

## **ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

Шмурыгина Е.А.<sup>1</sup>, Бикбабова Г.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор, ответственный за переписку:**

Бикбабова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, [intdis-1@rambler.ru](mailto:intdis-1@rambler.ru)

### **Резюме**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - «загадка современной гастроэнтерологии», поскольку их этиология остается неизвестной. Распространенность язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) увеличилась параллельно с ростом ожирения. На первый взгляд, связь между ВЗК и ожирением сомнительна. Однако при детальном анализе предрасполагающих факторов и распространенности этих заболеваний можно найти много общего. Ожирение становится все более распространенным явлением среди пациентов с ВЗК и играет важную роль как в развитии, так и в течении и лечении ЯК и БК. Высказывается предположение о вовлечении в патогенез ВЗК адипоцитов и высвобождении провоспалительных цитокинов, дисбалансе лептина и адипонектина, снижении синтеза муцина, индукции кишечной проницаемости, бактериальной транслокации. В представленном обзоре мы сосредоточились на исследованиях, проведенных в последние годы. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar.

**Ключевые слова:** язвенный колит, ожирение, микробиота толстой кишки, лептин, адипонектин.

Количество людей с избыточным весом и ожирением увеличивается в экономически развитых и развивающихся странах [42]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 года по 2016 год на нашей планете число людей, страдающих ожирением, выросло более чем в три раза. Пандемия ожирения связана с изменениями в структуре питания, ростом потребления высококалорийных продуктов с высоким содержанием жира, широким использованием полуфабрикатов и снижением физической активности в связи с малоподвижным характером многих видов трудовой деятельности, изменениями в способах передвижения и урбанизацией. Самые высокие показатели распространенности ожирения отмечаются в США и составляют 30 %. В России, по данным выборочных исследований, ожирение предположительно имеют 25 % трудоспособного населения [2]. Некоторые люди более восприимчивы к ожирению - это указывает на наследственный компонент.

В настоящее время накоплено достаточно информации, позволяющей утверждать, что ожирение приводит к многочисленным заболеваниям. Избыточное накопление жира в висцеральной области коррелирует с инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическими и воспалительными заболеваниями [3, 4, 30, 34].

Причины ВЗК до сих пор четко не определены. Основной теорией патогенеза считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. К концу XX века показатели заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах Северной Америки и Европы значительно возросли, но в настоящее время вышли в фазу плато, однако в развивающихся странах количество больных продолжает увеличиваться [43]. По мнению ученых, рост распространенности ВЗК в

мире [44] связан с изменением образа жизни в современном обществе и основных подходов к питанию [1,8], улучшением общих гигиенических условий современного общества [29]. Эпидемиологические исследования демонстрируют повышенный риск развития ВЗК в популяциях, потребляющих западную диету, и более низкий риск развития ЯК в регионах, где преобладает диета с высоким содержанием клетчатки и низким содержанием животных жиров, молочных и обработанных пищевых продуктов [51]. Высокие показатели заболеваемости ЯК коррелируют с уровнем образования и социальным статусом. Чем выше плотность заселения, тем больше больных ВЗК: больных ЯК и БК больше в городах, чем в селах [49].

Традиционно считалось, что одной из характерных особенностей ЯК является низкий индекс массы тела (ИМТ) [10]. Как правило, это связывали с ограничениями в еде и плохой переносимостью ряда компонентов пищи больными ЯК, синдромом мальабсорбции, характерными особенностями клинической картины заболевания и приемом медикаментов. Однако недавние исследования показали растущую распространенность избыточной массы тела и ожирения как у взрослых, так и у детей, больных ЯК [36]. Исследования последних лет во многом изменили наши представления об ожирении. Существует три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite (brown in white)). Последние две обладают термогенной функцией [33, 52]. WAT преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, в то время как BAT рассеивает энергию в виде тепла в ходе термогенеза. WAT расположена по всему телу и подразделяется на два вида - висцеральная и подкожная, они имеют разные метаболические и иммунологические профили [31].

