

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАСЫРОВА КСЕНИЯ ВЛАДИЛЕНОВНА

**Экспериментально-клиническое обоснование новых хирургических
подходов лечения морбидного ожирения**

3.1.9. – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Галимов О.В.

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Ожирение как пандемия текущего столетия	10
1.1.1 Распространенность морбидного ожирения в мировой популяции	10
1.1.2. Патогенез морбидного ожирения (Роль гормонального фона и нейрогуморальной регуляции пищевого поведения)	14
1.2 Эффективность лечения ожирения хирургическими методами	21
1.3 Роль грелина в норме и патологии	28
1.3.1 Физиологическая роль грелина	28
1.3.2 Нарушение секреции грелина при патологии	34
1.3.3 Роль грелина в патогенезе морбидного ожирения	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Материалы экспериментального исследования	44
2.2 Общая характеристика пациентов	44
2.3 Статистическая обработка клинических, лабораторных и инструментальных данных	46
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ	47
3.1 Методология эксперимента	47
3.2 Результаты собственных исследований и их обсуждение	54
ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	78
4.1 Исследование грелина в практике бариатрической хирургии	78
4.2 Способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ожирение является важной проблемой мирового здравоохранения. Распространенность избыточного веса и ожирения растет во всем мире, и эта тенденция сохранится в ближайшие годы. По прогнозам, к 2030 году каждый второй взрослый житель США будет страдать ожирением, а каждый четвертый - его тяжелой формой. Избыточный вес этиологически связан с диабетом, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями (Феденко В.В. и др., 2016; Бордан Н.С., Яшков Ю.И., 2017; Дедов И.И. и др., 2018; Yan G. et al., 2019). Большинство исследователей в настоящее время признается, что консервативное лечение крайних степеней ожирения задача чрезвычайно трудная и для 90–95 % пациентов невыполнимая (Мухиярова И.И. и др., 2017; Баланова Ю.А. и др., 2018). Многие авторы, оценивая стремительный рост числа больных ожирением, значительное увеличение расходов на их лечение, обосновывают необходимость использования мощного ресурса разнообразных хирургических методов для коррекции патологических изменений присущих ожирению (Бордан Н.С., Яшков Ю.И., 2017; Бобкова И.Н. и др., 2018; Балаян И.Т. и др., 2020).

Метаболическая и бариатрическая хирургия (МБХ) является золотым стандартом в лечении ожирения благодаря своей доказанной эффективности и безопасности в краткосрочной и долгосрочной перспективе (Al-Mutawa A. et al., 2018). Хотя ее преимущества МБХ доказаны, большинство специалистов, работающих в этой области, отмечают, что она не является панацеей и сопряжена в ряде случаев неудачами и осложнениями (Серкова В.В. и др., 2014; Виноградов П.М. и др., 2015; Никольская К.А., Толченникова В.В., 2019).

В структуре бариатрических операций с учетом рисков осложнений и техники выполнения, наиболее популярны рестриктивные вмешательства, и среди них - рукавная резекция желудка и гастропликация (Варшавская Л.В., Еркагалиева Р.Ж., 2014; Хохлов П.П. и др., 2014; Викторov В.В. и др., 2019). При

этом, многие авторы патофизиологический механизм потери избыточного веса после операции связывают со снижением уровня грелина в организме пациента. Грелин (англ. Ghrelin), идентифицированный в 1999 г. группой японских ученых в экстракте желудков крыс и человека способен стимулировать секрецию гормона роста, регулировать энергетический гомеостаз и стимулировать аппетит. Помимо этого, грелин играет важную роль в регуляции функций пищеварительной, сердечно-сосудистой, репродуктивной, нервной и иммунной систем (Виноградов П.М. и др., 2015).

По литературным данным, уровень грелина сыворотки крови предположительно может влиять на течение отдаленных результатов по снижению веса. Механизм высокого катаболизма жировой ткани после бариатрических операций недостаточно изучен, но ферментные и гормональные изменения в организме могут играть решающую роль. Более глубокое изучение этой области поможет найти новые стратегии для лечения патологического ожирения в будущем.

Цель исследования

Улучшить результаты бариатрических операций у пациентов, страдающих ожирением, путём внедрения предложенного способа прогнозирования течения послеоперационного периода исходов бариатрических операций при хирургическом лечения больных морбидным ожирением.

Задачи исследования

1. Исследовать исходный уровень грелина в крови более крупных особей лабораторных животных и у пациентов с морбидным ожирением и сравнить его с показателями, которые определялись при нормальной массе тела.
2. Проанализировать особенности пищевого поведения и изменения массы тела и содержания грелина в сыворотке крови лабораторных животных с разной массой тела до и после рестриктивных операций на желудке.

3. Исследовать секрецию грелина у больных морбидным ожирением с целью прогнозирования течения послеоперационного периода и рецидива ожирения после перенесенной операции у бариатрических больных.

4. Разработать и внедрить в практику способ прогнозирования течения послеоперационного периода исходов бариатрических операций при хирургическом лечении больных морбидным ожирением.

5. Проанализировать результаты бариатрических операций, их влияние на динамику снижения массы тела, изменение уровня грелина сыворотки крови и обосновать дифференцированный выбор вмешательства у больных морбидным ожирением.

