

## МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ПАРАМЕТРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНДИКАТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



© Т.И. Петелина\*, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.В. Горбачевский, А.А. Капустина, Л.И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

**Обоснование.** Стабильный ежегодный прирост публикаций в области изучения микробиоты кишечника (МК) и резистентности к инсулину свидетельствует о растущем признании важности этой проблемы исследований.

**Цель.** Исследовать особенности и взаимосвязь метаболитов МК и параметров инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и определить их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ.

**Материалы и методы.** В сравнительное исследование вошли пациенты с АГ I–II стадии, в возрасте от 25 до 65 лет, получающие базовую антигипертензивную терапию. Всем пациентам проводилось исследование биообразцов крови и кала. Исследовали параметры МК: уровень триметиламина (ТМА), триметиламина-N-оксида (ТМАО), эндотоксина, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — уксусная — C2, пропионовая — C3, масляная — C4; биохимические параметры — липидный профиль, глюкозу натощак, концентрацию вч-С-реактивного белка (вч-СРБ), уровень интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , 6, 8, С-пептид, индекс триглицериды — глюкоза (ТyG). Проводились суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLaB (Россия), и сфигмография на аппарате Vasera VS-1000 Series (Япония), оценивали показатель СРПВ — скорость распространения пульсовой волны. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 21.

**Результаты.** Включен 161 пациент, сформированы 3 группы: 1-я группа (контрольная) — лица без АГ (n=45), 2-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью (n=53); 3-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью и абдоминальным ожирением (АО) (n=63), сопоставимых по возрасту, полу, проводимой терапии. Пациенты в 3-й группе значительно отличались от пациентов 1-й и 2-й групп по параметрам ИМТ, ОТ, ОБ и от 1-й группы значениями офисного САД, ДАД (p<0,001) и СРПВ (p=0,015). Уровень ТМАО, эндотоксина был значительно выше в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й группой. Суммарное содержание монокарбоновых кислот было выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой (p<0,002, p<0,004). В группах с АГ зарегистрировано значимое превышение уровня ОХС, ХСЛПНП, а в 3-й зарегистрирован максимальный уровень ТГ (p=0,001), ТyG, ИЛ-1 $\beta$  и вч-СРБ (p=0,001). Методом логистической регрессии выделена зависимость СРПВ от КЦЖК2, ТyG и САД от ТyG в 3-й группе пациентов.

**Заключение.** Сопряженность связи метаболитов МК и индекса ТyG с параметрами СРПВ и АД может подтверждать роль биомаркеров в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ. Внедрение в клиническую практику этих диагностических методов будет способствовать осуществлению ранних профилактических и терапевтических стратегий вмешательства в течение АГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболиты микробиоты кишечника; индекс триглицериды — глюкоза; артериальная гипертензия; абдоминальное ожирение.

## GUT MICROBIOTA METABOLITES AND INSULIN RESISTANCE PARAMETERS AS POTENTIAL INDICATORS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ARTERIAL HYPERTENSION

© Tatiana I. Petelina\*, Ksenia S. Avdeeva, Liana L. Valeeva, Alexander V. Gorbachevsky, Anastasia A. Kapustina, Lyudmila I. Gapon

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** The steady annual increase in publications in the field of gut microbiota (GM) and insulin resistance indicates a growing recognition of the importance of this research topic.

**AIM:** To study the characteristics and relationships of GM metabolites and insulin resistance (IR) parameters in patients with arterial hypertension (AH) and to determine their role as indicators of AH progression.

**MATERIALS AND METHODS:** The comparative study included patients with stage II AGI, aged 25 to 65 years, receiving basic antihypertensive therapy. Patients in the study groups underwent laboratory testing of a biospecimen of blood and feces at the time of hospitalization. Analysis of gut microbiota parameters: the level of TMA, TMAO, short-chain fatty acids (SCFA), endotoxin; biochemical parameters by the lipid profile, fasting glucose, c-peptide, the concentration of C-reactive protein, homocysteine were determined; 24-hour blood pressure (BP) monitoring was performed by BPLaB device, Russia; study of the elastic properties of the vascular wall by sphygmography using the Vasera VS-1000 Series, PWV — pulse wave velocity (PWV). Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 21 application package.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025

Received: 13.01.2025. Accepted: 17.10.2025.

Ожирение и метаболизм. – 2025. – Т. 22. – № 3. – С. 145–155

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13212>

Obesity and metabolism. 2025;22(3):145–155



**RESULTS:** The study included 161 patients who met the inclusion criteria, from which 3 main groups were formed: group 1 — persons without AH (n=45); group 2 — patients with stage I-III AH (n=53); group 3 — patients with stage I-III AH and abdominal obesity (AO) (n=63), matched by age, gender and therapy. Patients in group 3 differed significantly from patients in groups 1 and 2 in terms of BMI, WC, OB, and from group 1 in the values of office SBP, DBP ( $p<0.001$ ) and pulse wave velocity (PWV) ( $p=0.015$ ). The levels of TMAO and endotoxin were also significantly higher in the 3rd group of patients compared to the 1st group. The total content of monocarboxylic acids: C2 — acetic acid, C3 — propionic acid, C4 — butyric acid is significantly higher in the 2nd and 3rd groups compared to the 1st group ( $p<0.002$ ,  $p<0.004$ , respectively to the groups). In the groups with AH, the target level of TC and LDL-C indicators was significantly exceeded, and in the group of AH with AO — the maximum level of TG  $p=0.001$ , TyG index, interleukin  $1\beta$  and hs-CRP ( $p=0.001$ ). The dependence of PWV on SCLC2 and TyG C2 and SBP on TyG in the 3rd groups of patients was determined using the logistic regression method.

