

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА, МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛИОРГАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ПУТИ КОРРЕКЦИИ



© О.Ш. Ойноктинова<sup>1\*</sup>, С.Т. Мацкеплишвили<sup>2</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>3</sup>, А.С. Аметов<sup>4</sup>, О.М. Масленникова<sup>5</sup>, В.Н. Ларина<sup>3</sup>, А.А. Москалев<sup>6</sup>, С.А. Гусаренко<sup>7</sup>, В.М. Кураева<sup>1</sup>, А.В. Казбекова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт Организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

<sup>2</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

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

<sup>4</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>5</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>6</sup>Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия

<sup>7</sup>Главное управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации, Москва, Россия

**Обоснование.** Проблема метаболического синдрома (МС) рассматривается как демографическая катастрофа. За последние 35 лет метаболический синдром (МС) приобрел масштабы пандемии. По прогнозам экспертов ВОЗ, «к 2025 г. распространенность метаболического синдрома в мире составит более 300 млн человек, а в ближайшие 25 лет ожидается увеличение на 50%». Остаются неясными патофизиологические механизмы формирования МС и влияние нездорового питания на развитие дисбиоза кишечника, митохондриальную недостаточность.

**Цель.** Оценить влияние нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного МС.

**Материалы и методы.** В открытом исследовании методом поперечного среза с включением пациентов с полиорганным МС проведена оценка роли нездорового питания и низкой физической активности, а также их влияния на микробиоту кишечника и развитие митохондриальной недостаточности, способствующие формированию полиорганного МС.

У пациентов с МС оценены клиническая картина, антропометрические данные (индекс массы тела), результаты лабораторных исследований (глюкоза, холестерин и фракции, триглицериды, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, показатели перекисного окисления липидов: малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, шиффовы основания, гидроперекиси, каталаза, супероксиддисмутаза, сукцинатдегидрогеназа,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа). Гемореологические показатели оценивали по величине кажущейся вязкости крови, предела текучести, коэффициента агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Микробиоту и микробиом кишечника оценивали по видовому, штаммовому составу и уровню метаболитов — пропионовой, масляной, уксусной кислоты, липополисахаридов, пептидогликанов. Проведено анкетирование по изучению характера питания.

**Результаты.** В исследование включены 128 пациентов с МС и 25 здоровых лиц. По медицинским амбулаторным картам на основании анамнеза, расспроса каждого пациента, жалоб и клинической картины у 26,2% пациентов отмечен сахарный диабет 2-го типа, у 3,74% мужчин — эректильная дисфункция, у 7,5% женщин — поликистоз яичников, у 15,1% — синдром ночного апноэ, у 8,7% — гиперурикемический синдром, у 96,5% пациентов — метаболический жировой стеатоз печени. По результатам анкетирования выявлено, что 99,8% пациентов придерживались нездорового и несбалансированного, высококалорийного питания, у 46,4% пациентов был низкий уровень физической нагрузки, у 48,7% — средний. Выявленные нарушения липидного, углеводного обмена, микробиоты и микробиома кишечника были аффилированы с повышенными показателями перекисного окисления липидов, снижением уровней ферментов антиоксидантной защиты, показателей, отражающих митохондриальную функцию на фоне гемореологических нарушений.

**Заключение.** При полиорганном МС нездоровое питание можно рассматривать в виде таргетного фактора риска, запускающего патофизиологические механизмы на уровне микробиоты кишечника с последующим каскадом метаболических нарушений в виде активации перекисного окисления липидов с угнетением ферментов антиоксидантной защиты, развития полиорганной митохондриальной недостаточности и латентного гемореологического синдрома. Выявленный метаболический комплекс, очевидно, составляет полиорганной морфологический кластер, лежащий в основе развития полиорганности метаболического синдрома. Исходя из выявленных нарушений, патогенетически обоснованная коррекция МС должна включать сбалансированное диетическое питание с митохондриально-протективной терапией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболический синдром; нездоровое питание; диета; флекситаризм; микробиота кишечника; митохондриальная недостаточность; реология крови; перекисное окисление липидов; антиоксиданты; тканевая плацентарная терапия.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## EVALUATION OF THE IMPACT OF UNHEALTHY NUTRITION ON THE INTESTINAL MICROBIOTA, MITOCHONDRIAL FUNCTION AND THE FORMATION OF MULTIPLE ORGAN METABOLIC SYNDROME, WAYS OF CORRECTION

© Olga Sh. Oynotkinova<sup>1\*</sup>, Simon T. Matskeplishvili<sup>2</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>3</sup>, Alexander S. Ametov<sup>4</sup>, Vera N. Larina<sup>3</sup>, Olga M. Maslennikova<sup>5</sup>, Alexey A. Moskalev<sup>3,6</sup>, Sergey A. Gusarenko<sup>6</sup>, Viktoriya M. Kuraeva<sup>1</sup>, Alexandra V. Kazbekova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation

<sup>6</sup>Institute of Biology of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

<sup>7</sup>Branch of the Heads of UpDk at the Ministry of Foreign Affairs of Russia «Medincenter» Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The problem of metabolic syndrome is considered a demographic catastrophe. According to WHO experts, «by 2025, the prevalence of metabolic syndrome (MS) in the world will amount to more than 300 million people, and in the next 25 years it is expected to increase by 50%.» The pathophysiological mechanisms of MS formation and the role of unhealthy diet on the development of intestinal dysbiosis, mitochondrial insufficiency remain unclear.

**AIM:** To study the effect of unhealthy diet on the state of the intestinal microbiota and the development of metabolic-mitochondrial insufficiency in the formation of a multi-organ metabolic syndrome, evaluation of ways of correction.

**MATERIALS AND METHODS:** Clinical picture assessment, anthropometric data (body mass index), laboratory results (glucose, cholesterol and fractions) were carried out in patients with MS, triglycerides, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, C-reactive protein, lipid peroxidation indicators: malondialdehyde, diene conjugates, schiff bases, hydroperoxides, catalase, superoxide dismutase, succinate dehydrogenase (ASDH),  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase ( $\alpha$ -AGFDH). Hemorheological parameters were evaluated by the apparent viscosity of blood, the yield strength, the aggregation coefficient of erythrocytes and platelets. The microbiota and microbiome of the intestine were evaluated by species, strain composition and the level of metabolites-propionic, butyric, acetic acid, lipopolysaccharides, peptidoglycans. A questionnaire was conducted to study the nature of nutrition.

**RESULTS:** The study included 128 patients with MS and 25 healthy individuals. According to medical outpatient records from anamnesis, questioning of each patient, complaints and clinical picture, 26.2% of patients had type 2 diabetes, 3.74% of men had erectile dysfunction, 7.5% of women had polycystic ovaries, 15.1% had night apnea syndrome, 8.7% hyperuricemic syndrome, 96.5% of patients had metabolic fatty liver steatosis. According to the results of the survey, it was revealed that 99.8% of patients adhered to an unhealthy and unbalanced, high-calorie diet, 46.4% of patients had a low level of physical activity, 48.7% had an average. The revealed disorders of lipid, carbohydrate metabolism, microbiota and intestinal microbiome were associated with increased lipid peroxidation, decreased levels of antioxidant defense enzymes, indicators reflecting mitochondrial function against the background of hemorheological disorders.