Научная новизна исследования

В эксперименте проанализированы особенности пищевого поведения и изменения содержания грелина в сыворотке крови лабораторных животных с разной массой тела до и после рестриктивных операций на желудке.

В клинике проведены исследования изменений секреции грелина у больных морбидным ожирением с целью прогнозирования течения послеоперационного периода и рецидива ожирения после перенесенной операции у бариатрических больных.

Впервые предложен способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции (Патент на изобретение № 2816041 26.03.24; Бюл. 9).

Изучены ближайшие и отдалённые результаты после проведения хирургического лечения избыточной массы тела и ожирения с использованием дифференцированного выбора методики операции и таким образом доказана эффективность применения разработанного способа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Теоретическая и практическая ценность

Проведено изучение исходного уровня грелина в крови более крупных особей лабораторных животных и у пациентов с морбидным ожирением в сравнении его с показателями, которые определялись при нормальной массе тела, тем самым определена роль гормона в развитии патологического процесса. Исследованы изменения уровня грелина у лабораторных животных и пациентов в клинике, перенесших различные варианты бариатрических вмешательств.

Предложен способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения. Изучение клинических результатов применения методики при лечении больных морбидным ожирением позволяют считать ее достаточно эффективной, и способной улучшить исходы лечения метаболического синдрома.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по вопросу лечения пациентов с морбидным ожирением. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты и комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с избыточной массой тела и ожирением, перенёвшие бариатрические вмешательства. В процессе работы были использованы клинические, инструментальные, статистические методы. Основные математические вычисления статистических показателей осуществляли в рамках интегрированного комплекса статистической обработки в программе MicrosoftOffice 2013, Лицензия №X18-40743-01.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением уровень грелина определяет особенности пищевого поведения, его следует учитывать при планировании операции направленной на коррекцию массы тела.

2. Разработанный способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции позволяет определить послеоперационный результат течения заболевания.

3. Предложенная хирургическая тактика позволила улучшить результаты лечения больных с морбидным ожирением.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточности клинического материала для проведения статистической обработки данных с допустимой погрешностью, использовании современных методов исследования.

Апробация результатов диссертации

Основные положения работы доложены на международных и всероссийских научно-практических конференциях, съездах и конгрессах: «Актуальные вопросы хирургии» (Красноярск, 2021), VII Съезд Хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021), IX Московский международный фестиваль эндоскопии и хирургии "ENDOFEST2022" (Москва, 2022), XIV Съезд Общества Хирургов России (Москва, 2022), VI Всероссийский съезд герниологов «Актуальные вопросы герниологии» (Санкт Петербург, 2023), IV Уральский конгресс хирургов и эндоскопистов (Екатеринбург, 2023), XV Съезд Общества Хирургов России, IX конгресс Московских хирургов (Москва, 2023), XI Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» (Баку (Азербайджан), 2024).

Внедрение результатов исследования

Основные положения и практические рекомендации внедрены в практику хирургического отделения Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). Тема

исследования входит в научный план ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и используется в учебном процессе на кафедре хирургических болезней лечебного факультета при подготовке студентов, ординаторов и курсантов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. В соответствии с целью и задачами составлен план исследования. Автором разработан способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции. Соискатель непосредственно проводила эксперименты на животных, участвовала в хирургическом лечении пациентов, анализе полученных результатов, их статистической обработке, сформулировала выводы и практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Тема исследования входит в научный план ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: «Решение Ученого совета БГМУ от 26.02.2019 по докладу проректора по научной работе «Отчет об итогах НИР за 2018 гг. Утверждение плана НИР на 2019г.».».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.9 – Хирургия, а именно: Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 21 печатных работ, из которых 8 - в журналах, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получен патент РФ на изобретение.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического указателя. Библиографический указатель включает 171 источник литературы, из них 112 отечественных и 59 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 44 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ожирение как пандемия текущего столетия

1.1.1 Распространенность морбидного ожирения в мировой популяции

По признанию ВОЗ – ожирение является неинфекционной эпидемией 21 века. Уже в первом десятилетии текущего века ожирение стало приобретать все более агрессивные признаки и поражать молодое население. Недооценивание этого явления может иметь глобальные последствия, такие как ухудшение рождаемости, увеличение смертности, снижение темпов роста производительности труда – и это только верхушка айсберга [50]. В связи с этим изучение изменений регуляции аппетита, пищевого поведения и энергетического метаболизма при данных заболеваниях является одной из приоритетных задач современной медицины [111].

Ожирение – это хроническое пожизненное многофакторное опасное для жизни заболевание, приводящее к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям [50].

Опасность ожирения состоит в том, что оно сопровождается высоким риском инвалидизации пациентов трудоспособного возраста и значительным сокращением продолжительности жизни, помимо социальной дезадаптации и психологических проблем [42].