**CONCLUSION:** The close relationship between the TyG index and UA metabolites with PWV and SPB parameters may confirm the complex role of these factors in the development and progression of AH, especially in the presence of AO. The introduction of these diagnostic methods into clinical practice will facilitate the implementation of early preventive and therapeutic intervention strategies.

**KEYWORDS:** gut microbiota metabolites; TyG index; arterial hypertension; abdominal obesity.

## ОБОСНОВАНИЕ

В 2019 г. Sun S. et al. опубликовали первое популяционное когортное исследование взаимосвязи между микробиотой кишечника и гипертонией, которое показало, что разнообразие микробиоты кишечника отрицательно коррелирует с гипертонией. Были выявлены значительные различия в структуре и составе микробиоты кишечника у пациентов с гипертонией при разном уровне риска сердечно-сосудистых заболеваний, а некоторые кишечные микробы были тесно связаны с тяжестью гипертонии. Полученные данные подтвердили, что микробиота кишечника является ключевым фактором, влияющим на развитие и прогрессирование гипертонии [1].

Ge Y. et al. показали, что у пациентов с гипертонией наблюдается явная связь нарушения микробиоты кишечника и дисфункции кишечного барьера. Повреждение кишечного барьера не только вызывает дисбиоз микробиоты кишечника, но и приводит к повышению проницаемости кишечника, бактериальной транслокации эндотоксина, системному воспалению, которые, в свою очередь, усиливают дисфункцию эндотелиальных клеток и в итоге инициируют или усугубляют артериальную гипертензию [2]. Kim S. et al. подтвердили, что у пациентов с гипертонией значительно повышался уровень белков, связывающих жирные кислоты в кишечнике, липополисахарида (ЛПС) и провоспалительных Т-хелперов 17 (Th17), что указывает на наличие системного воспаления на фоне повышенной проницаемости кишечника у пациентов с гипертонией [3].

O'Donnell JA. et al. обратили внимание на то, что микробиом кишечника может регулировать артериальное давление несколькими способами, в первом случае за счет метаболитов, которые могут быть как полезными (например, короткоцепочечные жирные кислоты и индолуксусная кислота), так и вредными (например, N-оксид триметиламина), и путем активирования сигнальных путей через рецепторы, связанные с G-белком или путем прямой активации иммунных клеток. Более того, нарушение эпителиального барьера кишечника может активировать механизмы, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вегетативная нервная система и иммунная система [4].

Существует также ряд работ, свидетельствующих о том, что микробиота кишечника является фактором

развития инсулинорезистентности, поскольку регулирует выработку метаболитов, влияющих на метаболизм глюкозы и липидов. Кроме этого, микробиота кишечника регулирует выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), влияет на выработку кишечных гормонов и контролирует выработку цитокинов, которые играют ключевую роль в регулировании воспаления и резистентности к инсулину, особенно у пациентов с ожирением [5, 6].

Стабильный интерес в представляемой нами теме исследования определяет ее актуальность и свидетельствует о растущем признании важности этой области исследований [5].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать особенности и взаимосвязь метаболитов МК с параметрами инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с АГ и определить их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место проведения исследования

Настоящее исследование проводилось на базе отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра — филиала Томского НИМЦ СО РАН.

### Время исследования

Набор пациентов осуществлялся с 10.09.2021 по 20.05.2022 гг.

### Исследуемые популяции

Исследование проводилось в группе больных АГ и контрольной группе лиц без АГ, сопоставимых по полу, возрасту, жителей г. Тюмень и Тюменского района.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет, с наличием АГ 1–3 степени, I–II стадии согласно Клиническим рекомендациям по АГ для взрослых 2020 г. — и без; наличие АО определялось согласно критериям диагностики МС, предложенных ВНОК в 2009 г.; наличие подписанного пациентом добровольного информированного согласия.

**Критерии исключения:** хронические гепатиты и цирроз печени различной этиологии; эндокринные заболевания — установленный СД 1 и 2 типа, заболевания ЩЖ и других желез внутренней секреции; хроническая почечная недостаточность различной этиологии; опухоли различной локализации; беременность и лактация; воспалительные заболевания кишечника; резистентная гипертония, ИБС и перенесенное ОНМК в анамнезе; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; острые заболевания с кишечной симптоматикой, перенесенные менее 3 месяцев назад; лечение антимикробными препаратами в период за 3 месяца до исследования.

Критерии включения и исключения определялись на основе опроса жалоб и анамнеза пациентов, исследования объективного статуса пациентов, изучения выписок и данных 1С информационной системы.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка для участия в исследовании формировалась методом случайных чисел из пациентов ТКНЦ, сопоставимых по полу и возрасту.

#### Дизайн фрагмента проводимого исследования

Одноцентровое, одномоментное, сравнительное исследование.