**CONCLUSION:** In multi-organ MS, unhealthy diet can be considered as a targeted risk factor triggering pathophysiological mechanisms at the level of the intestinal microbiota, followed by a cascade of metabolic disorders in the form of activation of lipid peroxidation with inhibition of antioxidant defense enzymes, the development of multi-organ mitochondrial insufficiency and the development of latent hemorheological syndrome. The revealed metabolic complex obviously constitutes a multi-organ morphological cluster underlying the development of multi-organ metabolic syndrome. Based on the identified disorders, pathogenetically justified correction of MS should include a balanced diet with mitochondrial protective therapy.

**KEYWORDS:** metabolic syndrome; unhealthy diet; low physical activity; diet; flexitarianism; intestinal microbiota; mitochondrial insufficiency; blood rheology; lipid peroxidation; tissue placental therapy.

### ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и метаболические заболевания, наряду со злокачественными новообразованиями и хроническими заболеваниями легких, являются ведущими причинами смерти во всем мире, обуславливая около 35 млн смертей в год. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан «План действия для реализации глобальной стратегии по предотвращению и контролю над неинфекционными заболеваниями» с целью выявления лиц из групп высокого риска [1–3]. Метаболический синдром (МС) был предложен в качестве простого клинического индикатора для оценки прогноза развития ССЗ, сахарного диабета (СД) и объяснения патофизиологической взаимосвязи между метаболическим

риском и развитием этих заболеваний в будущем [1, 4, 5]. Вместе с тем проблема МС за последние 35 лет приобрела масштабы пандемии, превратившись в демографическую катастрофу. По мнению экспертов ВОЗ, «к 2025 году количество пациентов с метаболическим синдромом в мире составит более 300 млн человек» [1, 2]. Современная патофизиологическая концепция структуры МС, предложенная Reaven G.M. как «синдром X» [6, 7], объединяет на первый взгляд не связанные друг с другом симптомы в единый процесс, фокусируя внимание на сложных многофакторных заболеваниях. По его мнению, «критерии МС произвольны, и его необходимо определять не как диагностическую единицу, а как патофизиологический параметр» [7, 8]. При этом, несмотря на большое количество исследований, до сих пор неясен патофизиологический механизм МС,

не установлены значимость и эквивалентность отдельных факторов риска и их пороговые значения для различных популяций. Основополагающими механизмами, обуславливающими нарушения со стороны артериального давления, липидного и углеводного обмена, по-прежнему рассматриваются центральное ожирение и инсулинорезистентность. Среди других предполагаемых механизмов — дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, хронический стресс, хроническая активация иммунной системы, воздействие цитокинов, гормонов и других молекул, синтезируемых адипоцитами, а также влияние перинатальных факторов. Вместе с тем неясна ассоциация МС с такими его компонентами, как неалкогольный жировой стеатоз печени, синдром апноэ во сне, гиперурикемический синдром, эректильная дисфункция, поликистоз яичников и т.д., что требует дальнейших исследований. Отсутствие обоснованной базы для создания конкретных диагностических критериев диктует важность научного поиска основополагающих механизмов, объединяющих метаболические факторы риска развития полиорганных нарушений. В настоящее время не существует таргетной терапии, кроме рекомендаций по модификации образа жизни, целенаправленно влияющих на весь патогенетический комплекс МС, при этом каждый фактор риска требует отдельного медикаментозного лечения. МС рассматривается как преморбидное состояние, объединяющее метаболически ассоциированные многофакторные заболевания, а не клинический диагноз [9]. Как показывают исследования, при наличии МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС в 2,6–3,0 раза выше и в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС. В 23% популяций развитие ишемического инсульта в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой [9]. Результаты метаанализа IRAS [4], MCDC и SAHS [5] продолжительностью от 5 до 7,5 года показали, что «у лиц с МС и нарушением толерантности к глюкозе риск развития сахарного диабета (СД) в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушением толерантности к глюкозе без МС. При МС с нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД в 3 раза больше по сравнению с практически здоровыми людьми» [10–12]. Анализ ключевых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний позволил экспертам Европейского регионального бюро ВОЗ совместно с Европейской обсерваторией по системам и политике здравоохранения [1, 2, 4, 5] в качестве главных факторов риска рассматривать нездоровое питание

и низкую физическую активность. Вместе с тем известно, что пищевые факторы, как правило, положительно коррелируют между собой и отрицательно коррелируют с теми пищевыми факторами, которые принято считать нездоровыми [13–15]. Под определением нездорового питания подразумевается потребление продуктов с высоким содержанием таких нутриентов, как насыщенные жиры, соли и сахара [16]. Нездоровое питание может быть определено как питание, не соответствующее рекомендуемым уровням потребления групп продуктов [16–18], представленных в таблице 1 с классом доказательства I. При этом клинический анализ показал, что на долю пищевых рационов с низким содержанием фруктов и овощей, высоким содержанием сахара или натрия приходилось 37% всех смертей и более четверти утраченных лет здоровой жизни, еще 5% всех случаев смерти и 3,4% утраченных лет здоровой жизни — на долю низкой физической активности. В совокупности эти два фактора риска способствовали двум из пяти смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и развитию заболеваний, составляющих около 30% утраченных лет здоровой жизни [13–15]. Нездоровое питание может быть определено как питание, не соответствующее рекомендуемым уровням потребления групп продуктов [17–19]. При этом «даже умеренные изменения в питании связаны со статистически значимым снижением заболеваемости и смертности от ССЗ, СД 2 типа, со снижением воздействия таких основных факторов риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и ожирение» [18, 19].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2018), «здоровый рацион включает по меньшей мере 400 г (5 порций) фруктов и овощей в день, менее 10% суммарной энергии за счет свободных сахаров, что эквивалентно 50 г (или примерно 12 чайным ложкам без верха) для человека со здоровой массой тела, менее 30% суммарной энергии за счет жиров, менее 5 г соли (что эквивалентно примерно одной чайной ложке) в день и использование йодированной соли» [20]. Согласно рекомендациям Национального общества по кардиоваскулярной профилактике, под «нездоровым питанием подразумевают избыточное потребление насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов, соли, недостаточное употребление рыбы, овощей и фруктов, дефицит ряда микронутриентов» [21]. При оценке индивидуальных рисков, связанных с употреблением отдельных групп пищевых продуктов, применяется альтернативный популяционный подход, позволяющий изучить модели питания [16, 19] (табл. 1).