В настоящее время различают два вида ожирения: андроидный и гиноидный, причем распределение жира в организме для их выделения имеет принципиальное значение. Наиболее важным с точки зрения развития сопутствующей патологии является абдоминальный тип ожирения (подтип андроидного), и все чаще в качестве индикатора риска патологии, связанной с ожирением, используется показатель окружности талии (ОТ), отражающий преимущественное накопление жира в абдоминальной области. С внедрением в

медицинскую практику компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии абдоминальный тип ожирения был разделен на два подтипа — абдоминально-висцеральный и абдоминально-подкожный, причем установлено, что именно абдоминально-висцеральное ожирение сочетается, как правило, с неблагоприятным метаболическим профилем. Показатель ОТ признан наиболее достоверным маркером риска развития большинства патологических состояний, связанных с ожирением, в том числе, и повышенного риска смерти. Доказано, что при ОТ, равном 94–101 см у мужчин и 80–87 см — у женщин, имеется повышенный риск, а при еще больших значениях ОТ — высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2. Важным показателем служит также отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Если указанное соотношение превышает у мужчин 0,95, а у женщин — 0,85, уже можно говорить о патологическом отложении жира в абдоминальной области. В последнее время получено много данных, свидетельствующих о том, что жировая ткань является активным эндокринным органом, обладающим ауто-, пара- и эндокринной функцией [4,9,10,11,13,89]. Известно, что в ней имеются рецепторы значительного числа гормонов, цитокинов, эффекты которых сейчас активно исследуются. Сложные механизмы связи жировой ткани и нейроэндокринных центров регуляции позволяют говорить об адипоцитах как о клетках, способных к прямой или опосредованной коммуникации с мозгом. В подавляющем большинстве случаев ожирение сочетается с инсулинорезистентностью (ИР), АГ и дислипидемией, составляя так называемый метаболический синдром. В России, как и в других индустриальных странах, среди населения старше 30 лет распространенность его, по данным различных авторов, — 10–20% [89,94]. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [111]. Согласно гипотезе G. Reaven (2005), сочетание АГ, гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина

(липопротеинов высокой плотности) и нарушения толерантности к глюкозе (вплоть до СД) носит не случайный, а закономерный характер [161]. В основе патогенеза метаболических нарушений лежат ИР и гиперинсулинемия, которая является самостоятельным фактором риска быстрого развития атеросклероза, а при истощении резервов инсулина — и СД 2 [78,97]. Исследования показали тесную связь абдоминального ожирения с возникновением ИР и СД 2 [71].

Такое заболевание, как ожирение, может быть отнесено к злокачественному процессу, так как вероятность рецидива всегда сохраняется [103]. И, как правило, ожирение — основной фактор развития метаболического синдрома [49]. Метаболический синдром — собирательное понятие, которое впервые ввел J. Samus (1966). Он выделил три его основные составляющие: сахарный диабет 2 типа, подагра и гиперлипидемия. С.А. Батунова (2006) наиболее полно охарактеризовала метаболический синдром, выделяя 10 основных симптомов:

- абдоминально-висцеральное ожирение;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- нарушение толерантности к глюкозе/диабет 2 типа;
- ранний атеросклероз/ИБС;
- нарушение гомеостаза;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения [44].

Распространенность метаболического синдрома весьма влияет на качество жизни, а также на ее продолжительность. Заболевания, составляющие метаболический синдром, приводят к увеличению показателей смертности в 12 раз у пациентов в возрасте до 40 лет. На сегодняшний день большинство исследователей считают, что консервативное лечение ожирения — задача чрезвычайно трудная и для 95% пациентов невыполнимая. Проводимые опросы

пациентов отражают высокую заинтересованность их в хирургической коррекции ожирения, чему способствует развитие информационных технологий и просветительной работы среди населения [43]. В то же самое время в России обращаемость больных ожирением к врачу не носит избирательного характера. В большинстве случаев пациент прибегает к медицинской помощи в связи с возникновением сопутствующих заболеваний из-за ожирения. И причина здесь в том, что отсутствует целевая программа здоровья по данному направлению медицинской помощи. Так и возникает тенденция к накоплению избыточной жировой массы тела и в последующем приобретение различных сопутствующих заболеваний: низкая медико-профилактическая работа среди населения по проблемам избыточного веса – ускоряющийся ритм жизни меняет привычки и традиции в приеме пищи («перекусы» на ходу, приводящие к концу дня к обильной трапезе) – увеличивающаяся гиподинамия [55]. Таким образом, в связи с ведением нездорового образа жизни, одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является метаболический синдром [101].

Ожирение подразделяется на пять основных типов:

- алиментарное;
- гипоталамическое;
- диэнцефальное;
- конституциональное;
- церебральное.

Формально можно разделить ожирение на преморбидное и морбидное. В первом случае речь идет о видах алиментарного ожирения, которое не сопровождается серьезными расстройствами физического здоровья. Во втором случае подразумеваются очевидные манифестирующие признаки метаболического синдрома [50].