#### Методы

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование в утренние часы. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м)}^2$ . Окружность талии измеряли в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудиной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии с помощью сантиметровой ленты. При окружности талии  $>94$  см у мужчин и  $>80$  см у женщин и коэффициенте ОТ/ОБ у мужчин  $>1,0$ , у женщин  $>0,85$  диагностировали абдоминальное ожирение (АО) по критериям ВНОК.

В лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований ТКНЦ пациентам во всех исследуемых группах проводилось лабораторное исследование биообразцов крови и кала. Оценивали параметры метаболизма МК: уровень ТМА, ТМАО определялся в сыворотке крови на базе биоаналитической лаборатории «Экзактэ лабс» на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8050 (Япония) с электрораспылительной ионизацией; короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в копрофильtrate исследовали методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии/газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГХМС/ГХ-ПИД); уровень эндотоксина оценивали хромогенным набором LAL-тест; из биохимических параметров определяли липидный профиль (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ), глюкозу натощак — на аппарате «Cobas integra plus 400» (Италия); концентрацию С-реактивного белка (вч-СРБ, Вектор — Бест, Россия) — иммуноферментным анализом на микропланшетном фотометре Stat Fax4200 (США); уровень ИЛ-1 $\beta$ , 6, 8, го-

моцистеина — методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич» метод) на анализаторе «IMMULITE 2000» (реактивы Siemens Diagnostics, США), гормональный статус — С-пептид (Diagnostics Biochem Canada Inc). Индекс TyG рассчитывали:  $\text{TyG} = \ln(\text{триглицериды натощак [ммоль/л]} \times 88,57 \times \text{глюкоза натощак [ммоль/л]} \times 18) / 2$ .

В исследуемых группах проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLaB, производитель ООО «Петр Телегин», по стандартному протоколу; исследование эластических свойств сосудистой стенки методом сфигмографии — на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателя скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, PWV).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Statistica 12.0. Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса. При нормальном распределении количественных данных показатели оценивали как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в случае распределения, отличного от нормального, — как медианное значение ( $Me$ ) и интерквартильный размах в 25 и 75 перцентилей [25; 75]. Значимость различий непрерывных переменных между группами оценивали в зависимости от распределения данных критерием Стьюдента для независимых выборок или критерием Манна-Уитни. Изменения в динамике количественных переменных оценивали критерием Стьюдента для парных выборок, дисперсионным анализом или критерием Вилкоксона, критерием Фридмана. Применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения. Для сравнения качественных переменных между группами использовали критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, для сравнения изменений в динамике — критерий Мак Немара. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли при нормальном распределении с использованием анализа Пирсона, при отсутствии нормального распределения — с помощью анализа Спирмена. Также использовали логистическую и линейную регрессии, данные ROC-анализа. Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Комитетом по биоэтической этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (номер протокола № 171 от 11.05.2021 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и об использовании результатов обследования в научных целях.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошел 161 пациент, из которых были сформированы 3 основные группы: 1-я группа — лица без АГ ( $n=45$ ), 2-я группа — пациенты с эссенциальной

АГ 1-3 степенью (n=53); 3-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью и абдоминальным ожирением (n=63), сопоставимые по возрасту, полу, проводимой терапии. Медикаментозная терапия во 2-й и 3-й группах включала: ИАПФ — 32,10–28,60%; БРА — 62,30–65,10%; бета-блокаторы — 26,40–25,40%; антагонисты кальция — 9,40–12,70%; тиазидоподобные диуретики — 13,20–22,20%; статины — 43,40–50,80% соответственно.

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных видно: пациенты в 1-й группе значительно отличались от пациентов 2-й и 3-й групп по параметрам ИМТ, ОТ, ОБ, офисного САД, ДАД ( $p < 0,001$ ). Пациенты во 2-й группе отличались от 3-й группы по параметрам массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, которые были значимо выше в 3-й группе.

**Таблица 1.** Клинико-антропометрическая характеристика лиц контрольной группы и пациентов с АГ и АГ с абдоминальным ожирением

**Table 1.** Clinical and anthropometric characteristics of individuals in the control group and patients with AH and AH with abdominal obesity

Параметры		КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	р между группами
Пол	Женский	32 (74,4%)	34 (61,8%)	37 (58,7%)	0,235
	Мужской	11 (25,6%)	21 (38,2%)	26 (41,3%)	
Возраст, лет		44,62±10,78	46,40±10,43	46,11±10,10	0,773
Масса тела, кг		66,84±11,55	74,56±12,33	103,08±17,80	$p_{1-2}=0,077$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		23,56±3,21	25,94±3,14	36,05±5,36	$p_{1-2}=0,114$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОТ, см		80,66±11,10	86,08±11,33	110,51±14,91	$p_{1-2}=0,277$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОБ, см		98,33±9,65	100,16±10,68	113,68±14,69	$p_{1-2}=0,436$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОТ/ОБ		0,80±0,08	0,87±0,12	0,98±0,15	$p_{1-2}=0,017$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
САД, мм рт.ст.		113,50±12,33	138,40±15,90	140,95±18,64	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,635$
ДАД, мм рт.ст.		74,07±8,88	88,06±9,53	90,03±12,29	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,686$
ЧСС, ударов в минуту		74,57±9,80	73,02±8,99	74,45±7,94	0,714
Стаж АГ, годы			5,38±4,53	6,30±5,73	0,300
Степень АГ	1	0 (0,00%)	28 (52,83%)	19 (30,16%)	0,082
	2	0 (0,00%)	15 (28,30%)	26 (41,27%)	
	3	0 (0,00%)	10 (18,87%)	18 (28,57%)	
Курение		4 (9,3%)	11 (20,0%)	17 (27,0%)	$p_{1-2}=0,144$ $p_{1-3}=0,081$ $p_{2-3}=0,606$
Алкоголь		0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (3,2%)	0,207
Аллергический анамнез отягощен		2 (4,8%)	6 (10,9%)	10 (15,9)	0,210

