

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37>
УДК 616.12-008.9:577.121:616-056.277]-053.2/6

Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением

Ю.Г. Самойлова, И.Н. Ворожцова, О.А. Олейник, Н. М. Дираева,
Н.С. Денисов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Актуальной проблемой современного здравоохранения является значительное распространение ожирения не только среди взрослых, но и среди детей. Необходимость диагностики и коррекции уже самых ранних признаков кардиометаболических нарушений, возникающих у детей при ожирении, обусловлена тем, что их мониторинг и модификация дает возможность влияния на развитие и прогноз сердечно-сосудистой патологии в будущем. В статье освещены современные научные данные о таких маркерах, как дислипидемия, уровень триметиламин N-оксида, состояние эпикардальной жировой ткани и начальные признаки ремоделирования миокарда.

Ключевые слова:	ожирение, кардиоваскулярные осложнения, триметиламин N-оксид, эпикардальная жировая ткань.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Олейник О.А., Дираева Н.М., Денисов Н.С. Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):32–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37 .

Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents

Julia G. Samoilova, Irina N. Vorozhtsova, Oxana A. Oleynik,
Nargiz M. Diraeva, Nikita S. Denisov

Siberian State Medical University,
2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The significant spread of obesity among adults and children represents a relevant problem for the modern health care system. Diagnosis and correction of the earliest signs of cardiometabolic disorders in children with obesity are necessary since their monitoring and modification allow to influence the development and prognosis of cardiovascular pathology in the future. This article highlights the current knowledge on the markers of cardiovascular risks such as dyslipidemia, the level of trimethylamine N-oxide, the state of epicardial adipose tissue, and the initial signs of myocardial remodeling.

Keywords:	obesity, cardiovascular complications, trimethylamine N-oxide, epicardial adipose tissue.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Samoilova J.G., Vorozhtsova I.N., Oleynik O.A., Diraeva N.M., Denisov N.S. Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):32–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37 .

 Дираева Наргиз Мугума кызы, e-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения еще в 1997 г. объявила эту патологию глобальной эпидемией, которая и в настоящее время остается одной из наиболее значимых проблем медицины. Практически во всех регионах мира количество детей, страдающих избыточной массой тела или ожирением, неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия независимо от пола и возраста [1].

Уже к 2016 г. более 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет имели избыточный вес или ожирение, а в 2019 г. – более 38 млн детей в возрасте до 5 лет [2].

Повсеместно отмечается рост распространенности ожирения и связанных с ним заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию, гипертоническую болезнь и неалкогольную жировую болезнь печени.

Важно отметить, что у пациентов с избыточной массой тела осложнения и сопутствующие заболевания могут возникнуть еще до формирования ожирения, которое влечет за собой неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [3].

Несмотря на то, что долгое время детей и подростков относили к группе низкого риска развития кардиоваскулярной патологии, рядом многочисленных исследований установлено, что именно в этом возрастном периоде происходит формирование основных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, реализация которых ухудшает отдаленный прогноз заболевания, снижая качество жизни и социальную адаптацию [4]. Считается, что ожирение, ассоциированное с низким весом при рождении, может значительно увеличить риск развития артериальной гипертензии (АГ). У маловесных детей, которые впоследствии стали тучными, отмечались самые высокие уровни систолического артериального давления (АД). В исследованиях G. Filler и соавт. было показано, что более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) у беременных женщин были ассоциированы с риском развития ожирения и повышения АД у их детей по мере их взросления, что свидетельствует о пренатальных рисках формирования данных состояний [5]. Кроме того, следует отметить, что сочетание малой массы тела при рождении и высокой скорости роста ребенка на первом году жизни является фактором риска развития у него ожирения и инсулинорезистентного диабета [6].

Поиск наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ведется в научном сообществе постоянно, однако в педиатрической практике до сих пор не установлены единые клиничко-метаболические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточным отложением жира. Этот факт диктует необходимость своевременного выявления факторов кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Увеличение числа лиц, страдающих избыточным весом или ожирением, имеет не только эндогенные причины, а также связано с особенностями образа жизни ребенка – нерациональным питанием и гиподинамией [7]. При этом питание детей часто не соответствует их энергозатратам. Дополнительными факторами риска развития ожирения являются: нерациональное питание матери во время беременности (недостаточное, несбалансиро-

ванное), раннее прекращение грудного вскармливания, недостаток овощей и фруктов в суточном рационе, избыточное потребление сахаров, мучных блюд. Все эти факторы риска развития ожирения давно известны, однако недостаточно изучен вклад каждого из них [8].