1.1.2. Патогенез морбидного ожирения (Роль гормонального фона и нейрогуморальной регуляции пищевого поведения)

В последнее время все большее количество исследований подтверждает значительный вклад кишечной микробиоты (КМ) в развитие и прогрессирование ожирения. Доказательством этой взаимосвязи является серия экспериментов, во время которых производилась пересадка КМ безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. За первые 2 нед наблюдения было отмечено увеличение массы жировой ткани на 60% без каких-либо количественных и качественных изменений в рационе питания мышей. Кроме того, у них развивались инсулинорезистентность, гипертрофия адипоцитов, было отмечено повышение уровня лептина и глюкозы крови, что указывает на немаловажную роль КМ в метаболизме и адипогенезе [124]. Микробиота кишечника, являясь, по сути, отдельным органом, включающим более 10^{13} микроорганизмов, с одной стороны, является относительно стабильной системой, с другой – подвержена изменениям, в том числе, в результате воздействия генетических и алиментарных факторов. Количественное и качественное изменение ее состава, ведущее за собой активацию эндоканнабиноидной системы, может приводить к увеличению проницаемости кишечника и, как следствие, повышению уровня бактериального липополисахарида в сыворотке крови – бактериальной эндотоксемии. В свою очередь, бактериальная эндотоксемия способствует запуску хронического вялотекущего воспаления с экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкины- 1β [113]. Именно хроническое воспаление жировой ткани является одним из ведущих звеньев в патогенезе инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность – общим механизмом в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений [125]. В то же время нейроэндокринные клетки кишечника являются самым крупным эндокринным органом, секретирующим более 20 различных гормонов. Регуляция пищевого поведения очень сложна и может быть рассмотрена на нескольких уровнях

организации. На клеточном уровне в рамках оси «кишечник-головной мозг» наиболее важное значение имеют глюкагоноподобный пептид 1 типа, пептид YY3-36, панкреатический полипептид, оксинтомодулин, грелин, амилин и холецистокинин [157]. Гормоны, синтезируемые в кишечнике, а также лептин, секретируемый жировой тканью, обеспечивают центральную нервную систему информацией о состоянии энергетического обмена. Например, используя функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), R.L. Batterham и соавт. в 2007 году продемонстрировали [159], что периферическое введение пептида YY3-36 не только затрагивает регионы мозга, контролирующие гомеостаз, но и модулирует нейрональную активность в кортико-лимбических и высших отделах коры головного мозга, таких как орбитофронтальная кора, вентральная тегментальная область, островок и бледный шар [126]. Преобразование периферического сигнала о голоде и насыщении в ЦНС осуществляют катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) и индоламины (мелатонин, серотонин). Норадреналин, воздействуя на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы клеток паравентрикулярного и вентромедиального ядер гипоталамуса, способствует снижению чувства голода, но в то же время, стимулируя $\alpha 2$ -адренорецепторы, способствует увеличению аппетита [154]. Негативное влияние на метаболизм оказывает снижение уровня мелатонина вследствие нарушений сна: по данным E. Van Cauter (2011), повторяющиеся ночи недостаточного сна снижают чувствительность к инсулину без его компенсаторной секреции у здоровых взрослых [171]. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и другие изменения метаболических показателей встречаются при некоторых физиологических и патофизиологических состояниях, сопряженных со снижением уровня мелатонина в крови: старение, сахарный диабет, посменная работа и высокий уровень освещенности окружающей среды в ночное время [13,14,139]. В ряде исследований серотонинергическая недостаточность рассматривается как основная причина нарушений пищевого поведения и, как следствие, ожирения. Серотонин увеличивает синтез α -МСГ, активируя ПОМК/КАРТ-нейроны в

дугообразных ядрах гипоталамуса, и предотвращает подавление его секреции, взаимодействуя с АПБ-нейронами, что обуславливает снижение потребления пищи и увеличение скорости метаболизма. Серотонин, вырабатываемый в желудочно-кишечном тракте, стимулирует его моторику, секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, определяет вкусовые ощущения, таким образом, внося свой вклад в энергетическую регуляцию [33].

Состав кишечной флоры или кишечного микробиома может способствовать ожирению. Поскольку наблюдение, что стерильные мыши весят меньше, чем мыши с нормальным кишечным микробиомом [84], было проведено большое количество исследований, демонстрирующих связь между бактериями *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в кишечнике и развитием ожирения. Однако неясно, что связь является причинно-следственной [132].

Всё же не все люди, подверженные влиянию урбанизации, страдают ожирением, что говорит о наличии других механизмов развития ожирения, действующих на индивидуальном уровне. Несмотря на различия в имеющихся данных, исследования, включающие близнецов и семьи, показывают, что уровень наследуемости индекса массы тела (ИМТ) высок: от 40 до 70%. С появлением исследований генома было идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ (центральной нервной системы (ЦНС), пищеварения, дифференцировки адипоцитов, чувствительности к инсулину, липидного обмена, функционирования мышц и печени, кишечной микробиоты и т.д.). Однако идентифицированные локусы, как правило, обуславливают различия в ИМТ менее чем на 5%. Например, лица, являющиеся гетеро- или гомозиготами по аллелю риска гена *FTO* (fat mass and obesity associated), имеют массу тела в среднем на 1,2 и 3,0 кг больше, чем лица, не унаследовавшие этот аллель [120].

Более того, обширные исследования в области эпигенетики выявляют пренатальные и постнатальные воздействия, которые могут влиять на результаты

метаболического здоровья без изменения структуры ДНК и, таким образом, объяснять дополнительные индивидуальные различия в ИМТ [151].