**Примечания:** ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объем талии; ОБ — объем бедер; ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГ — артериальная гипертония; р — достоверность различий между группами; % — процент случаев.

**Notes:** BMI — body mass index; WC — waist circumference; HC — hip circumference; WC/HC — waist-to-hip ratio; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; AH — arterial hypertension; p — reliability of differences between groups; % — percentage of cases.



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика метаболитов микробиоты кишечника в контрольной группе и в группах пациентов с АГ и АГ с АО**Table 2.** Comparative characteristics of intestinal microbiota metabolites in the control group and in groups of patients with AH and AH with AO

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	р между группами
ТМА, мкмоль/л	0,23±0,08	0,47±0,32	0,35±0,21	p <sub>1-2</sub> = <b>0,003</b> p <sub>1-3</sub> =0,124 p <sub>2-3</sub> =0,175
ТМАО, мкмоль/л	5,77 [1,40; 13,13]	5,75 [3,67; 8,11]	8,76 [6,43; 18,57]	p <sub>1-2</sub> =0,943 p <sub>1-3</sub> =0,061 p <sub>2-3</sub> = <b>0,012</b>
ТМА/ТМАО	0,04 [0,02; 0,16]	0,08 [0,03; 0,11]	0,03 [0,02; 0,04]	p <sub>1-2</sub> =0,356 p <sub>1-3</sub> =0,241 p <sub>2-3</sub> = <b>0,001</b>
Эндотоксин	0,56±0,23	0,80±0,57	0,83±0,32	p <sub>1-2</sub> =0,212 p <sub>1-3</sub> = <b>0,019</b> p <sub>2-3</sub> =0,762
КЦЖК С2 (уксусная), мг/г	0,51 [0,45; 1,04]	2,16 [1,48; 3,08]	1,89 [0,99; 2,68]	p <sub>1-2</sub> = <b>0,001</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,016</b> p <sub>2-3</sub> =0,750
КЦЖК С3 (пропионовая), мг/г	0,12 [0,04; 0,14]	0,09 [0,03; 0,27]	0,27 [0,13; 0,64]	p <sub>1-2</sub> =0,456 p <sub>1-3</sub> = <b>0,008</b> p <sub>2-3</sub> = <b>0,015</b>
КЦЖК С4 (масляная), мг/г	0,09 [0,02; 0,12]	0,07 [0,02; 0,29]	0,16 [0,08; 0,40]	p <sub>1-2</sub> =0,774 p <sub>1-3</sub> =0,091 p <sub>2-3</sub> =0,058
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6	1,36±1,00	3,43±2,29	3,02±1,83	p <sub>1-2</sub> = <b>0,002</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,004</b> p <sub>2-3</sub> =0,645

**Примечания:** р — статистическая значимость различий между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и 1-й группами. ТМА — триметиламин; ТМАО — триметиламин-N-оксид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты С5и С6 — изо формы КЦЖК.

**Notes:** р — statistical significance of differences between groups 1 and 2, 2 and 3, 3 and 1; TMA — trimethylamine; TMAO — thimethylamine-N-oxide; SCFA — short-chain fatty acids С5 and С6 — isoforms of SCFA; AH — arterial hypertension.

Результаты исследования метаболитов микробиоты кишечника в группах пациентов с АГ и АГ с АО по сравнению с контрольной группой лиц представлены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что уровень ТМА значимо выше в группе пациентов АГ по сравнению с параметрами в группе контроля (р=0,002). Уровень ТМАО в 3-й группе имеет тенденцию к превышению параметра в КГ (р=0,061) и значимо выше параметра в группе пациентов с АГ (р=0,012).

Образующийся в печени из ТМА ТМАО является эндотелиальным токсическим фактором, который подавляет обмен холестерина, способствует агрегации тромбоцитов, тромбозу и развитию атеросклероза. ТМАО имеет ключевое значение в развитии воспалительных процессов, активируя различные инфламмосомы и способствуя увеличению уровня воспалительных маркеров, таких как цитокины ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 [7, 8].

Зарегистрированный повышенный уровень ТМАО в группе АГ с АО может быть ассоциирован в этой группе с более выраженной воспалительной реакцией и эндотелиальной дисфункцией, вероятнее всего, за счет наличия

у пациентов в этой группе абдоминального ожирения. В целом, повышенное содержание ТМАО существенно повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий [9].