Таблица 1. Оптимальные уровни потребления сбалансированных продуктов

Группа пищевых продуктов	Оптимальные уровни потребления (среднее ± стандартное отклонение), г/день
Фрукты	300±30
Овощи	400±40
Орехи/семена	113,4±11,3
Цельные злаки	100±12,5
Морепродукты	350±35
Непереработанное красное мясо	100±10
Переработанные мясные продукты	0

В соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI), которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, и «Альтернативного индекса здоровья питания (AHEI)» [22], определяемых на основе потребления пищевых продуктов и пищевых веществ, показано, что модели питания, которые имеют высокий балл HEI или AHEI, связаны со значительным, до 20%, снижением риска смерти от ССЗ и СД 2 типа. Если балл ниже 67% по (AHEI), питание расценивалось как нездоровое [22–24]. При этом продолжительность «периода окна» составляет пять лет от начала нездорового питания и низкой физической активности до развития СД и связанных с ним факторов риска. Этот пятилетний срок отражает средний период латентности и изменяется в зависимости от индивидуального профиля риска у лиц, имеющих другие характеристики повышенного риска развития метаболических заболеваний. По данным Hwang Y.-C., Hayashi T. [25], часть лиц с ожирением кажутся метаболически здоровыми (МЗО), при этом мало что известно о его дальнейшем естественном течении и факторах, предсказывающих будущую конверсию в метаболически нездоровое ожирение (МНО). МЗО определялось при наличии  $\leq 2$  из 5 компонентов МС, предложенных Национальной образовательной программой по холестерину в группе лечения взрослых III, в то время как МНО определялось при наличии  $\geq 3$  компонентов МС. Очевидно, что популяция МЗО имеет транзитное состояние, так как почти у двух третей пациентов в течение 10 лет отмечена более высокая конверсия в МНО с МС, независимо связанное с женским полом, с более высоким уровнем инсулина натощак и более низким исходным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) [25].

В чем заключается роль нездорового питания при развитии МС? В настоящее время нездоровое питание рассматривается как главный фактор, регулирующий изменения микробиоты и микробиома кишечника [26], так как они первыми отвечают на изменения качества пищи. На первый взгляд, кишечник не первый орган, о котором мы могли бы подумать, рассматривая патофизиологию МС. При этом механизмы, способствующие риску развития МС, могут возникать в кишечнике. Точный патогенез МС, а также участие желудочно-кишечного тракта и потенциальное влияние кишечного микробиома на различные факторы риска МС до конца не изучены. Микробиота кишечника (МК) — это тот метаболически функциональный орган, который наряду с печенью выполняет регуляцию липидного, углеводного обмена, функции пищеварения и всасывания наряду с синтезом макро- и микронутриентов, витаминов. Так как определение роли микробиома в метаболических заболеваниях остается неуловимым, кишечник полностью игнорируется при определении МС. Появившаяся в 2007 г. теория МС показала, что потребление пищи с высоким содержанием жиров приводит к дефектам кишечного барьера, тем самым облегчая бактериальное прохождение содержимого просвета кишечника, бактериального липополисахарида в системный кровоток. Развивающаяся метаболическая эндотоксемия обуславливает хронический вялотекущий воспалительный процесс с перекиссацией и угнетением ферментной антиоксидантной системы [26–28]. МК наиболее чувствительна к составу рациона и колебаниям потребления калорий. Несбалансированное питание с большим количеством углеводов, содержащих

простые сахара, приводит к преобладанию в составе МК представителей рода *Prevotella*, при употреблении низкоуглеводной и высокобелковой диеты растет пул *Bacteroides* и уменьшается количество *Firmicutes* [29–31], при высоком содержании жира животного происхождения наблюдались рост числа устойчивых к желчи микробов (*Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*) и снижение количества бактерий, ферментирующих клетчатку с преобладанием представителей рода *Ruminococcus*. При диете на основе сала наблюдалась активация провоспалительной *Bilophila wadsworthia*, на основе рыбьего жира — нарушение количества *Lactobacillus* и *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*). Обнаружено влияние *A. muciniphila* на воспаление и повреждение жировой ткани, при этом ее количество возрастает у здоровых людей и уменьшается при ожирении. При диете животного происхождения *A. muciniphila* отрицательно коррелирует с ожирением, СД 2 типа без лечения и артериальной гипертонией. При МС отмечается снижение метаболической активности таких молочнокислых микроорганизмов, как бифидо- и лактобактерии, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [32–34]. Факторы, способствующие развитию МС, с одной стороны, являются результатом таких сложных внутренних факторов хозяина, как микробиом кишечника, с другой — внешних факторов в виде неправильного питания, влияющих на состав и поведение кишечного микробиома, вызывая метаболические дефекты, очевидно, и на уровне печеночной ткани [35–38]. Прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника, вовлечение печеночной ткани вследствие энтерогепатической циркуляции и через ось кишечник-печень способствует увеличению количества продуктов гликозилирования, повышению аутоокисления глюкозы и вовлечению митохондриального аппарата со снижением основных функциональных ферментов — лактатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, участвующих в цикле Кребса [39–42]. Таким образом, латентно развивающуюся органную митохондриальную недостаточность как основной энергетический субстрат, наряду с латентным гемореологическим синдромом с микроциркуляторной транснапиллярной недостаточностью [43–45], можно рассматривать как таргетный клеточно-метаболический пул развивающегося патоморфологического симптомокомплекса МС.

Таким образом, роль влияния нездорового питания на развитие полиорганности МС с метаболическими, дисбиотическими и митохондриально-микроциркуляторными органными нарушениями вполне очевидна. При этом существующие методы лечения ориентированы на общие рекомендации по коррекции образа жизни и симптоматическую терапию [46], в то время как таргетные подходы к лечению не разработаны. Вместе с тем первоочередная задача врача складывается из информированности пациента об обоснованной важности ведения здорового образа жизни и сбалансированного здорового питания. В качестве таргетной коррекции МС с учетом морфологического субстрата ось «кишечник–печень» с нарушением микробиоты кишечника обосновано рассмотрение растительных напитков с пробиотическими компонентами [47–49]. Для сохранения приверженности пациентов рекомендациям в качестве наиболее приемлемого функционального питания рассматривается флекситарийская диета. Понятие «флекситарийство» образовано от слияния «flexible» и «vegetarian» — вегетарианец, включает

гибкое, разнообразное, сбалансированное питание на основе растительной пищи (овощи, фрукты, бобовые, цельное зерно, орехи и семена), молочных продуктов, рыбы и сокращение употребления мяса до 2–3 раз в неделю с уменьшением размера порций [50–52]. Согласно идеологии флекситарианства, такая модель питания не призывает полностью отказываться от продуктов животного происхождения, а рекомендует их ограничение, введение в рацион растительных напитков, обогащенных нутриентами, пробиотиками. Диета предполагает три уровня: «новичок» — 1 или 2 вегетарианских дня, дополненных мясом или птицей в количестве 700 г в неделю, «средний» — 3 или 4 вегетарианских дня, дополненных мясом или птицей в количестве 500 г в неделю, «продвинутой» — 5 вегетарианских дней, дополненных мясом или птицей в количестве 250 г в неделю [52]. При этом одним из направлений целевой коррекции рассматривается применение митохондриально-протективной терапии гидролизатом плаценты человека (ГПЧ) с многокомпонентным молекулярным составом тканевого препарата Лаеннек [53] (компании JAPAN BIO PRODUCTS, Co. Ltd. (Япония) и медицинской корпорации ООО RHANA). Привлекательность ГПЧ заключается в биологически активном составе низкомолекулярных пептидов в виде аминокислот, микроэлементов, факторов роста, обладающих противовоспалительным: антиоксидантным, антифибротическим и цитопротективным влиянием [53]. Предлагаемое в качестве адъювантной целевой терапии направление в коррекции МС, несомненно, требует клинических исследований.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного МС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Медицинский центр ГлавУпДК при МИД России.