В последнее время все большее количество исследований подтверждает значительный вклад кишечной микробиоты (КМ) в развитие и прогрессирование ожирения. Доказательством этой взаимосвязи является серия экспериментов, во время которых производилась пересадка КМ безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. За первые 2 нед наблюдения было отмечено увеличение массы жировой ткани на 60% без каких-либо количественных и качественных изменений в рационе питания мышей. Кроме того, у них развивались инсулинорезистентность, гипертрофия адипоцитов, было отмечено повышение уровня лептина и глюкозы крови, что указывает на немаловажную роль КМ в метаболизме и адипогенезе [124]. Микробиота кишечника, являясь, по сути, отдельным органом, включающим более 10^{13} микроорганизмов, с одной стороны, является относительно стабильной системой, с другой – подвержена изменениям, в том числе в результате воздействия генетических и алиментарных факторов. Количественное и качественное изменение ее состава, ведущее за собой активацию эндоканнабиноидной системы, может приводить к увеличению проницаемости кишечника и, как следствие, повышению уровня бактериального липополисахарида в сыворотке крови – бактериальной эндотоксемии. В свою очередь, бактериальная эндотоксемия способствует запуску хронического вялотекущего воспаления с экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкины- 1β [113]. Именно хроническое воспаление жировой ткани является одним из ведущих звеньев в патогенезе инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность – общим механизмом в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений [125]. В то же время, нейроэндокринные клетки кишечника являются самым крупным эндокринным органом, секретирующим более 20 различных гормонов. Регуляция пищевого поведения очень сложна и может быть рассмотрена на нескольких уровнях организации. На клеточном уровне в рамках оси «кишечник-головной мозг»

наиболее важное значение имеют глюкагоноподобный пептид 1 типа, пептид YY3-36, панкреатический полипептид, оксинтомодулин, грелин, амилин и холецистокинин [157]. Гормоны, синтезируемые в кишечнике, а также лептин, секретируемый жировой тканью, обеспечивают центральную нервную систему информацией о состоянии энергетического обмена.

Преобразование периферического сигнала о голоде и насыщении в ЦНС осуществляют катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) и индоламины (мелатонин, серотонин). Норадреналин, воздействуя на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы клеток паравентрикулярного и вентромедиального ядер гипоталамуса, способствует снижению чувства голода, но в то же время, стимулируя $\alpha 2$ -адренорецепторы, способствует увеличению аппетита [154]. Негативное влияние на метаболизм оказывает снижение уровня мелатонина вследствие нарушений сна: по данным E. Van Cauter (2011), повторяющиеся ночи недостаточного сна снижают чувствительность к инсулину без его компенсаторной секреции у здоровых взрослых [171]. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и другие изменения метаболических показателей встречаются при некоторых физиологических и патофизиологических состояниях, сопряженных со снижением уровня мелатонина в крови: старение, сахарный диабет, посменная работа и высокий уровень освещенности окружающей среды в ночное время [13,14,139]. В ряде исследований серотонинергическая недостаточность рассматривается как основная причина нарушений пищевого поведения и, как следствие, ожирения. Серотонин увеличивает синтез α -МСГ, активируя ПОМК/КАРТ-нейроны в дугообразных ядрах гипоталамуса, и предотвращает подавление его секреции, взаимодействуя с АПБ-нейронами, что обуславливает снижение потребления пищи и увеличение скорости метаболизма. Серотонин, вырабатываемый в желудочно-кишечном тракте, стимулирует его моторику, секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, определяет вкусовые ощущения, таким образом, внося свой вклад в энергетическую регуляцию [33]. На уровне функциональных систем пищевое поведение

контролируется сложной регуляторной системой, которая включает в себя множество резервных звеньев и потому обладает высокой надежностью [111]. Главным элементом этой системы является головной мозг, работа которого осуществляется по принципу «сенсорный вход – интеграция – ответ». Входящая информация может быть представлена не только вкусовым и механическим пищевым раздражителем в ротовой полости, но и обонятельной, зрительной и даже слуховой и соматосенсорной стимуляцией. Полученная сенсорная информация далее запускает работу второго звена регуляторной нервной системы – интегративного: гипоталамуса (arcuate nucleus), играющего главенствующую роль, а также лимбической системы, коры полушарий, среднего мозга и ствола мозга. Третье звено системы – ответ головного мозга. Он выражается в форме воздействия на вегетативную нервную систему, на эндокринную систему и на опорно-двигательный аппарат (формирование поведения). Наиболее интересным и не до конца изученным аспектом организации ответа является то, как пищевая мотивация транслируется в действие. Основными принципами, направляющими поведение, являются награда и наказание. И первый шаг, определяющий отношение к еде в предложенных обстоятельствах, – это решить, опасно или безопасно ее употребление, что достигается главным образом через процесс обучения. К участкам головного мозга, ответственным за опыт употребления той или иной пищи в контексте окружающей среды и социума, относятся: орбитофронтальная и префронтальная кора, передние отделы поясной извилины, островковая кора и гиппокамп. Особый интерес представляет дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК – 9, 46 поля Бродмана (ПБ)), под контролем которой осуществляются кортиколимбические механизмы достижения награды/удовлетворения.