Следующий исследуемый маркер — эндотоксин, в нашем исследовании максимальный уровень эндотоксина зарегистрирован в группе пациентов с АГ и АО, при этом параметр значимо превышает показатель в КГ (р=0,019). Превышение уровня в группах больных АГ подтверждает данные о том, что нарушение кишечного барьера способствует усилению проникновения липополисахаридов (ЛПС) в кровотока, приводя к развитию «метаболической эндотоксемии» и к созданию условий для развития кардиометаболических заболеваний [9, 10].

По результатам исследования КЦЖК выявлено, что суммарное содержание монокарбоновых кислот: С2 — уксусной, С3 — пропионовой, С4 — масляной значимо выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с контрольной группой пациентов (р<0,002, р<0,004, соответственно группам). Анализ относительной концентрации представленных КЦЖК не выявил значимых изменений между группами, поэтому результаты их содержания в работе не приводятся.

Параллельно мы оценили спектр биохимических, воспалительных параметров и гормональный профиль пациентов в исследуемых группах. В таблице 3 представлены результаты основных параметров, имеющих различия между группами пациентов.

Как видно из представленных данных в таблице 3, обращают на себя внимание параметры липидограммы. В группах пациентов с АГ отмечается значимое превышение целевого уровня показателей ОХС, ХСЛПНП, а в группе АГ с АО — еще дополнительное превышение целевого уровня ТГ ( $p=0,001$ ) по сравнению с КГ. Нами зарегистрировано повышение значения индекса «триглицериды/глюкоза» (TyG) в группе пациентов с АГ и АГ

с АО по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ). В настоящее время индекс TyG стал шире использоваться в роли доступного и надежного маркера инсулинорезистентности, поэтому важно, что в группе с АГ с АО был также зарегистрирован повышенный по сравнению с КГ и группой с АГ уровень с-пептида ( $p<0,001$ ) как одного из маркеров ИР.

Кроме этого, зарегистрированы значимо более высокие показатели интерлейкина  $1\beta$  в группе АГ и АГ с АО ( $p=0,001$ , для обеих групп); у пациентов с АГ и АО выявлено значимо превышающее значение показателя вч-СРБ, чем в КГ ( $p=0,002$ ) и группе с АГ ( $p=0,001$ ). Повышение уровня воспалительных маркеров в группах с АГ

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика биохимических и гормональных параметров в контрольной группе и у пациентов с АГ и АГ с АО

**Table 3.** Comparative characteristics of biochemical and hormonal parameters in the control group and in patients with AH and AH with AO

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	р между группами
Мочевая кислота, мкмоль/л	262,53±79,62	322,09±88,60	364,50±93,27	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,100$
ОХС, ммоль/л	5,10±0,96	5,85±1,09	5,39±1,32	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,922$ $p_{2-3}=0,027$
ХСЛПНП, ммоль/л	2,87±0,85	3,62±0,98	3,30±1,00	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,106$ $p_{2-3}=0,180$
ХСЛПВП, ммоль/л	1,74±0,41	1,55±0,40	1,31±0,37	$p_{1-2}=0,126$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
ТГ, ммоль/л	1,01±0,41	1,56±0,87	1,98±1,38	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,169$
вч-СРБ, мг/л	1,91 [1,01; 2,82]	1,69 [0,73; 3,02]	3,27 [1,68; 6,07]	$p_{1-2}=0,998$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,005$
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,46	5,48±0,60	5,59±0,59	$p_{1-2}=0,170$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,804$
Гликозилированный гемоглобин, %	5,32±0,37	5,48±0,39	5,63±0,43	$p_{1-2}=0,132$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,264$
Триглицериды/глюкоза, мг/дл	4,49±0,21	4,69±0,25	4,80±0,29	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,100$
Интерлейкин $1\beta$ , пг/мл	4,42±2,88	6,51±3,04	8,08±3,98	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,252$
С-пептид, пг/мл	0,84±0,17	1,84±1,06	2,70±1,40	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,299$

**Примечания:** вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; р — достоверность различий между группами.

**Notes:** hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein; p — significance of differences between groups; AH — arterial hypertension.

**Таблица 4.** Данные корреляционного анализа индекса TyG с параметрами микробиоты кишечника, с биохимическими параметрами, профилем артериального давления и скоростью распространения пульсовой волны**Table 4.** Data from the correlation analysis of the TyG index with intestinal microbiota parameters, biochemical parameters, blood pressure profile, and pulse wave velocity

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)
ТМАО			r=0,322, p=0,021
Эндотоксин		r=0,464, p=0,001	r=0,421, p=0,030
КЦЖК С3		r=0,464, p=0,001	r=0,243, p=0,045
КЦЖК С2			r=0,312, p=0,028
ИЛ-6		r=-0,356, p=0,010	
вч-СРБ	r=0,403, p=0,007	r=0,464, p=0,001	
С-пептид	r=0,605, p=0,028	r=0,408, p=0,048	r=0,417, p=0,014
ОХС		r=0,422, p=0,002	r=0,412, p=0,001
ХСЛПНП		r=0,473, p=0,002	r=0,562, p=0,023
ХСЛПВП		r=-0,502, p=0,000	r=-0,458, p=0,000
Триглицериды			r=0,315, p=0,048
ср. дневное САД	r=0,315, p=0,048	r=0,321, p=0,026	r=0,441, p=0,001
сут. вар. САД	r=0,379, p=0,021		r=0,273, p=0,046
сут. вар. ДАД			r=0,413, p=0,002
ноч. ЧСС			r=0,332, p=0,017
СПВР			r=0,363, p=0,007
ОТ		r=0,474, p=0,000	r=0,256, p=0,043
ИМТ		r=0,352, p=0,011	

**Примечание:** ТМАО — триметиламиноксид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, сут. вар. САД/ДАД — суточная вариабельность АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

**Note:** TMAO — trimethylamine-N-oxide; SCFA — short-chain fatty acids; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; diurnal variability of blood pressure; SBP/DBP — diurnal BP variability; HR — heart rate; PWV — pulse wave velocity.