*Время исследования.* 01.09.2020–01.09.2022 г.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

В ходе исследования изучались две популяции: 1) пациенты с МС и 2) группа контроля — добровольцы без МС.

#### Популяция 1.

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз МС.

*Критерии исключения:* наличие острых и обострение хронических желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных заболеваний; антибактериальная терапия и/или лечение про- и пребиотиками; перенесенная в течение последних 6 мес острая кишечная инфекция.

#### Популяция 2.

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет.

*Критерии исключения:* все критерии исключения для популяции 1 и отсутствие МС.

## Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка пациентов и группа контроля формировались произвольно согласно критериям включения и исключения.

## Дизайн исследования.

Одноцентровое экспериментальное поперечное двухвыборочное сравнительное.

## Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У пациентов с МС и здоровых добровольцев исследованы основные биохимические и метаболические показатели липидного, углеводного обмена, маркер воспаления, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферменты антиоксидантной защиты, митохондриальные ферменты, видовой состав микробиоты и метаболиты микробиома кишечника, реологические показатели крови. Изучение пищевого поведения проводилось при анкетировании по особенностям питания в соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI) [22], которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, «Альтернативного индекса здоровья питания (AHEI)» [23], по опроснику WHO CINDI Program Questionnaire [54], пищевых предпочтений и доступности различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены и питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и рекомендованному для проведения социологических исследований здоровья населения и информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга [55]. Оценка выраженности физической активности проведена по результатам анкетирования.

## Методы

Диагноз МС установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями по ведению больных с МС [46], клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [21]. Пациенты с МС составили основную исследовательскую группу. Степень тяжести заболевания определяли в соответствии с критериями по диагностике и лечению функциональных расстройств по каждой нозологической единице, учитывали выраженность симптомов заболевания и его влияние на трудоспособность, качество жизни пациента.

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (перенесенные хирургические операции, заболевания, прием лекарственных препаратов), изучения результатов ранее проведенных обследований (анализы крови на аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий билирубин, креатинин, глюкозу, мочевую кислоту, электрокардиограмма, консультации терапевта и/или кардиолога), физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ)).

Для биохимического лабораторного анализа у пациентов утром натощак забиралась венозная кровь

из кубитальной вены в количестве 5 мл в вакуумную пробирку. Исследование проводили на биохимических анализаторах SMA 12/60 фирмы Technicon (США) и Spectrum фирмы Abbott (США). Для этого использовались следующие методы: ферментативно-колориметрический (липиды), кинетический метод без пиридоксаль-5-фосфата (АСТ и АЛТ). Уровень глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе Mindray BS-480 (КНР) с использованием наборов этой же фирмы. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) получена расчетным путем по формуле Фридвальда. Интерпретация лабораторных данных осуществлялась по референсным значениям: для холестерина плазмы (ХС, референсный интервал 3,2–5,2 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП, 0,0–3,5 ммоль/л), ХС-ЛВП (>1,3 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, <1,7 ммоль/л), глюкозы плазмы (ГЛ, <6,1 ммоль/л), АСТ (до 45 МЕ/л), АЛТ (до 40 МЕ/л). Для оценки микробиоты и микробиома кишечника использовали методы полимеразной цепной реакции и секвенирования. Для определения активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -АГФДГ) использован цитохимический анализ с использованием пакета программ «Видеотест». Процессы ПОЛ оценивали путем измерения в сыворотке крови содержания гидроперекиси, малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов, шиффовых оснований в гексановом экстракте на спектрофотометре СФ-56. Измерение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмينا проводили на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 при  $\lambda=320$  нм. Реологические показатели — предел текучести, кажущуюся вязкость, коэффициент агрегации эритроцитов измеряли на лазерном агрегометре-вискозиметре со свободно плавающим цилиндром конструкции В.Н. Захарченко. Агрегацию тромбоцитов измеряли на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110. Всем обследованным провели анкетирование по особенностям питания, включающее 20 вопросов об особенностях питания, предпочтениях в питании. Характер питания оценивали по результатам анкетирования в соответствии с критериями «Индекса здорового питания» (HEI), которым измеряется степень соблюдения рекомендаций по питанию, и «Альтернативного индекса здоровья питания (АНЕИ)» [22] на основе потребления пищевых продуктов и пищевых веществ и расчета баллов. Если балл по АНЕИ ниже 67%, питание расценивалось как нездоровое [22, 23]. Диагностика МС основывалась на нормативных критериях NCEP ATP III (2001) [11], к которым относится абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ): у женщин >88 см, у мужчин >102 см); ТГ >1,7 ммоль/л, ХС-ЛВП: у женщин <1,3 ммоль/л, у мужчин <1,04 ммоль/л; АД  $\geq$ 130/85 мм рт. ст., уровень ГЛ натощак  $\geq$ 6,1 ммоль/л [12].

#### Статистический анализ

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Statistica 6.1. и возможностей MS Excel. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применяли непараметрические статистические методы. Для всех количественных признаков произведена оценка средних величин (M). При сравнении количественных данных двух несвязанных групп внутри выборки использовали критерии Манна–Уитни (U). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол заседания №4 от 30.08.2021 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 128 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст  $51,6 \pm 1,3$  года. У женщин МС диагностирован в 2,6 раза чаще, чем у мужчин. Так, в возрасте 25–39 лет МС диагностирован у 1,4%, в 40–49 лет — у 3,8%, в 50–59 лет — у 11,3%, 60–69 лет — у 27,6%. Пациенты с МС в 48,6% случаев наблюдались у врачей-кардиологов по поводу ИБС, артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца, каждый четвертый пациент с МС наблюдался у терапевта, 18,7% пациентов — у эндокринолога по поводу СД 2 типа, около 13,2% регулярно посещали врачей ведомственных поликлиник, 16,3% пациентов нигде постоянно не наблюдались. При изучении амбулаторной медицинской карты, анамнеза, истории заболевания видно, что у 26,2% пациентов в анамнезе СД 2 типа, у 3,74% мужчин — эректильная дисфункция сосудистого генеза, и они наблюдаются у андролога и кардиолога, у 7,5% женщин — поликистоз яичников, у 15,1% — синдром ночного апноэ, у 96,5% пациентов отмечен метаболический стеатоз печени, у 8,7% — гиперурикемический синдром. При проведении анкетирования у 46,4% пациентов отмечен низкий уровень физической нагрузки, у 48,7% — средний. При этом 99,8% пациентов в группе МС придерживались несбалансированного, высококалорийного питания с преобладанием углеводов, мучных изделий, жиров животного происхождения, сладких газированных напитков.