В настоящее время рассматривается несколько теорий ожирения, связанных с нарушениями работы центральной регуляторной системы:

1) Теории избыточной активации системы награждения и ее повышенной сенсibilизации (reward surfeit and incentive sensitization) - предполагают, что изначально у некоторых людей система награждения гиперактивируется на прием

пищи [103], либо это происходит за счет повышенной сенсibilизации указанной системы в ответ на повторяющийся прием аппетитной пищи, что приводит к активации дофаминергических нейронов не на прием пищи, а на другие стимулы, и побуждает к перееданию [50];

2) Согласно теории недостаточной активации системы награждения (reward deficit), дофаминсодержащие участки головного мозга, наоборот, обладают пониженной чувствительностью, и для достижения необходимого уровня их активации требуется более мощная и длительная стимуляция – что опять же приводит к перееданию [42];

3) Нарушение ингибиторного контроля при снижении активации префронтальной коры также может приводить к повышенной чувствительности к эффекту награды при приеме аппетитной высококалорийной пищи [55].

В основе лечения ожирения лежит модификация образа жизни, сопряженная с соблюдением принципов рационального питания со снижением суточной калорийности рациона и ограничением доли жиров до 25–30%, а также регулярными аэробными физическими нагрузками. Почти в ста процентах случаев ожирение сочетается с нарушением пищевого поведения того или иного типа, в связи с чем даже при наличии достаточной мотивации уменьшение количества употребляемой пищи и изменение ее состава трудно переносится больным. Это определяет сложности в достижении клинически значимого снижения массы тела и поддержании достигнутого результата. В таких случаях показана фармакотерапия ожирения [154]. Однако выбор лекарственных средств для коррекции данного заболевания ограничен, подавляющее большинство из них имеют центральный механизм действия, что, с одной стороны, обеспечивает более выраженное и стойкое снижение массы тела, с другой – сопряжено с определенным риском побочных эффектов. На сегодняшний день не существует таргетных препаратов для лечения ожирения, достаточно медленно продвигается разработка новых лекарственных средств [85,88]. В ряде случаев показано применение бариатрических операций [123]. Однако, несмотря на хорошие результаты в плане снижения массы тела и коррекции сопутствующих

метаболических нарушений, этот вид лечения связан с риском развития ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, а также требует пожизненной заместительной терапии препаратами железа, кальция и поливитаминами [38,41]. Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых подходов к терапии ожирения, таких как, например, методики нейростимуляции, осуществляемые с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга [164].

1.2 Эффективность лечения ожирения хирургическими методами

Бариатрическая хирургия возникла на стыке хирургической гастроэнтерологии и эндокринологии [111]. Исторически бариатрические операции возникли в результате наблюдения за больными, ранее перенесшими операции на желудочно-кишечном тракте по причинам, не связанным с ожирением. Вынужденное укорочение длины кишечника, резекция желудка, свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие безоаров в просвете желудка, стенозы выходного отдела желудка наводили на мысль о возможном применении этих вынужденных ситуаций в хирургии ожирения. От первых операций в прошлом веке до настоящего времени произошла качественная эволюция хирургических методов лечения ожирения. Наиболее часто цитируемый автор первой операции V. Henriksson, выполнивший в 1952 году резекцию тонкой кишки молодой женщине, страдающей сверхожирением, получил хороший быстрый результат. В дальнейшем, было начато активное освоение различных методов шунтирования кишечника (Linneear J.H., Kremen A.J., 1954), шунтирования желудка (Mason E.E., 1967) и далее по возрастающей – многовариантные модификации операций на ЖКТ [12].

На сегодняшний день уже установлена прямая зависимость между снижением веса пациентов после проведенного хирургического вмешательства и коррекцией сопутствующих патологических состояний [103]. Качество жизни пациентов после оперативного лечения значительно улучшается на фоне снижения массы тела и уменьшения проявлений метаболического синдрома [49].

Например, было показано, что хирургическое лечение ожирения сокращает темпы прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и риск общей смертности. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на грызунах и людях было доказано, что можно улучшить контроль диабета с помощью механизмов направленных на потерю веса [101].

После бариатрических операций наблюдается снижение уровня ТГ ХС ЛПНП, а также повышение уровня ХС ЛПВП. Улучшение показателей липидного обмена является не только прямым следствием уменьшения массы тела, но и следствием связанного с этим инсулинорезистентности [44].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее частых заболеваний, ассоциированных с морбидным ожирением [14]. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии, менее 50% пациентов с умеренным и тяжелым СД2 достигают и поддерживают гликемию на пороговом уровне. Обычное лечение СД2 лишь частично обеспечивает адекватный контроль гликемии и снижение сердечно-сосудистого риска. И этот контроль особенно сложен у пациентов с ожирением. Также следует отметить, что прием большинства антидиабетических препаратов может привести к увеличению веса, что может еще более ухудшить метаболический синдром [33]. После шунтирующих бариатрических вмешательств улучшение или нормализация показателей углеводного обмена отмечаются у 80-100% больных, нередко уже спустя несколько суток после операции, то есть задолго до значимого снижения массы тела [14]. Эти наблюдения позволяют предположить, что желудочное и билиопанкреатическое шунтирование могут быть самым эффективным методом пациентов с ожирением и сахарным диабетом, в том числе с тяжелой формой диабета, чем медикаментозная терапия [111].

В отечественной литературе вопрос о возможности коррекции сахарного диабета 2 типа хирургическим путем авторами впервые был поднят в 1999 г. При этом отмечалась возможность достижения хирургическим путем устойчивой ремиссии сахарного диабета 2 типа, которая не зависела от степени избыточной массы тела и без дополнительной сахароснижающей терапии [15,51,59,60,85].