Как установлено, употребление в пищу продуктов, богатых холестерином и насыщенными жирами, таких как красное мясо, яичный желток, молоко и многие другие, связано с повышением риска сердечно-сосудистых патологий [9]. Проведенные исследования показали, что в состав этих продуктов входят такие компоненты, как фосфатидилхолин, холин, L-карнитин, которые в свою очередь способствуют ускоренному развитию атеросклероза. Холин можно найти во многих продуктах питания, в основном в продуктах животного происхождения, в виде свободного холина или в составе нескольких соединений (фосфатидилхолин, фосфохолин, сфингомиелин и т. д.). Одним из основных холинсодержащих соединений является фосфатидилхолин, известный также как лецитин, который может превращаться в холин с помощью фермента фосфолипазы D [10]. Как выяснилось, холин используется некоторыми кишечными бактериями для синтеза интермедиата триметиламина (ТМА). ТМА, в свою очередь, быстро абсорбируется и окисляется ферментами семейства FMO (флавиномоноксигеназа, FMO3 – главный фермент процесса) в печени до триметиламина N-оксида (ТМАО), вызывающего атеросклероз [11]. Фосфатидилхолин обнаруживается во многих пищевых продуктах. В большом количестве его выявляют в рыбе, брокколи, бобовых, яичном желтке [12]. Помимо холина другим основным предшественником ТМА является L-карнитин. Карнитиноксида редуктаза – основной фермент, ответственный за превращение L-карнитина в ТМА [13].

ТМАО представляет собой органическое соединение, относящееся к классу оксидов азота с формулой (CH₃)₃NO. Впервые связь ТМАО и риска сердечно-сосудистых катастроф была установлена с использованием метаболического скрининга в 2011 г. [14]. Уровень ТМАО в плазме определяется несколькими факторами, включая диету, микрофлору кишечника, прием лекарств и активность флавиномоноксигеназы в печени. Недавние клинические исследования на людях свидетельствуют о положительной корреляции между повышенными уровнями ТМАО в плазме и повышенным риском возникновения наиболее часто встречаемых сердечно-сосудистых осложнений (АГ, атеросклероз).

Механизм возникновения кардиоваскулярных заболеваний под воздействием ТМАО еще исследуется, но уже ясно, что ассоциации между циркулирующими ТМАО и риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, выявленным в нескольких клинических когортных группах, демонстрируют прямые связи с атеросклерозом и метаболизмом холестерина/стерола [15].

В развитии атеросклероза основная роль принадлежит провоцированным ТМАО нарушениям обратного захвата холестерина, что и является одним из объяснений тесной взаимосвязи между ТМАО, карнитином, холином и риском сердечно-сосудистых катастроф. В «обратном» транспорте холестерина, т. е. выведении избытка холестерина из тканей и крови в печень, главную роль играют липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Они синтезируются в виде ЛПВП-предшественников в печени и в небольшом количестве – в тонкой кишке. Таким образом, ЛПВП выполняют функцию удаления избытка холестерина

из крови и тканей с последующей доставкой его в печень, поэтому ЛПВП оказывают антиатерогенное действие на организм. ТМАО ингибирует ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7- α -гидроксилазу, снижая при этом образование желчных кислот из холестерина [16]. Помимо этого ТМАО сокращает поступление холестерина в просвет кишечника и способствует увеличению его концентрации в кровотоке, влияя на экспрессию С1-подобного белка Ньюмана – Пика, АТФ-связанных кассетных транспортеров класса G1, G5/G8, действуя при этом на собственнo энтероциты [17]. Кроме того, ТМАО усиливает экспрессию скавенджер-рецепторов макрофагов, CD36, SR-A, увеличивая образование «пенистых» клеток, которые составляют основу атеросклеротической бляшки, а также действуя на различные точки, активирует каскад провоспалительных реакций в гладкомышечных клетках и клетках эндотелия сосудов.

Для подтверждения взаимосвязи между ТМАО и увеличением сердечно-сосудистого риска учеными были исследованы уровни ТМАО, холина и бетаина у пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и атеросклероз ($n = 1862$). После устранения сопутствующих факторов отмечалась зависимость от дозы ассоциация указанных метаболитов и наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном из исследований W. Tang и соавт. с участием 4007 пациентов с ранее документированным атеросклерозом коронарных, периферических артерий, подвергшихся реваскуляризации, перенесших ИМ или инсульт, оценивали влияние уровня ТМАО на выживаемость. Вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ или инсульт) была статистически значимо выше у лиц с более высоким уровнем ТМАО ($p < 0,001$). Использование ТМАО для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий статистически значимо увеличивало точность прогноза ($p < 0,001$) [12].