В настоящее время жировая ткань рассматривается не просто как инертное хранилище, а как гормонально активный орган, синтезирующий ряд биологически

активных веществ, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , лептин, апелин, адипонектин, химерин и резистин [13]. Ожирение ассоциируется с хроническим воспалительным процессом через активацию провоспалительных сигнальных путей, повышение синтеза острофазных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), и повышение

продукции провоспалительных цитокинов [15]. У лиц, страдающих ожирением, происходит активация провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B в адипоцитах (рис 1).

Доказано, что ожирение негативно влияет не только на возникновение, но и на течение заболеваний аутоиммунной и воспалительной природы [57].

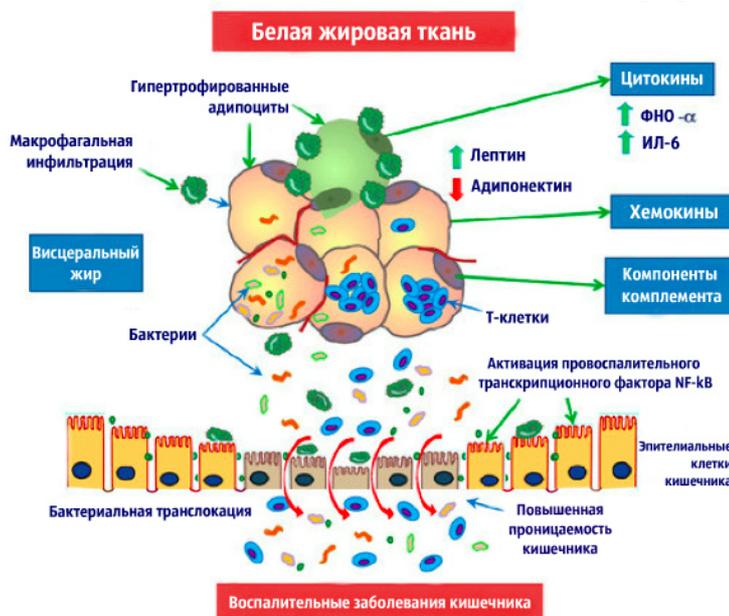


Рисунок 1- Патогенетические механизмы ЯК и ожирения [11]

Улучшение гигиенических условий и измененная модель питания за прошедшее столетие значительно снизили заболеваемость инфекционными заболеваниями, по крайней мере, в развитых странах. Однако параллельно с улучшением нутритивного статуса возник рост аутоиммунной патологии. Предполагается, что образ жизни в развитых странах с уменьшенным воздействием экологических патогенов имеет отношение к увеличению распространенности аутоиммунных расстройств. И, наоборот, в развивающихся обществах действие микроорганизмов и других факторов окружающей среды способствует развитию Т-регуляторных реакций, которые защищают от аутоиммунных заболеваний [67].

Несмотря на распространенность ожирения у больных ВЗК, механизм взаимо-

действия, посредством которого ожирение влияет на течение ВЗК, остается неизученным [24, 37]. Инфильтрация жировой ткани макрофагами, характерная для ожирения, приводит к увеличению продукции медиаторов воспаления [11, 41] (рис.1).

В исследование [59] распространенности ожирения у больных ВЗК в Шотландии включено 489 больных ЯК и БК, из них у 18 % отмечалось ожирение, а у 38 % - избыточный вес. Авторы пришли к выводу, что распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных ВЗК высокая, у больных ЯК с избыточным весом и ожирением был значимо больший уровень хирургических вмешательств, а у пациентов с болезнью Крона отмечалась обратная корреляция.

L. Genser и другие пришли к выводу, что

у лиц с ожирением имеются дефекты мукозального кишечного барьера и, следовательно, его повышенная проницаемость, что проявляется в снижении уровня окклюдина и трицеллюлина, липополисахаридов, липополисахаридсвязывающего белка и зонулина [18].