С появлением эндоскопических технологий стали проводить такие операции как баллонирование и бандажирование просвета желудка. Применение этих методов позволило подготовить больных к более радикальным операциям на ЖКТ, не опасаясь за развитие серьезных осложнений. Многие бариатрические хирурги предпочтение отдают комбинированным операциям типа билиопанкреатического шунтирования [55].

В настоящее время в мире наиболее часто используется несколько видов операции при ожирении:

- лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка, приводящее к ограничению количества потребляемой пищи;
- различные модификации билиопанкреатического шунтирования;
- желудочное шунтирование с межкишечным анастомозом по Ру;
- рукавная гастропластика, заключающаяся в удалении части желудка – создание рестриктивного эффекта и гипотетический механизм удаления грелинпродуцирующей зоны [55].

Рестриктивные операции на желудке позволяют добиться снижения массы тела за счет ограничения количества потребляемой пищи [56,66,122]. В России наибольший опыт вертикальной гастропластики по методике E.Mason с формированием «окна» имел ВНЦХ РАМН, где Ю.И. Яшков и соавт. (2015) выполняли данную операцию в модификации E.E. Mason и G. Ramsey-Stewart [47,53,85,89,109]. За рубежом в 1983 году при формировании гастрогастрального соустья L. Kuzmak предложил использовать бандаж из силикона с надувающейся манжетой, соединенный с подкожным портом, через который можно было вводить или спускать жидкость для изменения калибра бандажа(lap-band) [11,16,54,89]. Гастрошунтирование относится к третьей группе операций. Она сочетает в себе ограничение объема желудка и выключение двенадцатиперстной и части тонкой кишки из пищеварения. Гастрошунтирование дало хорошие показатели снижения массы тела, но шунтируемый компонент привел к осложнениям в виде: железо-, В12- и фолиево-дефицитной анемии,

гастроинтестинальных язв, выраженного демпинг синдрома и остеопороза [53,62,78,88,97]. Каждая из этих операций, выполненная в отдельности не дает таких результатов как их сочетание. Эффект от вертикальной гастропластики с гастрощунтированием составляет до 80-90% потери избыточной массы тела [19,66,85,89,92]. Клинические результаты применения гастрощунтирования при морбидном ожирении, сочетающемся с сахарным диабетом 2 типа, были впервые наиболее полно представлены в работах W. Pories и соавт. (2021) у 121 из 146 (82,9%) больных сахарным диабетом 2 типа и у 150 из 152 (98,7%) больных с нарушенной толерантностью к глюкозе удавалось поддерживать нормогликемию, а также нормальный уровень гликированного гемоглобина и инсулина в течение длительного времени после гастрощунтирования. У больных, находившихся на инсулинотерапии перед операцией, уже вскоре после нее отпадала необходимость как в инъекциях инсулина, так и в других сахароснижающих препаратах [170]. Гипергликемия, хотя и в меньшей степени, сохранялась лишь у незначительной части больных (5,4%) в более старшей возрастной группе, с более длительным анамнезом заболевания, а также у пациентов с неудовлетворительным результатом гастрощунтирования, обусловленным реканализацией скрепочного шва. В 1995 г. эти же авторы показали, что хирургическое лечение более эффективно корректирует нарушения углеводного обмена, чем любой вид консервативной терапии, а еще чуть позже отметили снижение летальности до 1% в год среди прооперированных больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с 4,5% у неоперированных. Снижение уровня глюкозы, инсулина, лептина в крови было более выражено после гастрощунтирования по сравнению с больными, у которых удавалось поддерживать стабильную массу тела без хирургического вмешательства. Результаты исследований этой группы авторов дали основания предположить, что развитие сахарного диабета 2 типа является результатом аномальных сигналов со стороны начальных отделов кишечного тракта, заставляющих островковые клетки продуцировать избыточное количество инсулина. С этой точки зрения инсулинорезистентность рассматривалась как защитная клеточная реакция на гиперинсулинемию, а начальный отдел тонкой

кишки - как орган, в наибольшей степени ответственный за развитие сахарного диабета 2 типа. Таким образом, в дополнение к механизму действия рестриктивных операций при гастрощунтировании играют положительную роль следующие факторы:

- ограничение потребления высококалорийных углеводов за счет демпинг-синдрома. Во многих случаях страх перед развитием демпинг-синдрома удерживает пациентов от избыточного приема сладостей, а также молочных продуктов. С этой точки зрения демпинг-синдром рассматривается как желательный побочный эффект операции;

- выключение из пассажа пищи двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, способствующее снижению постпрандиальной секреции инсулина;

- наличие элемента мальабсорбции, особенно при дистальном варианте гастрощунтирования. При классическом варианте гастрощунтирования мальабсорбция происходит за счет ускорения транзита химуса по кишечному тракту. При дистальном варианте гастрощунтирования позднее включение в пищеварение желчи и сока поджелудочной железы приводит к селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов, аналогично с билиопанкреатическим шунтированием;

- изменение взаимодействия кишечных пептидов - GIP, GLP-1, PYY и др. (инкретиновый эффект). Считается, что желудочный ингибиторный пептид (GIP), вырабатываемый в начальных отделах тонкой кишки, а также глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), продуцируемый преимущественно L-клетками подвздошной кишки, выполняют роль сигнальной системы, осуществляющей взаимодействие между тонкой кишкой и инкреторной функцией поджелудочной железы в период интенсивного пищеварения [4,40,59,60,77]. Большинство указанных факторов начинает действовать уже с первых дней после гастрощунтирования, что способствует быстрой нормализации секреции инсулина и уровня гликемии, и, таким образом, наблюдаемый эффект гастрощунтирования при сахарном диабете 2 типа было бы также неправильно объяснять только с точки зрения снижения массы тела [4,68,85,89,98,122].

