1155/2019/1382418.
40. Yin R., Wang X., Li K., Yu K., Yang L. Lipidomic profiling reveals distinct differences in plasma lipid composition in overweight or obese adolescent students. *BMC Endocr. Disord.* 2021Oct.3;21(1):201. DOI: 10.1186/s12902-021-00859-7.
41. Píkó P., Pál L., Szűcs S., Kósa Z., Sándor J., Ádány R. Obesity-related changes in human plasma lipidome determined by the lipidizer platform. *Biomolecules*. 2021Feb.21;11(2):326. DOI: 10.3390/biom11020326.
42. Bagheri M., Djazayeri A., Farzadfar F., Qi L., Yekaninejad M.S., Aslibekyan S. et al. Plasma metabolomic profiling of amino

- acids and polar lipids in Iranian obese adults. *Lipids Health Dis.* 2019Apr.9;18(1):94. DOI: 10.1186/s12944-019-1037-0.
43. Werner E.R., Keller M.A., Sailer S., Lackner K., Koch J., Hermann M. et al. The *TMEM189* gene encodes plasmalogen desaturase which introduces the characteristic vinyl ether double bond into plasmalogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020Apr.7;117(14):7792–7798. DOI: 10.1073/pnas.1917461117
  44. Huynh K., Barlow C.K., Jayawardana K.S., Weir J.M., Mellett N.A., Cinel M. et al. High-throughput plasma lipidomics: detailed mapping of the associations with cardiometabolic risk factors. *Cell Chem. Biol.* 2019Jan.17;26(1):71–84.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.10.008.
  45. Bagheri M., Farzadfar F., Qi L., Yekaninejad M.S., Chamari M., Zeleznik O.A. et al. Obesity-related metabolomic profiles and discrimination of metabolically unhealthy obesity. *J. Proteome Res.* 2018Apr.6;17(4):1452–1462. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00802.
  46. Nishida Y., Nishijima K., Yamada Y., Tanaka H., Matsumoto A., Fan J. et al. Whole-body insulin resistance and energy expenditure indices, serum lipids, and skeletal muscle metabolome in a state of lipoprotein lipase overexpression. *Metabolomics.* 2021Feb.16;17(3):26. DOI: 10.1007/s11306-021-01777-4.
  47. Ferrara P.J., Rong X., Maschek J.A., Verkerke A.R., Siripoksup P., Song H. et al. Lysophospholipid acylation modulates plasma membrane lipid organization and insulin sensitivity in skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 2021Apr.15;131(8):e135963. DOI: 10.1172/JCI135963.
  48. Lange M., Angelidou G., Ni Z., Criscuolo A., Schiller J., Blüher M. et al. AdipoAtlas: A reference lipidome for human white adipose tissue. *Cell Rep. Med.* 2021Sept.22;2(10):100407. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100407.
  49. Kotronen A., Seppänen-Laakso T., Westerbacka J., Kiviluoto T., Arola J., Ruskeepää A.L. et al. Comparison of lipid and fatty acid composition of the liver, subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue, and serum. *Obesity (Silver Spring).* 2010May;18(5):937–944. DOI: 10.1038/oby.2009.326.
  50. Lahelma M., Qadri S., Ahlholm N., Porthan K., Ruuth M., Juuti A. et al. The human liver lipidome is significantly related to the lipid composition and aggregation susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) particles. *Atherosclerosis.* 2022Dec.;363:22–29. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.018.
  51. Lytle K.A., Chung J.O., Bush N.C., Triay J.M., Jensen M.D. Ceramide concentrations in liver, plasma, and very low-density lipoproteins of humans with severe obesity. *Lipids.* 2023Feb.27. DOI: 10.1002/lipd.12367.
  52. Leandro A.C., Michael L.F., Almeida M., Kuokkanen M., Huynh K., Giles C. et al. Influence of the human lipidome on epicardial fat volume in Mexican American individuals. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022June;9:889985. DOI: 10.3389/fcvm.2022.889985.