По данным клинического 8-летнего наблюдения, 58 человек с МЗО (64,4%) перешли на МНО с полиорганным проявлением МС. Статистически значимые одномерные предикторы включали дислипидемию, резистентность к инсулину и возросшую массу тела. При многомерном анализе отмечены прирост жировой массы на 2,06% (доверительный интервал (ДИ) 1,12–3,76;  $p=0,021$ ), уменьшение показателя ХС-ЛВП на 2,60% (ДИ 0,13–0,56;  $p<0,001$ ), повышение показателя ХС-ЛНП на 3,0% (ДИ 0,15–0,61;  $p<0,001$ ), уровня инсулина в плазме натощак 2,53% (ДИ 10–5,72;  $p=0,038$ ) и у женщин — на 5,42% (ДИ 19–26,34;  $p=0,038$ ), коррелирующие с переходом на МНО с полиорганным МС.

**Основные результаты исследования**

Оценка показателей ИМТ, липидного и углеводного профиля представлена в таблице 2. Как видно, ИМТ превышал контрольные показатели. При этом с возрастом отмечено повышение ИМТ как у женщин ( $p=0,001$ ), так и у мужчин ( $p=0,008$ ). Так, в возрасте 46–60 лет у женщин ИМТ был выше мужчин в возрасте 46–60 лет ( $p=0,001$ ). В 39,15% случаев отмечена избыточная масса тела у женщин в возрасте 36–45 лет, а у мужчин — в 46–60 лет в 46,8% случаев. Ожирение 2-й степени диагностировано у женщин 46–60 лет в 47,4%, у мужчин 36–50 лет — в 27,2% случаев. У всех пациентов отмечено повышение уровня глюкозы, составившее в среднем  $6,96 \pm 5,2$  ммоль/л. Аналогичная тенденция прослеживалась в показателях липидного профиля. В 89,2% случаев при сравнении с группой контроля диагностирована дислипидемия с гипертриглицеридемией ( $2,86 \pm 1,3$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), высоким атерогенным уровнем ХС-ЛНП ( $3,5 \pm 0,9$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и более низким уровнем ХС-ЛВП ( $0,86 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

Результаты изучения МК у лиц с МС показали наличие дисбиоза кишечника (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, абсолютное суммарное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) (С2–С6) значительно снижено ( $p < 0,01$ ). На фоне снижения общего содержания КЖК отмечено увеличение содержания уксусной кислоты ( $0,712 \pm 0,005$ ) ( $p < 0,05$ ),

снижение относительного содержания пропионовой кислоты ( $0,149 \pm 0,012$ ) ( $p < 0,05$ ), концентрации масляной кислоты ( $0,138 \pm 0,042$ ) ( $p < 0,05$ ). Основными продуцентами КЖК в кишечнике являются облигатные фирмикотные анаэробы. Как видно, наблюдается снижение метаболической активности молочнокислых микроорганизмов — *Bifidobacterium* до  $10^7$  КОЕ/г и *Lactobacterium* до  $10^5$  КОЕ/г. Отмечена корреляционная связь между противовоспалительным маркером С-реактивным белком и показателями *Bifidobacterium* ( $r = +0,66 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), *Lactobacterium* ( $r = +0,64 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), тем самым указывая на наличие дисбиоза кишечника.

При изучении состояния митохондриальных метаболитов СДГ (10,9 усл. ед.) отмечено их снижение в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) при сравнении с показателями контрольной группы (20,9 усл. ед.). В 95,2% случаев уровень СДГ зарегистрирован в интервалах от 1,3 до 10,9 усл. ед. Аналогичные изменения митохондриальной ферментативной активности были при исследовании  $\alpha$ -АГФДГ. Показатели активности в группе пациентов с МС были ниже в 2,6 раза при сравнении со значениями активности фермента в контрольной группе (22,4 усл. ед.), находясь в пределах от 7,2 до 13,1 усл. ед. ( $p < 0,001$ ) в 83,4% случаев. При этом отмечена статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и СДГ ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ). При изучении показателей ПОЛ

**Таблица 2.** Показатели индекса массы тела, углеводного и липидного профиля у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа, n=25	МС, n=128	P
Масса тела, кг	65,8±13,7	95,7±18,5	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,0±3,8	34,6±4,8	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	0,210±0,009	0,620±0,066	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 (5,0–5,8)	6,9 6 ± 5,2	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,9	6,9±1,6	<0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,5 (1,3–1,9)	0,86 ± 1,2	<0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8±0,8	3,5±0,9	<0,001
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7–1,1)	2,86 ± 1,3	<0,001

Представлено среднее ± стандартное отклонение или медиана,  $P < 0,001$  является значимым.

**Таблица 3.** Показатели метаболитов микробиоты кишечника у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Общее содержание КЖК (С2+С6), мг/г	8,81±1,75	3,37±1,68	<0,001
С2 (уксусная), ед	0,637±0,020	0,712±0,005	<0,05
С3 (пропионовая), ед	0,19±0,015	0,149±0,012	<0,05
С4 (масляная), ед	0,181±0,020	0,138±0,042	<0,05
Анаэробный индекс (С2–С4), ед	0,582±0,05	0,428±0,11	<0,001
<i>Bifidobacterium</i>	$10^9$ – $10^{10}$ КОЕ/г.	$10^7$ КОЕ/г.	<0,05
<i>Lactobacterium</i>	$10^7$ – $10^8$ КОЕ/г.	$10^5$ КОЕ/г.	<0,05

**Примечание:**  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  — по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Диеновые конъюгаты, ΔD233/мг·мл	0,62 (0,51; 0,66)	2,30 (1,35; 2,98)	<0,05
Шиффовы основания, у. е.	0,99 (0,49; 1,12)	3,26 (2,64; 4,12)	<0,05
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,68 (1,48; 3,42)	<0,05
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	1,21 (0,84; 1,68)	<0,05
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	71,4 (49,8; 96,4)	<0,05
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1028 (892; 1204)	<0,05
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	30,3 (29,1; 32,6)	<0,05
Церулоплазмин, мг/100·мл	31,8 (30,2; 36,5)	40,1 (33,9; 46,3)	<0,05

и ферментов АОЗ (табл. 4) отмечено повышение концентрации гидроперекисей в 2,3 ( $p<0,05$ ), диеновых конъюгатов — в 3,7 раза ( $p<0,05$ ), шиффовых оснований — в 3,2 раза ( $p<0,05$ ), активности МДА — в 2,1 ( $p<0,05$ ) раза при сравнении с группой контроля. При этом уровень каталазы плазмы ниже нормы на 27,1% ( $p<0,05$ ), ее термостабильная фракция — на 24,1% ( $p<0,05$ ), активность СОД — на 35,9% ( $p<0,05$ ).