В работе Е.А. Кашух оценивались изменения в концентрации ТМАО у пациентов с ИБС в сравнении с относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола. В исследование были включены пациенты старше 50 лет с доказанной по данным клинической картины и лабораторно-инструментальных методов исследования ИБС 2-го и 3-го функционального класса, а также группа сравнения, в которую вошли лица старше 50 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, с отсутствием острых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний или их обострения, отрицающих прием пробиотиков или антибиотиков в течение 1 мес. перед исследованием; с отсутствием сахарного диабета в стадии суб- и декомпенсации, хронической сердечной и почечной недостаточности, с отрицательным результатом дыхательного водородного теста на синдром избыточного бактериального роста.

Оценка метаболизма кишечной микрофлоры, а именно уровня ТМАО, и его изменения при лечении антибиотиком и пробиотиком у пациентов с ИБС являлась одной из ключевых задач исследования.

При сравнении концентраций ТМАО пациентов с ИБС и участников без ИБС выявлено 3-кратное повышение этого показателя у пациентов с ИБС. Так, средняя концентрация ТМАО ($M \pm \sigma$) у участников с ИБС составила $1036,39 \pm 748,22$ нг/мл, в то время как в группе сравнения – $376,53 \pm 147,95$ нг/мл ($p = 0,0001$) [18].

Тем не менее, несмотря на убедительные данные относительно роли липидов в развитии атеросклероза, очевидно, что этот фактор отнюдь не является единственно важным. Наряду с липидной теорией были также высказаны многие другие гипотезы, например, такие как аутоиммунная, воспалительная, вирусная, генетическая, теория дисфункции эндотелия.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что начальные признаки кардиомоделирования дебютируют уже в детском и подростковом возрасте при наличии у пациента избыточного отложения жира особенно в сочетании с АГ. Избыточная масса тела у детей и подростков является одним из наиболее важных факторов формирования повышенного АД более чем в половине случаев, определяя высокий риск возникновения АГ в будущем [19].

У детей и подростков с ожирением изменения, выявленные при оценке суточного мониторинга систолического и диастолического АД в сочетании с гиперсимпатикотонией, являются важными звеньями в формировании АГ [20]. По мере увеличения стажа болезни и возраста нарастает вероятность развития таких осложнений, как стабильная АГ, гипертрофия миокарда желудочка, эндотелиальная дисфункция и ангиопатия сетчатки [21].

Механизмы, обуславливающие взаимосвязь между АГ и ожирением, сложны и разнообразны. Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию АГ при ожирении, не только у взрослых, но и у детей. При АГ, ассоциированной с ИР, наблюдается увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), что сопровождается изменением геометрии сердца. Гипертрофия ЛЖ является наиболее важным и частым симптомом поражения органов-мишеней при АГ. В последние годы все большее внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании АГ [3]. Появление эндотелиальной дисфункции со временем приводит к процессу ремоделирования сосудистой стенки, которое сопровождается утолщением комплекса «интима – медиа», что в дальнейшем ведет к снижению упруго-эластических свойств магистральных и периферических артерий. Важную роль при этом играет гиперхолестеринемия. Структурная перестройка сосудистой стенки, которая возникает в ответ на гемодинамическую перегрузку, ИР, повышение АД, способствует атеросклеротическому поражению интимы артерий. Доказано, что первые сосудистые изменения, связанные с атеросклеротическим процессом, появляются уже в детском возрасте в виде обратимого латентного накопления общего холестерина и его продуктов в интима крупных артерий, и почти 20% детей и подростков (независимо от массы тела) имеют поражение коронарных артерий атеросклеротическими бляшками [22].

В известном проспективном исследовании (Bogalusa Heart Study), в котором неоднократно были обследованы 1142 человека на протяжении их жизни, начиная от возраста 2 лет и заканчивая 43 годами, была продемонстрирована связь между увеличением толщины «интима – медиа» (ТИМ) в детском возрасте и толщиной артериальной стенки у взрослых. Оказалось, что отмечаемые высокие показатели ТИМ у детей с избытком массы тела сохранялись далее и во взрослой жизни [23].