В исследовании, проведенном в США в 2015 году [53], показано, что у 71,9 % пациентов с ВЗК ИМТ был более 25 кг/м<sup>2</sup>, из них у 31,5% ИМТ был выше 30 кг/м<sup>2</sup>. Ожирение у этих пациентов наиболее часто ассоциировалось с женским полом, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, худшим качеством жизни (QoL) и повышением уровня СРБ. Связи ожирения с приемом преднизолона, госпитализациями по неотложным показаниям и хирургическими вмешательствами по поводу ВЗК не выявлено. Ожирение значимо чаще отмечалось у больных ЯК, чем с болезнью Крона.

В исследовании А. Flores и соавторов [16] пришли к выводу, что ожирение является маркером менее тяжелого течения ВЗК. Больные ЯК и БК с избыточной массой тела и ожирением реже оперируются и госпитализируются по поводу ВЗК в

сравнении с пациентами с нормальным/недостаточным весом. Однако P.L. Pringle и другие [50] утверждают, что связи между высоким ИМТ и степенью тяжести заболевания у больных ЯК нет. Целью мета-анализа, проведенного в Китае в 2017 году, была оценка связи ожирения с течением ВЗК [22], исследователи выявили, что ожирение ассоциируется с менее тяжелым течением ЯК и БК, пациенты при сочетании ожирения с ВЗК значительно реже получали гормональную терапию, подвергались хирургическому вмешательству или госпитализировались, чем пациенты без ожирения. Однако не наблюдалось существенных различий в патологии перианальной области, назначении иммунодепрессантов и анти-ФНО-терапии.

Для выяснения патогенетической связи ожирения с ВЗК большой интерес представляют адипокины: лептин и адипонектин. Результаты исследований противоречивы и до сих пор нет единого мнения о том, какую именно они играют роль в патогенезе ВЗК. В ряде работ доказана взаимосвязь уровня адипокинов с тяжестью воспаления при ЯК и БК [39, 54] (рис.2).

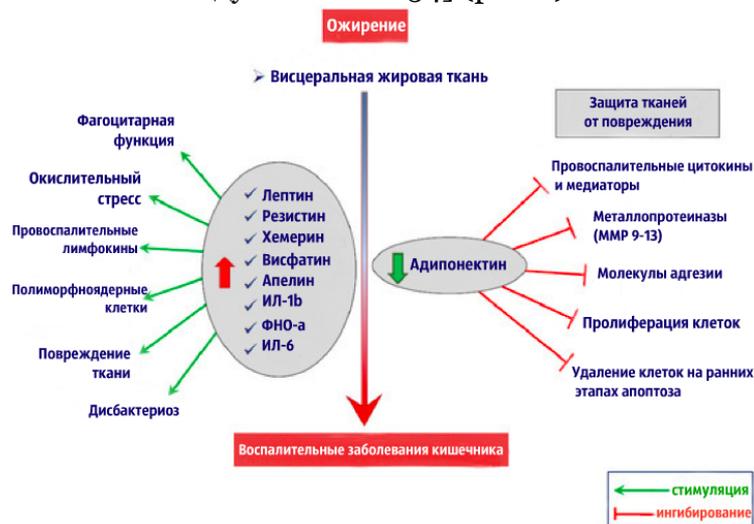


Рисунок 2 - Адипокины в патогенезе ВЗК [11]

К числу одного из ключевых адипокинов относится лептин, открытый в 1994 году группой ученых под руководством Дж. Фридмана. Лептин – это белок, молекулярная масса которого составляет 16 кД, действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе и контролирует массу тела [5]. Первоначально считалось, что лептин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани, однако затем выяснили, что в меньших количествах он экспрессируется в желудочном эпителии, кишечнике, мозге, скелетных мышцах, молочной железе, плаценте. Секреция лептина носит импульсный характер и изменяется в зависимости от времени суток [18]. Некоторыми учеными лептин был предложен в качестве связующего звена между нутритивным статусом человека и состоянием его иммунной функции [17].