  53. Blachnio-Zabielska A.U., Baranowski M., Hirmler T., Zabielski P., Lewczuk A., Dmitruk I. et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids.* 2012Dec.;47(12):1131–1141. DOI: 10.1007/s11745-012-3722-x.
  54. Tomášová P., Čermáková M., Pelantová H., Vecka M., Kratochvílová H., Lipš M. et al. Lipid profiling in epicardial and subcutaneous adipose tissue of patients with coronary artery disease. *J. Proteome Res.* 2020Oct.2;19(10):3993–4003. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00269.
  55. Al-Sari N., Suvitaival T., Mattila I., Ali A., Ahonen L., Trost K. et al. Lipidomics of human adipose tissue reveals diversity between body areas. *PLoS One.* 2020June16;15(6):e0228521. DOI: 10.1371/journal.pone.0228521.
  56. Hannich J.T., Loizides-Mangold U., Sinturel F., Harayama T., Vandereycken B., Saini C. et al. Ether lipids, sphingolipids and toxic 1-deoxyceramides as hallmarks for lean and obese type 2 diabetic patients. *Acta Physiol. (Oxford).* 2021May;232(1):e13610. DOI: 10.1111/apha.13610.
  57. Kolak M., Westerbacka J., Velagapudi V.R., Wågsäter D., Yetukuri L., Makkonen J. et al. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes.* 2007Aug.;56(8):1960–1968. DOI: 10.2337/db07-0111.
  58. Chaurasia B., Kaddai V.A., Lancaster G.I., Henstridge D.C., Sriram S., Galam D.L. et al. Adipocyte ceramides regulate subcutaneous adipose browning, inflammation, and metabolism. *Cell Metab.* 2016Dec.13;24(6):820–834. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.002.
  59. Chathoth S., Ismail M.H., Alghamdi H.M., Zakaria H.M., Hassan K.A., Alshomimi S. et al. Insulin resistance induced by de novo pathway-generated C16-ceramide is associated with type 2 diabetes in an obese population. *Lipids Health Dis.* 2022Feb.20;21(1):24. DOI: 10.1186/s12944-022-01634-w.
  60. Brusatori M., Wood M.H., Tucker S.C., Maddipati K.R., Koya S.K., Auner G.W. et al. Ceramide changes in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue among diabetic and nondiabetic patients. *J. Diabetes.* 2022Apr.;14(4):271–281. DOI: 10.1111/1753-0407.13262.
  61. Walker C.G., Browning L.M., Stecher L., West A.L., Madden J., Jebb S.A. et al. Fatty acid profile of plasma NEFA does not reflect adipose tissue fatty acid profile. *Br. J. Nutr.* 2015Sept.14;114(5):756–762. DOI: 10.1017/S0007114515002251.
  62. Baila-Rueda L., Cenarro A., Lamiquiz-Moneo I., Marco-Benedi V., Gracia-Rubio I., Casamayor-Franco M.C. et al. Association of cholesterol and oxysterols in adipose tissue with obesity and metabolic syndrome traits. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022Aug.18;107(9):e3929–e3936. DOI: 10.1210/clinem/dgac188.
  63. Wu Z.E., Kruger M.C., Cooper G.J.S., Sequeira I.R., McGill A.T., Poppitt S.D. et al. Dissecting the relationship between plasma and tissue metabolome in a cohort of women with obesity: Analysis of subcutaneous and visceral adipose, muscle, and liver. *FASEB J.* 2022July;36(7):e22371. DOI: 10.1096/fj.202101812R.
  64. Lanzon B., Martin-Taboada M., Castro-Alves V., Vila-Bedmar R., González de Pablos I., Duberg D. et al. Lipidomic and metabolomic signature of progression of chronic kidney disease in patients with severe obesity. *Metabolites.* 2021Dec.3;11(12):836. DOI: 10.3390/metabo11120836.
  65. Wu Z.E., Fraser K., Kruger M.C., Sequeira I.R., Yip W., Lu L.W. et al. Untargeted metabolomics reveals plasma me-