При анализе показателей ПОЛ видно, что концентрация гидроперекисей повышена в 2,3 ( $p<0,05$ ), диеновых конъюгатов — в 3,7 раза ( $p<0,05$ ), шиффовых оснований — в 3,2 раза ( $p<0,05$ ), активность МДА — в 2,1 ( $p<0,05$ ) раза выше нормальных значений. Каталаза плазмы снизилась ниже нормы на 27,1% ( $p<0,05$ ), ее термостабильная фракция — на 24,1% ( $p<0,05$ ), активность СОД была снижена на 35,9% ( $p<0,05$ ).

Показатели реологии крови представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, отмечено повышение кажущейся вязкости на 20% ( $p<0,05$ ), предела текучести — на 8,9% ( $p<0,05$ ), увеличение агрегационной активности эритроцитов на 66% ( $p<0,05$ ), агрегационной активности тромбоцитов — на 14,4% ( $p<0,05$ ), индекса деформируемости эритроцитов — на 15,1% ( $p<0,05$ ) по сравнению с нормальными показателями контрольной группы. Анализ связи показателей гемореологии крови показал, что в группе пациентов с МС значение коэффициента корреляции между кажущейся вязкостью крови и уровнем МДА составило  $r=+0,29$ ;  $P<0,05$ , а с митохондриальным ферментом СДГ —  $r=+0,15$ ;  $P<0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного исследования, отличающегося от аналогичных зарубежных [23], является выделение группы больных с МС в соответствии с критериями [46] и полиорганными проявлениями. Несмотря на то что нездоровое питание рядом авторов и экспертами ВОЗ рассматривается как ведущий фактор риска развития метаболических нарушений [19, 20, 46] и нарушений МК [29–33], патофизиологические механизмы не анализировались. В имеющихся работах не изучались состояние митохондриальной функции, процессы ПОЛ и ферменты АОЗ, роль реологических свойств крови при полиорганном проявлении МС. При этом ограниченный объем выборки данного исследования обуславливает и то, что полиорганные заболевания при МС преобладают у лиц старше 50 лет. При выявлении полиорганного МС у лиц в возрасте до 40 лет исключался наследственный характер заболевания, в первую очередь наследственные дислипидемии, патология печени и синдром множественных эндокринных неоплазий. По данным зарубежных авторов и по нашим наблюдениям, несмотря на то что многие пациенты с таким предиктором МС, как ожирение, кажутся метаболически здоровыми (МЗО), но при таких сохраняющихся факторах риска, как нездоровое питание, в течение 10 лет у них отмечается переход в МНО с развитием полиорганного МС. При этом ожирение определяли с использованием

Таблица 5. Динамика показателей гемореологии у пациентов с МС

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с МС	P
	n=25	n=128	
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	45,5 (43,6; 46,8)	<0,05
Кажущаяся вязкость крови, сП·10 с <sup>-1</sup>	9,48 (9,28; 9,56)	12,62 (10,0; 14,8)	<0,05
Предел текучести, дин/см <sup>2</sup>	0,029 (0,025; 0,035)	0,036 (0,030; 0,042)	<0,05
Индекс деформируемости эритроцитов, у. е.	1,06 (1,05; 1,08)	1,18 (1,08; 1,24)	<0,05
Агрегация эритроцитов, % оп. пл.	9,96 (9,17; 10,12)	10,02 (9,06; 11,6)	<0,05
Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.	29,9 (25,84; 37,57)	34,2 (27,6; 37,0)	<0,05

критерия при ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>. МЗО определяли как наличие  $\leq$ 2 из 5 компонентов МС, в то время как МНО включало наличие  $\geq$ 3 компонентов. В этой группе МЗО было транзиторным состоянием, так как при этом почти у двух третей пациентов развилось МНО с полиорганными клиническими проявлениями МС в течение 5–10 лет, которое коррелировало с приростом массы тела, женским полом, более высоким уровнем инсулина натощак и более низким исходным уровнем ХС-ЛВП. По нашим данным, наибольший риск развития полиорганных метаболических нарушений имеют пациенты с нарушением МК. Развивающийся дисбиоз кишечника сопровождается вялотекущим воспалением и кишечной токсемией, активацией процессов ПОЛ, угнетением ферментной антиоксидантной системы с последующим развитием митохондриальной недостаточности со снижением уровня лактатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы. Как показано в ряде исследований [43–45], развивающиеся гемореологические нарушения сопровождаются латентными микроциркуляторными и транскпиллярными нарушениями. При полиорганном МС выявленные вторичные нарушения реологических свойств крови участвуют в развитии полиорганного клинического симптомокомплекса МС. Подобных исследований мы не встретили, поэтому проводить сравнительный анализ с данными других авторов не представляется возможным.

#### Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов и здорового контроля, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями МК, митохондриальной недостаточности, показателей ПОЛ и реологии крови. Статистически значимое снижение показателей митохондриальной недостаточности при МС не подтверждено ожидаемыми корреляциями с микробиомом кишечника и характером питания. Кроме того, корреляционный анализ параметров в общей группе обследованных, вероятно, в полной мере не отражает взаимодействия, имеющие место при МС, когда физиологическая отрицательная обратная связь ось «кишечник–печень» нарушена. В настоящее время не имеется единых общепризнанных патоморфологических дефиниций полиорганного МС, в связи с чем данные о патоморфологических нарушениях могут варьировать. Ответы на анкетирование по характеру питания носят, с одной стороны, субъективный характер, с другой — возникли сложности в сопоставительной интерпретации результатов, так как контрольная группа была меньше группы с МС, и это требует проведения дальнейшего исследования.

#### Направления дальнейших исследований

Исследование требует дальнейшего изучения факторов риска и их влияния на патоморфологические механизмы МС, с одной стороны, и оценки эффективности рекомендуемых флекситарианской диеты и митохондриально-протективной тканевой плацентарной терапии — с другой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В открытом исследовании методом поперечного среза проведена оценка вклада нездорового питания и низкой физической активности в развитие МС и персистенцию полиорганных симптомов МС. Установлено, что с повышенным риском развития и полиорганной персистенции МС ассоциированы следующие факторы:

- несбалансированное нездоровое питание — низкое потребление пищевых волокон, избыточное потребление жиров животного происхождения, соли, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной пище, низкая информированность в вопросах рационального сбалансированного питания;
- низкая физическая активность в совокупности с несбалансированным питанием — повышенный уровень метаболических нарушений, включающий развитие избыточной массы, ожирение;
- нездоровое питание и низкая физическая активность ассоциированы с нарушением КМ и развитием нарушений толерантности к глюкозе, дислипидемии, активацией ПОЛ, угнетением антиоксидантной ферментной защиты на фоне латентного воспалительного процесса с митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, нарушением гемореологических свойств крови с развитием полиорганных проявлений МС.