Доказано, что циркулирующая концентрация лептина пропорциональна жировой массе. А снижение жировой массы тела или недостаточность питания является причиной вторичного иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям [35]. До недавнего времени такая ассоциация не была очевидна. Однако основываясь на результатах проведенных исследований, можно выдвинуть гипотезу, что низкая концентрация сывороточного лептина повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям за счет снижения Т-хелперного (Th) - клеточного прайминга и прямого воздействия на функцию тимуса [21]. Кроме того, было установлено, что врожденный дефицит лептина ассоциируется с повышенной частотой инфекций [47]. Напротив, стимулирующие Th1 эффекты лептина в последнее время были связаны с повышенной восприимчивостью к экспериментально индуцированным аутоиммунным заболеваниям, например, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, сахарный диабет 1-го типа. Учитывая это, предполагается, что лептин – тот кандидат, который способен

хотя бы частично объяснить рост аутоиммунной патологии в последние десятилетия.

У лиц с ожирением лептин действует как провоспалительный адипокин, понимание его роли в патогенезе ВЗК может повлиять на терапевтическую тактику [55]. Однако результаты клинических исследований, изучающих уровень лептина в сыворотке крови при ВЗК, неоднозначны. В некоторых систематических обзорах не продемонстрировано корреляции между уровнем лептина и тяжестью ВЗК [39, 64]. В других исследованиях установлено, что уровень лептина у больных с обострением ЯК выше [63], чем у больных в период ремиссии и значения лептина положительно коррелируют с сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , но не с тяжестью воспалительного процесса. В других исследованиях были представлены противоположные выводы [25]: уровень лептина был значительно ниже у пациентов с ЯК и БК, чем в контрольной группе. Объяснить столь противоположные сведения можно тем, что в исследованиях участвовало небольшое число пациентов и применялись различные методы контроля и лечения.

Результаты исследования, проведенного в США в 2004 году [56], оказались более убедительными: воспаленный эпителий толстой кишки экспрессирует лептин в просвет кишечника. У больных ЯК и БК уровень лептина в промывной жидкости кишечника оказался в 15 раз выше, чем у здоровых людей. При ректальном введении лептина мышам индуцировалось повреждение эпителия с нейтрофильной инфильтрацией, что, собственно, и представляет собой характерные гистологические находки при остром кишечном воспалении. Исследователи предположили, что в ответ на введение лептина активируется ключевая сигнальная система провоспалительных процессов NF- $\kappa$ B. Это наблюдение свидетельствует о па-

тофизиологической роли внутрипросветного лептина при ВЗК.

Адипонектин - это адипоцитарно-специфический адипокин, который проявляет противовоспалительное действие. Концентрация адипонектина у лиц с ожирением ниже, чем у людей с нормальным весом (рис.2). Данные об уровне адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК противоречивы. В одних исследованиях выявлено [25], что концентрация адипонектина в сыворотке крови снижается у больных ЯК и БК как в активную, так и в неактивную фазу заболевания. В другом же исследовании [26] выявлено, что у пациентов с ВЗК уровень адипонектина в сыворотке крови повышен, а уровень лептина снижен. Однако в исследовании M. Waluga с соавторами не было выявлено достоверных изменений уровня адипонектина у больных ВЗК по сравнению с группой контроля [65]. В исследовании S. Obeid [45] тяжелый колит у мышей индуцировали введением декстран сульфата натрия. Воспалительный процесс у них сопровождался дефицитом адипонектина, повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6. Важным оказалось то, что при введении адипонектина отмечалось восстановление поврежденной слизистой кишечника, в данной работе представлено подробное морфологическое описание.