Важно отметить, что для детей и подростков характерно бессимптомное течение атеросклеротического

процесса. Это хроническое воспалительное заболевание имеет прогрессивный характер и может в течение десятилетий развиваться без клинических проявлений [24].

Одним из наиболее информативных способов диагностики атеросклеротического поражения сосудов является ультразвуковой доплерографический метод с измерением ТИМ на общей сонной артерии.

В последнее десятилетие интерес ученых направлен на изучение висцеральной жировой ткани. В 2003 г. был описан метод изучения висцерального жира, который заключался в определении линейной толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с помощью трансторакальной эхокардиографии. Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой депозит висцерального жира вокруг сердца, располагается между миокардом и висцеральным перикардом и, являясь активным эндокринным и паракринным органом, в условиях ожирения продуцирует различные воспалительные цитокины (или адипокины), которые, как известно, модулируют ключевые механизмы атерогенеза. Толщина и объем ЭЖТ имеют сильную корреляцию с ожирением, нарушением уровня глюкозы натощак, ИР, метаболическим синдромом и атеросклерозом [25].

Различные исследования показали, что ожирение вместе с другими факторами кардиометаболического риска связано с субклиническими маркерами атеросклероза у детей и подростков и ранней смертностью во взрослом возрасте.

Так, О. Ozdemir и соавт. продемонстрировали, что у детей с ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела увеличены не только показатели массы ММЛЖ, относительной толщины его стенок, диаметра левого предсердия при сохранной систолической и диастолической функции ЛЖ, но и размеры толщины ЭЖТ (ТЭЖТ). Кроме того, авторы обнаружили прямую корреляционную взаимосвязь между последним показателем и ИМТ. Результаты данного исследования позволяют говорить о том, что ЭЖТ является одним из кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с ожирением [26].

В другом исследовании, проведенном В. Акюл и соавт., изучалась связь ТЭЖТ с ранними показателями атеросклероза и функциональными изменениями сердца у подростков с ожирением и метаболическим синдромом (МС). В данное исследование были включены 138 подростков с ожирением и 63 подростка с нормальным весом (контрольная группа). Пациенты с ожирением были

разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия МС. Всем пациентам была выполнена эхокардиография с определением функции ЛЖ, индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), индекса эффективности миокарда (ИЭМ) и измерение ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии. Полученные результаты показали, что у пациентов с ожирением и МС, в отличие от пациентов без МС и детей контрольной группы, были значительно выше такие показатели, как средние значения ИММЛЖ, размеры ТИМ сонной артерии и ТЭЖТ. В группе детей с ожирением и МС ТЭЖТ положительно коррелировала с показателями ИМТ, окружностью талии, уровнем глюкозы натощак, инсулином, уровнями триглицеридов (ТГ), значениями ИММЛЖ и относительной толщиной стенок ЛЖ. Результаты исследования демонстрируют тесную связь между ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии и ранней сердечной дисфункцией у тучных подростков с МС [27]. Оценка ТЭЖТ и ТИМ сонной артерии в рутинных эхокардиографических исследованиях предлагается в качестве возможного и надежного метода для оценки ожирения с МС и связанных с ним сердечно-сосудистых рисков у детей и подростков. МС определяется как сочетание таких факторов, как абдоминальное ожирение, ИР, АГ, дислипидемии (высокие уровни ТГ и липопротеинов низкой плотности – ЛПНП и снижение уровня ЛПВП). У детей, как и у взрослых существует тесная взаимосвязь между степенью ожирения и характером метаболических нарушений. В исследовании R. Weiss и соавт. было показано, что у детей по мере увеличения степени ожирения ухудшались показатели метаболического профиля: возрастали уровень гликемии натощак, значения инсулина и ТГ, снижался уровень ЛПВП, повышалась частота нарушения толерантности к глюкозе [28].

S.J. Kim и соавт. показали, что ТЭЖТ, измеренная с помощью эхокардиографии, является практическим и точным маркером висцерального ожирения у подростков [29].

Таким образом, разработка простых, доступных методов диагностики и лечения ожирения и ассоциированных с ним клинко-метаболических и кардиоваскулярных осложнений является актуальной проблемой современной медицины, решение которой позволит на донозологической и, возможно, потенциально обратимой стадии проводить адекватные профилактические и лечебные мероприятия с целью улучшения прогноза основного заболевания, качества и продолжительности жизни пациента.