Таким образом, при ведении пациентов с МС особое внимание следует обращать на модификацию выявленных факторов риска развития полиорганных симптомов МС, что позволит в последующем повысить эффективность профилактики и лечения заболевания комплексным методом коррекции образа жизни, рекомендации по функциональному и диетическому рациональному питанию и таргетной цитопротективной митохондриальной терапии.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Ойноткинова О.Ш. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Мацкеплишвили С.Т. — дизайн исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Аметов А.С. — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Демидова Т.Ю. — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ларина В.Н. — существенный вклад внесен в интерпретацию результатов, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Масленникова О.М. — существенный вклад внесен в интерпретацию результатов; Москалев А.А. — интерпретация результатов, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гусаренко С.А. — получение, анализ данных и интерпретацию результатов; Кураева В.М. — получение, анализ данных и интерпретацию результатов; Казбекова А.В. — получение, анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Первый план действий в области пищевых продуктов и питания для Европейского региона ВОЗ на 2000–2005 гг.* Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2001. [Europeiskoe regional'noe biuro VOZ. *Pervyi plan deistvii v oblasti pishchevykh produktov i pitaniia dlia Evropeiskogo regiona VOZ na 2000–2005 gg.* Kopenhagen: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2001. (In Russ.).] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277098>. Ссылка активна на 18.01.2023.
2. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Европейский план действий в области пищевых продуктов и питания для Европейского региона ВОЗ на 2015–2020 гг.* Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения; 2015. [Europeiskoe regional'noe biuro VOZ. *Evropeiskii plan deistvii v oblasti pishchevykh produktov i pitaniia dlia Evropeiskogo regiona VOZ na 2015–2020 gg.* Kopenhagen: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2015. (In Russ.).] Доступно по: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/294475/Europen-Food-Nutrition-Plan-20152020-ru.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/294475/Europen-Food-Nutrition-Plan-20152020-ru.pdf?ua=1). Ссылка активна на 18.01.2023.
3. Всемирная организация здравоохранения. *Последующие меры в контексте Политической декларации Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбы с ними.* WHA66.10; 2013. [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Posleduiushchie mery v kontekste Politicheskoi deklaratsii Soveshchaniia vysokogo urovnia General'noi Assamblei po profilaktike neinfektsionnykh zabolovaniy i bor'by s nimi.* WHA66.10; 2013. (In Russ.).] Доступно по: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_R10-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-ru.pdf). Ссылка активна на 18.01.2023.
4. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью.* Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2004. [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Global'naia strategiya po pitaniiu, fizicheskoi aktivnosti i zdorov'iu.* Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia; 2004. (In Russ.).] Доступно по: <http://www.wint/publications/list/9241592222/ru/>. Ссылка активна на 18.01.2023.
5. Всемирная организация здравоохранения. *Данные глобальной обсерватории здравоохранения (ГОЗ), 2016.* [Vsemirnaia organizatsiia zdavoookhraneniia. *Dannye global'noi observatorii zdavoookhraneniia (GOZ), 2016.* (In Russ.).] Доступно по: <http://www.who.int/gb/ru>. Ссылка активна на 20.03.2018.
6. Simmons RK, Alberti KGM, Gale EAM, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53(4):600-605. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1620-4>
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. *Nutrition*. 1997;13(1):64. doi: [https://doi.org/10.1016/0899-9007\(97\)90878-9](https://doi.org/10.1016/0899-9007(97)90878-9)
8. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51(6):931-938. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048611>
9. Чу С., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. *Acta Biomedica Scientifica*. — 2016. — Т. 1. — №5. — С. 187-194. [Chu X, Kirgizova OY. Metabolic syndrome: some results and prospects for solving the problem. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):187-194. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.12737/23422>
10. Finitis DJ, Kaufmann P, Shimazu A, Kauhanen J. *Kuopio ischemic heart disease risk factor study*. In: *Encyclopedia of behavioral medicine*. Vol 51. New York, NY: Springer New York; 2013. P. 1143-1144. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_328](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_328)
11. Rechel B, McKee M, editors. *Facets of Public Health in Europe*. England: Open University Press. 2018. P. 138-153.
12. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, et al. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol*. 1995;5(6):464-472. doi: [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(95\)00062-3](https://doi.org/10.1016/1047-2797(95)00062-3)
13. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Zabetian A, Azizi F. San Antonio heart study diabetes prediction model applicable to a Middle Eastern population? Tehran glucose and lipid study. *Int J Public Health*. 2010;55(4):315-323. doi: <https://doi.org/10.1007/s00038-010-0130-y>
14. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
15. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
16. Morgan PJ. Back to the future: the changing frontiers of nutrition research and its relationship to policy. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):190-197. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665111003314>
17. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(21):2271-2283. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977>
18. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008705. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008705>
19. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):278-288. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076901>
20. WHO Regional Office for Europe. *European food and nutrition action plan 2015-2020*. Copenhagen: World Health Organization. 2015. [cited 18.01.23]. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/294475/european-food-nutrition-action-plan-20152020-ru.pdf?ua=1](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/294475/european-food-nutrition-action-plan-20152020-ru.pdf?ua=1)
21. Кардиоваскулярная профилактика 2017 г. Российские Национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — №6. — С. 7-122. [Cardiovascular prevention 2017. Russian National Recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
22. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative Dietary Indices Both Strongly Predict Risk of Chronic Disease. *J Nutr*. 2012;142(6):1009-1018. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.157222>
23. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, the alternate healthy eating index, the dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(5):780-800.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.12.009>
24. Li Y, Ley SH, Tobias DK, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;(351):h3672. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3672>
25. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes*. 2015;39(9):1365-1370. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>
26. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-469. doi: <https://doi.org/10.4065/83.4.460>
27. Candari CJ, Cylus J, Nolte E. Assessing the economic costs of unhealthy diets and low physical activity: An evidence review and proposed framework [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447219/>
28. Bock A, Atzel B, Wollgast J, et al. *Tomorrows Health Society Research priorities for foods and diets*. Brussels: The European Commission, Joint Research Centre; 2014.
29. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 97-104. [Demidova TYu, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Intestinal microbiota as a risk factor for the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):97-104. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>