Патогенетические аспекты взаимодействия ожирения и ВЗК с точки зрения инсулинорезистентности обусловлены действием гормоноподобных медиаторов - лептином, адипонектином, а также недавно открытыми адипокинами - резистином, васпином и оментин-1 [6, 66]. Развитие гипергликемии и инсулинорезистентности индуцируют окислительный стресс, приводящий к повреждению клеток. Адипонектин, вырабатываемый в основном висцеральными жировыми клетками, играет ключевую роль в регуляции инсулинорезистентности, оказывает супрессивное действие на провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. В свою очередь, ФНО- $\alpha$  ингибирует

активность тирозинкиназы в рецепторе инсулина, что способствует развитию инсулинорезистентности [20].

Резистин секретируется и экспрессируется в макрофагах, обнаружен в ретикулоэндотелиальной системе. Этот адипокин также способствует развитию ожирения, воспалительной реакции и инсулинорезистентности [7]. Уровень резистина в сыворотке крови больных ВЗК обычно повышен, а при терапии инфликсимабом его уровень снижается [27]. Кроме того, доказано, что резистин модулирует развитие сердечно-сосудистой патологии при ожирении и диабете [23].

Другой адипокин - висфатин, повышается у пациентов с ВЗК [61], наиболее высокая концентрация висфатина обнаруживается в биоптатах толстой кишки пациентов с ВЗК [58]. Корреляция между уровнем висфатина в биоптатах толстой кишки и активностью заболевания у детей, больных ВЗК, отмечена в исследовании A.R. Moschen с соавторами [40].

Васпин - недавно открытый адипокин, обладающий инсулинсенбилизирующим и противовоспалительным действием [38]. T. Morisaki с соавторами отмечает, что васпин экспрессируется в адипоцитах брыжеечной ткани у больных ВЗК, уровень васпина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК выше, чем в контрольной группе.

Оментин-1, также известный как интелектин-1, был обнаружен не только в висцеральной жировой ткани, но в тонкой и толстой кишке, яичниках и плазме крови [46]. Оментин-1 оказывает противовоспалительное действие и играет важную роль в выработке инсулина.

В эксперименте на мышах S.A. Thaiss и соавторами описано, что гипергликемия является одной из основных причин изменения кишечного барьера путем перепрограммирования транскрипции в клетках кишечного эпителия. Эти изменения приводят к изменению проницаемости кишечного барьера, уменьшению концентрации белков плотных контактов. Изменения целостности интести-

нального барьера приводят к транслокации бактерий и продуктов их метаболизма, а коррекция гипергликемии уменьшала проницаемость барьера. В случае человека гликированный гемоглобин коррелирует с системными инфекциями, поддерживая аналогичную роль гипергликемии в воздействии на кишечный барьер [62].

Известно, что кишечный микробиом играет важную роль в модуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Существует точка зрения [32], что весь микробный состав кишечника можно условно разделить на две группы: микроорганизмы с противовоспалительной и провоспалительной активностью. Грань между ними нечеткая, традиционно мы считаем «полезными» представителей комменсальной (живущей в тесной связи с организмом, не причиняя при этом вреда) микрофлоры, а «вредными» - увеличение количества условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов (патобионтов). Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [12], однако, при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры и становятся патогенными. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [19]. Изменения состава микробиоты кишечника при ожирении, а также при ВЗК, возможно, являются важным патогенетическим звеном, связывающим эти два состояния [48]: происходит уменьшение разнообразия и богатства бактерий, а также уменьшение бактерий с противовоспалительной активностью и появление бактерий патобионтов. В конечном счете, изменения бактериального состава микрофлоры кишечника приводит к изменению его барьерной функции (рис. 1). Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают прямое воздействие на состав микробиом

толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [28, 60].