является фактором, отражающим наличие неспецифического низкоинтенсивного воспалительного процесса, способного обуславливать как инициацию, так и прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ИР с развитием атеросклеротических процессов в артериальной стенке.

Сравнительная характеристика параметров СМАД в группах пациентов показала закономерное превышение параметров систолического АД (САД) — 112,26±9,46, 122,60±12,76, 130±14,56 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) 74,42±8,45, 78,77±10,08, 80,88±9,97 мм рт.ст. во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой (p=0,001) для всех показателей. Такая же тенденция зарегистрирована по параметру вариабельности САД и ДАД.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) во всех группах пациентов достоверно превышала нормативные значения (10 м/сек) (11,58±1,70, 12,46±1,71, 12,59±2,6 м/с), но значимо выше была в 3-й группе по сравнению с 1-й группой (p=0,015).

Методом корреляционного анализа выявлены ассоциации метаболитов МК с биохимическими параметрами крови, АД и СРПВ. Так, в группе с АГ: ТМА взаимосвязана

с вч-СРБ (r=0,434; p=0,039), С-пептидом (r=0,592; p=0,001), САД24 (r=0,807, p=0,052), ЧСС24 (r=0,391, p=0,048).

В группе с АГ и АО: ТМА с ИЛ-1β (r=0,458, p=0,042), гомоцистеином (r=0,580, p=0,005); ТМАО с ИЛ-1β (r=0,506, p=0,023); эндотоксин с вч-СРБ (r=0,514, p=0,042); КЦЖК С2 с СРПВ (r=0,425, p=0,049), ТГ (r=0,330; p=0,014) и мочевой кислотой (r=0,422; p=0,001); ТМАО с САД в дневное время (дн.) (r=0,649, p=0,001).

Зарегистрированная взаимосвязь TyG с изучаемыми лабораторно-инструментальными параметрами представлена в таблице 4.

В целом, представленные взаимосвязи метаболитов МК и TyG с изучаемыми лабораторно-инструментальными параметрами могут свидетельствовать об их потенциальной значимости в качестве индикаторов развития жесткости сосудистой стенки, подтверждая важность использования новых диагностических подходов для уточнения звеньев патофизиологического процесса ремоделирования сосудистой стенки, инициации и прогрессирования АГ.

Проведение логистического регрессионного анализа позволило подтвердить наличие зависимости

**Таблица 5.** Результаты логистического регрессионного анализа ассоциации метаболитов МК, индекса TyG, артериального давления и жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ и АО

**Table 5.** Results of logistic regression analysis of the association of MK metabolites, TyG index, blood pressure and vascular wall stiffness in patients with AH and AO

	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Значимость
	В	Стандартная ошибка	Бета	
СРПВ				
Константа	7,168	2,237		0,005
КЦЖК C2	-0,003	0,001	-0,540	0,003
TyG	0,052	0,015	0,555	0,002
САД среднее (дневное)				
Константа	21,720	30,620		0,481
TyG	20,743	6,478	0,376	0,002

**Примечание:** зависимая переменная среднее значение СРПВ и среднее значение САД (дн.); КЦЖК C2 — уксусная кислота; TyG — индекс триглицериды-глюкоза.

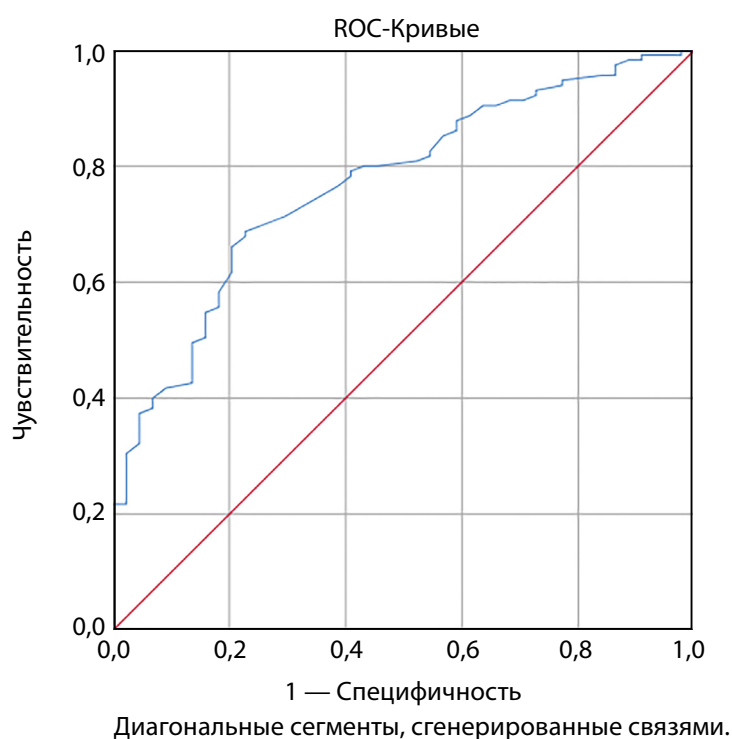
**Note:** dependent variable is mean PWV and mean SBP (days); SCFA C2 — acetic acid; TyG — triglyceride-glucose index; AH — arterial hypertension.