Литература

1. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):3–8. DOI: 10.14341/omet201613-8.
2. Obesity and overweight. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Александрова А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В., Конь И.Я., Ларионова З.Г., Леонтьева И.В. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика; 2015:136.
4. Лазебникова С.В. Метаболический синдром у детей и подростков: клиника, факторы риска и способы коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2002:23.
5. Filler G., Rayar M.S., da Silva O., Buffo I., Pepelassis D., Sharma A.P. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40(2):483–488. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1.
6. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011;90(6): 104–113.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА; 2004:456.
8. Статова А.В. Факторы риска развития и оптимизация лечения ожирения у детей Краснодарского края: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2018:169.
9. Micha R., Wallace S.K., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121(21):2271–2283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977.
10. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine n-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2016;44(1):1839–1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
11. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
12. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascu-

- lar risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(17):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1109400.
13. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. DOI: 10.3390/nu10101398.
14. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2014;124(10):4204–4211. DOI: 10.1172/JCI72331.
15. Быков А.Т., Малиаренко Т.Н., Дюжиков А.А. Роль кишечной микрофлоры в развитии и предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая патофизиология.* 2016;3(22):60–69.
16. Huang F., Zhang F., Xu D., Zhang Z., Xu F., Tao X. et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7- α -hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *J. Dairy Sci.* 2018;101(9):7757–7767. DOI: 10.3168/jds.2017-13713.
17. Трушина О.В., Быкова А.А., Малиновская Л.К., Думикян А.Ш., Чомахидзе П.Ш., Шалтаева Ю.Р. и др. Роль триметиламиноксида в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;11(6):33–37. DOI: 10.17116/kardio20181106133.
18. Кашух Е.А. Влияние регуляции метаболической активности кишечного микробиома с помощью антибиотиков и пробиотиков на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020:132.
19. Стародубова А., Кисляк О., Петрова Е., Саргаева Д. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. *Врач.* 2010;(1):13–17.
20. Посохова Н.В. Механизмы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(2):331.
21. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности первичного ожирения у детей. *Практическая медицина.* 2014;85(9):126–130.
22. Миняйлова Н.Н., Шишкова Ю.Н., Ровда Ю.И. Гипергомоцистеинемия у детей с избыточным жиротложением как фактор, сопряженный с инсулинорезистентностью и кардиальным риском. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(3):39–47. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47.
23. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91(5):1514S–1519S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
24. Кубекина М.В., Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Фосфолипиды пищи: влияние на липидный обмен и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания.* 2017;86(3):6–18.
25. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):254–263. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
26. Ozdemir O., Hizli S., Abaci A., Agladioglu K., Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr. Cardiol.* 2010;31(6):853–860. DOI: 10.1007/s00246-010-9720-y.
27. Akyol B., Boyraz M., Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013;5(3):156–163. DOI: 10.4274/Jcrpe.1064.
28. Weiss R., Kaufman F.R. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care.* 2008;31(2):S310–S316. DOI: 10.2337/dc08-s273.
29. Kim S.J., Kim H.S., Jung J.W., Kim N.S., Noh C.I., Hong Y.M. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ. J.* 2012;42(7):471–478. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.471.