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes, особенно бутират-продуцирующих бактерий, и Bacteroides, с другой стороны, увеличивается доля провоспалительных бактерий, к которым относятся тип Proteobacteria. Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие уменьшается. В острую фазу ВЗК изменяется кишечная проницаемость и комменсальные бактерии и микробные антигены перемещаются из просвета кишки в подслизистую оболочку, вызывая местное и системное воспаление, активацию иммунных клеток, которые, в свою очередь, высвобождают многочисленные провоспалительные цитокины [14]. Диета с высоким содержанием животного белка приводит к избыточному образованию серы, что влияет не только на состав кишечной микробиоты, но и косвенно на снижение образования муцина. При избыточном употреблении красного мяса сульфатредуцирующие бактерии *Desulfovibrio* выделяют  $H_2S$ , который хотя и не повреждает ДНК, но непосредственно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [9]. В исследовании С. Ye [68] с соавторами продемонстрировано, что ожирение усугубляет воспаление в кишечнике и повышает его проницаемость в условиях острого панкреатита. По мнению ученых, лептин участвует в регуляции слизистого барьера кишечника. Исследование проводили на мышах, им инъекционно вводили лептин, далее оценивали проницаемость кишечника, ориентируясь на уровни ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , клаудина-1 и окклюдина.

Заболеваемость и распространенность ВЗК растет параллельно с пандемией

ожирения. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что провоспалительные патогенетические механизмы и изменение микробиоценоза кишечника, связанные с ожирением, являются как предвестниками, так и промоторами многих неинфекционных заболеваний. Вестернизация питания и образ жизни представляются основным фактором ВЗК. Провоспалительные эффекты адипонектинов, вероятно, играют важную роль не только в патогенезе ожирения,

но и в патогенезе аутоиммунных заболеваний вообще и ВЗК в частности. Перед нами возникает вопрос, может ли ожирение инициировать механизмы, которые приводят к ВЗК? Возможно ли то, что избыточная масса тела и ожирение могут повлиять на характер течения, развитие осложнений и лечение ВЗК? Оценка потенциальной связи между особенностями питания в современном обществе, ожирения и возникновения ВЗК представляет большой интерес и требует проведения дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И. и соавт. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 2: 24-27.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутирова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм* 2006; 1: 6-13.
3. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С. и соавт. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив* 2016; 12: 62-68.
4. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкащенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология* 2014; 4: 8-14.
5. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С. Феномен лептинорезистентности у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и различными типами ожирения. *Сибирский научный медицинский журнал* 2016; 2: 79-85.
6. Akbarzadeh S., Nabipour I., Jafari S.M., et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 95: 132-138.
7. Al-Suhaimi E.A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.* 2013; 18: 12.
8. Ananthkrishnan A.N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60: 290-298.
9. Anantharaman K., Hausmann B., Jungbluth S.P., et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME J.* 2018; 12: 1715-1728.
10. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M., Blanchard J.F. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 993-1002.
11. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D., et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules.* 2019; 9: 780.
12. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(12): 887-894.
13. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111: 1448-1454.
14. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 13-27.
15. Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'ai H., et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.* 2017; 13: 851-863.
16. Flores A., Burstein E., Cipher D.J., Feagins L.A. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60: 2436-2445.
17. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol.* 2018; 9: 640.
18. Genser L., Aguanno D., Soula H.A., et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J. Pathol.* 2018; 246: 217-230.
19. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018; 362: 776-780.
20. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-668.
21. Howard J. K., Lord G.M., Matarese G., et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob. mice. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1051-1059.