показателя СРПВ от уровня КЦЖК C2, индекса TyG и САД от TyG в группе пациентов с АГ и АО, таблица 5.

Ассоциированная связь состояния ИР со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и развитием АГ находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических работ. Так в исследовании Yan Y et al. индекс TyG зарекомендовал себя как надежный маркер ИР, связанный с жесткостью артерий, которая считается одним из самых ранних признаков повреждения сосудов и достоверно предсказывает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [10].

Также в исследовании Lee SB et al. было продемонстрировано, что индекс TyG связан с повышенной жесткостью артерий у взрослых корейцев [11].

Кроме всего, проведение нами ROC-анализа показало высокую диагностическую значимость параметра TyG в качестве маркера инсулинорезистентности у пациентов с АГ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,770 (95% ДИ 0,693–0,847),  $p < 0,001$ , точка отсечения TyG для использования в диагностике инсулинорезистентности равна 4,61 с чувствительностью 68,7% и специфичностью 77,3% (рис. 1).



**Рисунок 1.** ROC-анализ диагностической значимости индекса TyG.

**Figure 1.** ROC-analysis of the diagnostic significance of the TyG index.



## ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска развития ССЗ. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов. АГ и ее осложнения играют ключевую роль среди причин высокой смертности в индустриально развитых странах по данным Бойцова С.А., 2018.

Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли нарушений МК как нового фактора риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [12], который способен выступать в качестве самостоятельного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания, способствуя выработке активных вторичных метаболитов, вызывающих побочные эффекты [3, 4]. Кроме того, в настоящее время накапливаются научные данные по влиянию метаболитов МК на развитие и прогрессирование АГ за счет влияния на процессы инсулинорезистентности [5].

По данным ряда исследований, микробиота кишечника влияет на резистентность к инсулину несколькими способами. Во-первых, она регулирует выработку КЦЖК, которые образуются в результате ферментации пищевых волокон и играют ключевую роль в регулировании метаболизма глюкозы и липидов. Во-вторых, микробиота кишечника влияет на выработку кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), который играет ключевую роль в регулировании гомеостаза глюкозы и секреции инсулина. Наконец, микробиота кишечника регулирует выработку цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), который играет ключевую роль в регулировании воспаления и резистентности к инсулину, особенно у пациентов с абдоминальным ожирением [5, 12, 13].

Увеличению жировой ткани способствуют как гиперплазия, так и гипертрофия адипоцитов. Хемотаксические сигналы от адипоцитов, находящихся в состоянии стресса, привлекают макрофаги из костного мозга [14, 15, 16], которые накапливаются вокруг адипоцитов и выделяют цитокины [17, 18]. Это метаболически активированное воспаление — дополнительный механизм, способствующий развитию резистентности к инсулину. Хотя в настоящее время хорошо известно, что ожирение у человека — это хроническое воспалительное состояние, которое нарушает метаболический гомеостаз [19, 20], механизмы, с помощью которых воспаление может вызывать резистентность к инсулину в различных тканях, и важность этих процессов для развития резистентности к инсулину, остаются предметом активных исследований [21, 22]. К цитокинам, наиболее часто связанным с резистентностью к инсулину, относятся TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , хотя другие цитокины, в том числе лейкотриен B<sub>4</sub> и галектин-3, также были предметом недавних исследований [23, 24]. По данным ряда авторов, висцеральный жир может быть не просто инертным хранилищем, а ключевым фактором чувствительности и резистентности организма к инсулину [25].

Полученные данные в исследовании дают возможность объяснить максимальную выраженность процессов ИР у пациентов в группе АГ с АО в нашей работе, в частности максимальный уровень эндотоксина, ТМАО, ИЛ-1 $\beta$ , С-пептида и индекса TyG были зарегистри-

рованы именно в этой группе пациентов. Однако надо помнить о том, что механизмы, демонстрирующие взаимосвязь микробиоты кишечника, инсулинорезистентности, жесткости сосудистой стенки и артериальной гипертензии, более сложная проблема, чем кажется на первый взгляд, и требует более глубокого исследования.

Имеется достаточно данных о том, что артериальная жесткость — одно из самых ранних функциональных нарушений в процессе старения сосудов и напрямую влияет на сердечно-сосудистую систему, снижая эластичность артерий и повышая пульсовое давление. Все больше исследований показывают, что жесткость артерий является предвестником будущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, инсульты. Учитывая, что патология, связанная с жесткостью артерий, развивается в течение длительного времени, существует острая необходимость в доступных и надежных маркерах для выявления пациентов на ранней стадии развития АГ и разработки соответствующих профилактических стратегий [26]. Своевременная коррекция МК и процессов инсулинорезистентности могут быть новыми инструментами в этом процессе.