30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
31. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гюева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 6. — №2. — С. 29-34. [Oynotkinova OS, Nikonov EL, Gioeva IZ. The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Dokazatel'naya Gastroenterol*. 2017;6(2):29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176229-34>
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
33. Фоминых Ю.А., Шапорова Н.Л., Горбачева И.А., и др. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром // *Дневник Казанской медицинской школы*. — 2018. — Т. 1. — №19. — С. 104-108. [Fominykh YuA, Shaporova NL, Gorbacheva IA, et al. Infectious agents, microbiota and metabolic syndrome. *Dnevnik kazanskoj meditsinskoy shkoly*. 2018;1(19):104-108. (In Russ.)].
34. Belsky DW, Caspi A, Goldman-Mellor S, et al. Is Obesity associated with a decline in intelligence quotient during the first half of the life course? *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1461-1468. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt135>
35. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2011. — Т. 21. — №5. — С. 17-27. [Kuchumova SYu, Poluektova EA, Sheptulin AA, Ivashkin VT. Physiological significance of intestinal microflora. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(5):17-27. (In Russ.)].
36. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-1214. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238082.13860.50>
37. Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-183. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61794-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61794-3)
38. Vanghan EE, Schut F, Heilig HG, et al. A molecular view of the intestinal ecosystem. *Cur Issues Intest Microbiol*. 2001;1(1):1-12.
39. Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):658-663. doi: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)74601-9](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)74601-9)
40. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science (80-)*. 2011;334(6052):105-108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
41. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
42. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a Receptor for Complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein. *Science (80-)*. 1990;249(4975):1431-1433. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1698311>
43. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Гончарова Е.И., Иванов Д.В. Окислительный стресс и гемореология у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2015. — Т. 9. — №4. — С. 25. [Kornienko EA, Oynotkinova OS, Goncharova EI, Ivanov DV. Oxidative stress and hemorheology in patients myocardial infarction with type 2 diabetes. *J New Med Technol eJournal*. 2015;9(4):25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/17082>
44. Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Цукаева М.Р., и др. Роль гемореологии, перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной защиты и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца перенесших аорто-коронарное шунтирование // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2016. — №3. — С. 154. [Oynotkinova OSh, Baranov AP, Tsukaeva MR, et al. The role of hemorheology, lipid peroxidation, antioxidant protection enzymes and microcirculation in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2016;(3):154. (In Russ.)].
45. Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А., Литвиненко А.А., и др. Гемореологические нарушения в развитии эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета. *Сборник научных трудов*. — М.; 2021. — С. 205-207. [Oynotkinova OSh, Kornienko EA, Litvinenko AA, et al. Gemoreologicheskie narusheniia v razvitiu endotelial'noi disfunktsii pri infarkte miokarda na fone insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. *Sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 2021. P. 205-207. (In Russ.)].
46. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations. 2013. (In Russ.)]. Доступно по: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf). Ссылка активна на 18.01.2023.
47. Braesco V, Louis P, Rowland I. Interaction of plant – based diets and gut microbiota. 2022. [cited 18.01.23]. Available from: <https://www.alprofoundation.org/scientific-updates/interaction-of-plant-based-diets-and-gut-microbiota>
48. Singh J, Metrani R, Shivanagoudra SR, et al. Review on Bile Acids: Effects of the Gut Microbiome, Interactions with Dietary Fiber, and Alterations in the Bioaccessibility of Bioactive Compounds. *J Agric Food Chem*. 2019;67(33):9124-9138. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b07306>
49. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
50. Tindall AM, Petersen KS, Kris-Etherton PM. Dietary Patterns Affect the Gut Microbiome—The Link to Risk of Cardiometabolic Diseases. *J Nutr*. 2018;148(9):1402-1407. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy141>
51. Мальков П. *Флекситарианская диета. Вегетарианская диета*. — Екатеринбург: Издательские решения; 2017. [Mal'kov P. *Fleksitarianskaia dieta. Vegetarianskaia dieta*. Ekaterinburg: Izdatel'skie resheniia; 2017. (In Russ.)].
52. Trefflich I, Marschall H-U, Giuseppe R di, et al. Associations between dietary patterns and bile acids—results from a cross-sectional study in vegans and omnivores. *Nutrients*. 2019;12(1):47. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010047>
53. *Тканевая терапия. Плацента. Сборник рефератов кандидатских и докторских диссертаций (1933–2019)* // Под ред. Максимова В.А. — М.; 2022. [Tissue therapy. Placenta. Collection of abstracts of candidate and doctoral dissertations (1933–2019). Ed by Maksimov VA. Moscow; 2022. (In Russ.)].
54. WHO Europe. CINDI Health Monitor: A study of feasibility of a health behavior monitoring survey across CINDI countries [Internet]. 2000. [cited 2002 Aug 12]. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/240236/e79396.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf)
55. *Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга. Методические рекомендации*. — Омск: ФГУ ЦГЭСН Омской области; 2004. [Organization and methodology of conducting sociological research on the health of rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring. Methodological recommendations. Omsk: Federal State University of the Omsk region; 2004. (In Russ.)].

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Ойноткинова Ольга Шонкоровна**, д.м.н., профессор [**Olga Sh. Oynotkinova**, MD, PhD] Professor ]; адрес: Россия, Москва, Кутузовский пр-т, д. 14, к. 138 [address: Moscow, Russia Kutuzovsky ave., 14, room 138]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677; e-mail: [olga-oynotkinova@yandex.ru](mailto:olga-oynotkinova@yandex.ru)

**Мацкеплишвили Симон Теймурзович**, д.м.н., профессор [Simon T. Matskeplishvili, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>; eLibrary SPIN: 2827-1317; e-mail: [simonmats@yahoo.com](mailto:simonmats@yahoo.com)

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Аметов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: [alexander.ametov@gmail.com](mailto:alexander.ametov@gmail.com)

**Масленникова Ольга Михайловна**, д.м.н. [Olga M. Maslennikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>; eLibrary SPIN: 5516-9979; e-mail: [o.m.maslennikova@gmail.com](mailto:o.m.maslennikova@gmail.com)

**Ларина Вера Николаевна**, д.м.н., проф. [Vera N. Larina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>;

eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

**Москалев Алексей Александрович**, д.м.н., профессор [Aleksey A. Moskalev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>; eLibrary SPIN: 7012-7456; e-mail: [amoskalev@list.ru](mailto:amoskalev@list.ru)

**Гусаренко Сергей Александрович** [Sergei A. Gusarenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-1014>;

eLibrary SPIN: 8998-2543; e-mail: [nolamz@mail.ru](mailto:nolamz@mail.ru)

**Кураева Виктория Михайловна** [Viktoriya M. Kuraeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1437-5861>;

eLibrary SPIN: 8998-2543; e-mail: [kuraeva095@mail.ru](mailto:kuraeva095@mail.ru)

**Казбекова Александра Владимировна** [Alexandra V. Kazbekova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-7044>;

e-mail: [tulanayka@mail.ru](mailto:tulanayka@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Москалев А.А., Гусаренко С.А., Кураева В.М., Казбекова А.В. Оценка влияния нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного метаболического синдрома, пути коррекции // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №3. – С. 280-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12916>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Demidova TY, Ametov AS, Larina VN, Maslennikova OM, Moskalev AA, Gusarenko SA, Kuraeva VM, Kazbekova AV. Evaluation of the impact of unhealthy nutrition on the intestinal microbiota, mitochondrial function and the formation of multiple organ metabolic syndrome, ways of correction. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):280-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12916>