22. Hu Q., Ren J., Li G., et al. The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 2599–2606.
23. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012; 165: 622–632.
24. Jensen C.B., Angquist L.H., Mendall M.A., et al. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113: 694–701.
25. Kahraman R., Calhan T., Sahin A., et al. Are adipocytokines inflammatory or metabolic mediators in patients with inflammatory bowel disease? *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 1295–1301.
26. Karmiris K., Koutroubakis I.E., Xidakis C., et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 100–105.
27. Karmiris K., Koutroubakis I.E., Xidakis C., et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 19: 789–794.
28. Khalili H., Chan S.S.M., Lochhead P., et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15: 525–535.
29. Kiloski N., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 165–173.
30. Kinlen D., Cody D., O’Shea D. Complications of obesity. *QJM.* 2018; 7: 437–443.
31. Kredel L.I., Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation—visceral obesity and creeping fat. *Front. Immunol.* 2014; 5: 462.
32. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol.* 2018; 44: 34–40.
33. Lanthier N., Leclercq I.A. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28: 545–558.
34. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* 2016; 8: 794–798.
35. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897–901.
36. Lynn A.M., Harmsen W.S., Aniwani S., et al. Su1855-prevalence of obesity and influence on phenotype within a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2018; 154: S-608.
37. Melinder C., Hiyoshi A., Hussein O., et al. Physical fitness in adolescence and subsequent inflammatory bowel disease risk. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6: E121.
38. Morisaki T., Takeshima F., Fukuda H., et al. High serum vaspin concentrations in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59: 315–321.
39. Morshedzadeh N., Rahimlou M., Asadzadeh Aghdaei H., et al. Association between adipokines levels with inflammatory bowel disease (IBD): systematic reviews. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62: 3280–3286.
40. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178: 1748–1758.
41. Nam S.Y. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. *Gut Liver* 2017; 11: 323–334.
42. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 9945: 766–781.
43. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769–2778.
44. Ng S.C., Zeng Z., Niewiadomski O., et al. Early course of inflammatory bowel disease in a population-based inception cohort study from 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology* 2016; 150: 86–95.
45. Obeid S., Wankell M., Charrez B., et al. Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response. *J Biol Chem.* 2017; 292: 6569–6582.
46. Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25: 348–355.
47. Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3686–3695.
48. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014; 16: 1024–1033.
49. Ponder A., Long M.D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 237–247.
50. Pringle P.L., Stewart K.O., Peloquin J.M., et al. Body mass index, genetic susceptibility and risk of complications among individuals with Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 2304–2310.

51. Racine A., Carbonnel F., Chan S.S.M., et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 345–354.
52. Rosenwald M., Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte.* 2014; 3: 4–9.
53. Seminerio J.L., Koutroubakis I.E., Ramos-Rivers C., et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 2857–2863.
54. Singh S., Proudfoot J., Xu R., Sandborn W.J. Impact of obesity on short- and intermediate-term outcomes in inflammatory bowel diseases: pooled analysis of placebo arms of Infliximab clinical trials. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 2278–2284.
55. Singh U.P., Singh N.P., Guan H., et al. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33: 23–33.
56. Sitaraman S., Liu X., Charrier L., et al. Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. *FASEB J.* 2004; 18: 696–698.
57. Snekvik I., Smith C.H., Nilsen T.I.L., et al. Obesity, waist circumference, weight change and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study. *J. Investig. Dermatol.* 2017; 137: 2484–2490.
58. Starr A.E., Deeke S.A., Ning Z., et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC. *Gut* 2017; 66: 1573–1583.
59. Steed H., Walsh S., Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes. Facts* 2009; 2: 370–372.
60. Szilagy A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin. J. Gastroenterol.* 2020; 13: 139–152.
61. Terzoudis S., Malliaraki N., Damilakis J., et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28: 814–819.
62. Thaiss C.A., Levy M., Grosheva I., et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science* 2018; 359(6382): 1376–1383.
63. Tuzun A., Uygun A., Yesilova Z., et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19: 429–432.
64. Valentini L., Wirth, E.K., Schweizer U., et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009; 25: 172–181.
65. Waluga M., Hartleb M., Boryczka G., et al. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 6912–6917.
66. Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y., et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr. Physiol.* 2017; 7: 765–781.
67. Yazdanbakhsh M., van den Biggelaar A., Maizels R.M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001; 22: 372–377.
68. Ye C., Wang R., Wang M. et al. Leptin alleviates intestinal mucosal barrier injury and inflammation in obese mice with acute pancreatitis. *Int. J. Obes.* 2018; 42: 1471–1479.