- tabolites predictive of ectopic fat in pancreas and liver as assessed by magnetic resonance imaging: the TOFI\_Asia study. *Int. J. Obes. (London)*. 2021Aug.;45(8):1844–1854. DOI: 10.1038/s41366-021-00854-x.
66. Mayo R., Crespo J., Martínez-Arranz I., Banales J.M., Arias M., Mincholé I. et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatology. Commun.* 2018May4;2(7):807–820. DOI: 10.1002/hep4.1188.
67. Stegemann C., Pechlaner R., Willeit P., Langley S.R., Mangino M., Mayr U. et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014May6;129(18):1821–1831. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.
68. Rhee E.P., Cheng S., Larson M.G., Walford G.A., Lewis G.D., McCabe E. et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. *J. Clin. Invest.* 2011Apr.;121(4):1402–1411. DOI: 10.1172/JCI44442.
69. Afshinnia F., Nair V., Lin J., Rajendiran T.M., Soni T., Byun J. et al. Increased lipogenesis and impaired  $\beta$ -oxidation predict type 2 diabetic kidney disease progression in American Indians. *JCI Insight*. 2019Nov.1;4(21):e130317. DOI: 10.1172/jci.insight.130317.
70. Guo K., Savelieff M.G., Rumora A.E., Alakwaa F.M., Callaghan B.C., Hur J. et al. Plasma Metabolomics and lipidomics differentiate obese individuals by peripheral neuropathy status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022March24;107(4):1091–1109. DOI: 10.1210/clinem/dgab844.
71. Rumora A.E., Guo K., Alakwaa F.M., Andersen S.T., Reynolds E.L., Jørgensen M.E. et al. Plasma lipid metabolites associate with diabetic polyneuropathy in a cohort with type 2 diabetes. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021June;8(6):1292–1307. DOI: 10.1002/acn3.51367.
72. Afshinnia F., Reynolds E.L., Rajendiran T.M., Soni T., Byun J., Savelieff M.G. et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022Sept.;9(9):1392–1404. DOI: 10.1002/acn3.51639.
73. Bihlmeyer N.A., Kwee L.C., Clish C.B., Deik A.A., Gerszten R.E., Pagidipati N.J. et al. Metabolomic profiling identifies complex lipid species and amino acid analogues associated with response to weight loss interventions. *PLoS One*. 2021May27;16(5):e0240764. DOI: 10.1371/journal.pone.0240764.
74. Heidari Almasi M., Barzin M., Mahdavi M., Khalaj A., Ebrahimi D., Valizadeh M. et al. Comparing Effects of Bariatric Surgery on Body Composition Changes in Metabolically Healthy and Metabolically Unhealthy Severely Obese Patients: Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *World J. Surg.* 2023Jan.;47(1):209–216. DOI: 10.1007/s00268-022-06769-6.
75. Martínez-Sánchez M.A., Balaguer-Román A., Fernández-Ruiz V.E., Almansa-Saura S., García-Zafra V., Ferrer-Gómez M. et al. Plasma short-chain fatty acid changes after bariatric surgery in patients with severe obesity. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2023;19(7):727–734. DOI: 10.1016/j.soard.2022.12.041.
76. Trivedi N., Erickson H.E., Bala V., Chhonker Y.S., Murry D.J. A Concise Review of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Quantification Methods for Short Chain Fatty Acids as Endogenous Biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022Nov.3;23(21):13486. DOI: 10.3390/ijms232113486.
77. Liakh I., Proczko-Stepaniak M., Sledzinski M., Mika A. Serum free fatty acid levels and insulin resistance in patients undergoing one-anastomosis gastric bypass. *Wideochir inne tech maloinwazyjne*. 2022March;17(1):194–198. DOI: 10.5114/wiitm.2021.107754.
78. Balonov I., Kurlbaum M., Koschker A.C., Stier C., Fassnacht M., Dischinger U. Changes in Plasma Metabolomic Profile Following Bariatric Surgery, Lifestyle Intervention or Diet Restriction-Insights from Human and Rat Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023Jan.25;24(3):2354. DOI: 10.3390/ijms24032354.
79. Pakiet A., Haliński Ł.P., Rostkowska O., Kaska Ł., Proczko-Stepaniak M., Śledziński T. et al. The effects of one-anastomosis gastric bypass on fatty acids in the serum of patients with morbid obesity. *Obes. Surg.* 2021Oct.;31(10):4264–4271. DOI: 10.1007/s11695-021-05531-
80. Lin C., Våge V., Mjøs S.A., Kvalheim O.M. Changes in serum fatty acid levels during the first year after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2016Aug.;26(8):1735–1742. DOI: 10.1007/s11695-015-1980-4.
81. Mika A., Wilczynski M., Pakiet A., Kaska Ł., Proczko-Stepaniak M., Stankiewicz M. et al. Short-term effect of one-anastomosis gastric bypass on essential fatty acids in the serum of obese patients. *Nutrients*. 2020Jan.9;12(1):187. DOI: 10.3390/nu12010187.
82. Ahlin S., Cefalo C., Bondia-Pons I., Trošt K., Capristo E., Marini L. et al. Metabolite changes after metabolic surgery – associations to parameters reflecting glucose homeostasis and lipid levels. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021Dec.16;12:786952. DOI: 10.3389/fendo.2021.786952.
83. Yoshida N., Kitahama S., Yamashita T., Hirono Y., Tabata T., Saito Y. et al. Metabolic alterations in plasma after laparoscopic sleeve gastrectomy. *J. Diabetes Investig.* 2021Jan.;12(1):123–129. DOI: 10.1111/jdi.13328.
84. Lanzon B., Martin-Taboada M., Castro-Alves V., Vila-Bedmar R., González de Pablos I., Duberg D. et al. Lipidomic and metabolomic signature of progression of chronic kidney disease in patients with severe obesity. *Metabolites*. 2021Dec.3;11(12):836. DOI: 10.3390/metabo11120836.