References

1. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(1):3–8 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet201613-8.
2. Obesity and overweight. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Aleksandrova A.A., Peterkova V.A., Vasuykova O.V., Kon I.Ya., Larionova Z.G., Leonteva I.V. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moscow: Praktice; 2015:136 (In Russ.).
4. Lazebnikova S.V. Metabolic syndrome in children and adolescents: Clinical picture, risk factors and methods of correction: Abstract ... Cand. Med. Sci. Saratov; 2002:23 (In Russ.).
5. Filler G., Rayar M.S., da Silva O., Buffo I., Pepelassis D., Sharma A.P. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int. Urol. Nephrol.* 2008;40(2):483–488. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1.
6. Netrebenko O.K. Obesity in children: the origins of the problem and the search for solutions. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2011;90(6):104–113 (In Russ.).
7. Obesity: Pathogenesis, etiology, clinical aspects: A guide for doctors; edit. by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: MIA; 2004:456 (In Russ.).
8. Statova A.V. Risk factors for the development and optimization of obesity treatment in children of the Krasnodar Region: Abstract ... Cand. Med. Sci. Krasnodar; 2018:169 (In Russ.).
9. Micha R., Wallace S.K., Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2010;121(21):2271–2283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924977.
10. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine n-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2016;44(1):1839–1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
11. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
12. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(17):1575–1584. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1109400.
13. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. DOI: 10.3390/nu10101398.
14. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* 2014;124(10):4204–4211. DOI: 10.1172/JCI72331.
15. Bykov A.T., Malyarenko T.N., Dyuzhikov A.A. The role of gut microbiota in cardiovascular disease development and prevention. *Clinical Pathophysiology.* 2016;3(22):60–69 (In Russ.).
16. Huang F., Zhang F., Xu D., Zhang Z., Xu F., Tao X. et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7- α -hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *J. Dairy Sci.* 2018;101(9):7757–7767. DOI: 10.3168/jds.2017-13713.
17. Trushina O.V., Bykova A.A., Malinovskaya L.K., Dumikyan A.Sh., Chomakhidze P.Sh., Shaltaeva Yu.R. et al. The role of trimethylamine n-oxide in progression of cardiovascular diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(6):33–37 (In Russ.).
18. Kashukh E.A. The influence of the regulation of the metabolic activity of the intestinal microbiome using antibiotics and probiotics on the indicators of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease: Abstract ... Cand. Med. Sci. Moscow; 2020:132 (In Russ.).
19. Starodubova A., Kislyak O., Petrova E., Sargayeva D. Arterial hypertension and obesity in adolescents and young individuals. *Doctor.* 2010;(1):13–17 (In Russ.).
20. Posokhova N.V. Mechanisms of arterial hypertension formation in obese children. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013;3(2):331 (In Russ.).
21. Maskova G.S., Chernaya N.L., Shubina E.V., Aleksandrova S.V. The age features of primary obesity in children. *Practical Medicine.* 2014;85(9):126–130 (In Russ.).
22. Minyaylova N.N., Shishkova Y.N., Rovda Y.I. Hyperhomocysteinemia in children with excessive fat deposition as a factor associated with insulin resistance and cardiac risk. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017;96(3):39–47. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47 (In Russ.).
23. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91(5):1514S–1519S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
24. Kubekina M.V., Myasoedova V.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Dietary phospholipids: Lipid metabolism and risk factors for cardiovascular diseases. *Voprosy Pitaniia.* 2017;86(3):6–18 (In Russ.).
25. Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of

- cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254–263 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
26. Ozdemir O., Hizli S., Abaci A., Agladioglu K., Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatr. Cardiol.* 2010;31(6):853–860. DOI: 10.1007/s00246-010-9720-y.
27. Akyol B., Boyraz M., Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013;5(3):156–163. DOI: 10.4274/Jcrpe.1064.
28. Weiss R., Kaufman F.R. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008;31(2):S310–S316. DOI: 10.2337/dc08-s273.
29. Kim S.J., Kim H.S., Jung J.W., Kim N.S., Noh C.I., Hong Y.M. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ. J.* 2012;42(7):471–478. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.471.

Информация о вкладе авторов

Самойлова Ю.Г. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Ворожцова И.Н. – редактирование первоначального варианта статьи, проверка правил цитирования и оформления ссылок на источники.

Олейник О.А. – редактирование первоначального варианта статьи, оформление аннотации, экспертиза списка литературы, подготовка к направлению в печать.

Дираева Н.М. – сбор источников информации, систематизации материала, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Денисов Н.С. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Information on author contributions

Samoilova J.G. – development of the concept, scope, and content of the literature review; organization of access to literature sources; verification and revision of the working version of the literature review.

Vorozhtsova I.N. – revision of the original version of the manuscript; verification of appropriate referencing of literature sources; formatting citations and reference list.

Oleynik O.A. – revision of the original version of the manuscript; writing the abstract; expert evaluation of the reference list; preparation of the manuscript for publication.

Diraeva N.M. – collection of information sources; systematization of the material; provision of the main content; writing the working version of the article.

Denisov N.S. – formatting the manuscript according to the publisher's requirements; translation of the required sections into English language; and preparation of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, заведующий кафедрой детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Центра клинических исследований, Главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Олейник Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт Центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Дираева Наргиз Мугума кызы, аспирант, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3829-1176.

E-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Денисов Никита Сергеевич, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

 **Дираева Наргиз Мугума кызы**, e-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Information about the authors

Julia G. Samoilova Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Head of the Department of Children's Diseases, Head of Clinical Research Center, Siberian State Medical University; Leading Specialist for Prevention, Department of Healthcare of the Tomsk Region Administration. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Oxana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Nargiz M. Diravaeva, Postgraduate Student, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-3829-1176.

E-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Nikita S. Denisov, Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

 **Nargiz M. Diravaeva**, e-mail: ndiraeva94@mail.ru.

Received August 01, 2020

Поступила 01.08.2020