## Ограничения исследования

Данное исследование было ограничено количественным половым составом пациентов, расширение групп даст возможность нам оценить изучаемые параметры с учетом половых особенностей при дальнейших исследованиях с проспективным наблюдением пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопряженность связи метаболитов МК и индекса TyG с воспалительными и липидными биомаркерами сыворотки крови, параметрами СРПВ и АД может подтверждать их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ. Своевременное внедрение в клиническую практику этих диагностических критериев будет способствовать осуществлению ранних профилактических и терапевтических стратегий вмешательства.

## 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.** Петелина Т.И. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Авдеева К.С. — анализ данных, написание статьи; Валеева Л.Л. — получение и анализ данных, написание статьи; Горбачевский А.В. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки; Капустина А.А. — получение и анализ данных, написание статьи; Гапон Л.И. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки.

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. Sun S, Lulla A, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, Shikany DM. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*. 2019;73(5):998-1006. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
2. Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1333005. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1333005>
3. Kim S, Goel R, Kumar F. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132 (6):701-18. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180087>
4. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):153-167. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00654-0>
5. Jang HR, Lee HY. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J Diabetes*. 2021;12(6):730-744. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i6.730>
6. Würtz P, Mäkinen V-P, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61:1372-1380. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1355>
7. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, Lusis AJ, Shih DM. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002767. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002767>
8. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
9. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808-816. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
10. Yan Y, Wang D, Sun Y, Ma Q, Wang K, Liao Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01453-4>
11. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0692-1>
12. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16. — № 2. — С. 277-285. [Drapkina OM, Kaburova AN. Composition and metabolites of intestinal microbiota as new determinants of the development of cardiovascular pathology. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2020;16(2):277-285 (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>
13. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, Feng S, Wu C. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. doi: <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>
14. Jang HR, Lee HY. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J Diabetes*. 2021;12(6):730-744. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i6.730>
15. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
16. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116:115-124. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI24335>
17. Würtz P, Mäkinen V-P, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61:1372-1380. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1355>
18. Nagarajan A, Petersen MC, Nasiri AR, Butrico G, Fung A, et al. MARCH1 regulates insulin sensitivity by controlling cell surface insulin receptor levels. *Nat Commun*. 2016;7:12639. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms12639>
19. Onuma H, Osawa H, Yamada K, Ogura T, Tanabe F, Granner DK, Makino H. Identification of the insulin-regulated interaction of phosphodiesterase 3B with 14-3-3  $\beta$  protein. *Diabetes*. 2002;51:3362-3367. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3362>
20. Samuel VT, Liu Z-X, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, Shulman GI. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279:32345-32353. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200>
21. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146:726-735. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>
22. Le Marchand-Brustel Y, Grémeaux T, Ballotti R, Van Obberghen E. Insulin receptor tyrosine kinase is defective in skeletal muscle of insulin-resistant obese mice. *Nature*. 1985;315:676-679. doi: <https://doi.org/10.1038/315676a0>
23. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008;7:45-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013>
24. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G1-G4
25. Holt LJ, Brandon AE, Small L, Suryana E, Preston E, et al. Ablation of Grb10 Specifically in Muscle Impacts Muscle Size and Glucose Metabolism in Mice. *Endocrinology*. 2018;159:1339-1351. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00851>
26. Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr Rev*. 2008;29:381-402. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0025>
27. Wu S, Xu L, Wu M, Chen S, Wang Y, Tian Y. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01342-2>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Петелина Татьяна Ивановна, д.м.н [Tatiana I. Petelina, MD]; адрес: Россия, 625026, ул. Мельникайте, д. 111 [address: 111 Melnikaite street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6251-4179>; Researcher ID: I-8913-2017; Scopus Author ID: 6507194861; eLibrary SPIN: 5896-5350; e-mail petelina@infarkta.net

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>; Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeeva@infarkta.net  
 Валеева Лиана Леонидовна, м.н.с. [Liana L. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>; SPIN-код: 4044-3971; e-mail: valeeva@infarkta.net

Горбачевский Александр Владимирович, м.н.с. [Alexandr V. Gorbachevskii]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4898-6089>; e-mail gorbachevskii@infarkta.net

Капустина Анастасия Андреевна, м.н.с. [Anastasia A. Kapustina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>; e-mail: anastasiakap2001@yandex.ru

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор [Liudmila I. Gapon, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>; Researcher ID: S-6520-2016; Scopus Author ID: 7003891206; eLibrary SPIN: 2291-2342; e-mail: gapon@infarkta.net

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Петелина Т.И., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Горбачевский А.В., Капустина А.А., Гапон Л.И. Метаболиты микробиоты кишечника и параметры инсулинорезистентности как потенциальные индикаторы развития и прогрессирования артериальной гипертензии // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 145-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13212>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Petelina TI, Avdeeva KS, Valeeva LL, Gorbachevsky AV, Kapustina AA, Gapon LI. Gut microbiota metabolites and insulin resistance parameters as potential indicators of the development and progression of arterial hypertension. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):145-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13212>