## Информация об авторах

Саприна Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. эндокринологической клиникой СибГМУ, г. Томск, tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

Баширова Анжелика Сергеевна – студентка, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, bashirova.as@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4441-821X>

**Иванов Владимир Владимирович** – канд. биол. наук, руководитель Центра доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, [ivanovvv1953@gmail.com](mailto:ivanovvv1953@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

**Пеков Станислав Игоревич** – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной медицинской диагностики, МФТИ, г. Москва, [stanislav.pekov@forwe.ru](mailto:stanislav.pekov@forwe.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9622-3457>

**Попов Игорь Алексеевич** – канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией молекулярной медицинской диагностики, МФТИ, г. Москва, [porov.ia@ssmu.ru](mailto:porov.ia@ssmu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5904-2470>

**Баширов Сергей Рафаэлевич** – д-р мед. наук, зав. кафедрой общей хирургии, СибГМУ, г. Томск, [bars-tomsk@rambler.ru](mailto:bars-tomsk@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6381-1327>

**Васильева Елизавета Алексеевна** – аспирант, кафедра общей хирургии, СибГМУ, г. Томск, [elizaveta.liza29@mail.ru](mailto:elizaveta.liza29@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-7992-9556>

**Павленко Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, [pavlenko.51@mail.ru](mailto:pavlenko.51@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6766-3974>

Креницкий Даниил Вадимович – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, [artel197@mail.ru](mailto:artel197@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5295-3151>

**Чэнь Максим** – ординатор, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, [maximchen.98@mail.ru](mailto:maximchen.98@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0006-4278-831X>

(✉) **Саприна Татьяна Владимировна**, [tanja.v.saprina@mail.ru](mailto:tanja.v.saprina@mail.ru)

Поступила в редакцию 30.08.2023;  
одобрена после рецензирования 10.09.2023;  
принята к публикации 14.09.2023