Международная федерация хирургии ожирения (IFSO) разработала показания к оперативному лечению морбидного ожирения. Для оценки эффективности оперативных вмешательств были приняты соответствующие критерии. Показаниями к оперативному вмешательству при лечении морбидного ожирения являются: ИМТ более 40 кг/м²; наличие у больного заболеваний, связанных и прогрессирующих в связи с ожирением; неэффективность консервативной терапии; отсутствие у больного эндокринной патологии, вызывающей ожирение [4,35,89,97]. В настоящее время предложено свыше 40 видов бариатрических операций. По механизму действия все операции можно разделить на 3 группы [78,85,89]:

- операции, направленные на уменьшение поверхности всасывания;
- операции, по ограничению объема потребляемой пищи;
- оперативные вмешательства, сочетающие два предыдущих механизма действия [43,62,85,89].

Мировой клинический опыт последних десятилетий демонстрирует, что консервативное лечение пациентов с ожирением помогает лишь на начальных этапах заболевания. При морбидном ожирении с ИМТ более 40 кг/м² консервативное лечение либо малоэффективно, либо эффект от такой терапии незначительный и кратковременный, что было доказано во множестве исследований [61,88,89,122]. Консервативное лечение имеет неудовлетворительные результаты у 95% пациентов, страдающих морбидным ожирением. Поэтому можно обосновано сделать вывод, что бариатрической хирургии следует быть частью ядра хирургической помощи [4,6,16,46,50,51].

В долгосрочном исследовании SOS (Sweden Obesity Study) группа из 2010 пациентов, подобранных по возрасту, полу, ИМТ и сопутствующим заболеваниям и перенесших хирургическое лечение, сравнивалась в течение 15 лет с группой контроля из 2037 пациентов, получавших консервативное лечение. Было показано, что операции, целью которых было снижение веса, часто приводили к исчезновению или улучшению течения сахарного диабета 2 типа, а также к снижению риска развития инфаркта миокарда в 43% случаев, а общей смертности

- на 31%. Причем уменьшение, как частоты инфаркта миокарда, так и общей летальности, наблюдалось у больных сахарным диабетом 2 типа.

Послеоперационная летальность была низкой и составляла 0,25%. Менее впечатляющие результаты были получены у пациентов, находившихся на консервативной терапии [29,43,50,89].

Во всем мире резко возрастает интерес к бариатрической хирургии. Число больных, оперированных по поводу ожирения, неуклонно растет, в том числе и в России. Современная медицина находится в стадии поиска решения проблемы ожирения, и считается, что хирургическое лечение – безальтернативный метод борьбы с этим недугом (№3,5). Хирургическое лечение при морбидном ожирении показано при соблюдении нескольких критериев:

- неэффективность ранее проводимых консервативных мероприятий;
- индекс массы тела (ИМТ) > 35 при наличии сопутствующих заболеваний, на которые можно воздействовать путем снижения массы тела;
- ИМТ > 40 (независимо от наличия и числа сопутствующих заболеваний) [42].

Доказано, что применяемые консервативные методы коррекции такой патологии, как морбидное ожирение, неэффективны, так как более 95% пациентов не могут достичь и потом удержать клинически значимого снижения массы тела. В связи с этим методом выбора лечения данной патологии является хирургический [111].

Лечение морбидного ожирения должно осуществляться радикальным подходом, и поиск определяется ассоциированными с ожирением тяжелыми заболеваниями и состояниями: сахарный диабет 2 типа, остеоартроз, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, репродуктивные расстройства [43].

1.3 Роль грелина в норме и патологии

1.3.1 Физиологическая роль грелина

Современный взгляд на патогенез ожирения сводится к представлению о причинно-следственной связи генетически детерминированных процессов с нарушением режима потребления пищи. Основные регуляторы – гормоны лептин и грелин, которые отвечают за накопление жировой массы в организме. Лептин подавляет аппетит, в то время как грелин выступает его антагонистом – он стимулирует аппетит. И, не вдаваясь в подробности многофакторных связей нарушения жирового обмена, нужно сказать, что сама по себе проблема ожирения по сей день остается открытой, а лечение этого недуга – трудно разрешимой задачей [42].

У здоровых худощавых людей концентрация грелина пульсирующая, с циркадными (суточными) и ультрадианными (от 0.5 до 20 ч.) ритмами, с подъемом уровня ночью [138,121]. Уровень циркулирующего в крови грелина модулируется количеством потребляемой энергии – повышается в состоянии голода и снижается через 60-120 мин. после приема пищи [168]. При ожирении и некоторых патологических состояниях концентрация грелина держится на низком уровне, и напротив – растет во время голодания и при потере веса, после резекции желудка и нервной анорексии [134]. Кроме того, зафиксировано повышение уровня грелина при стрессе [127], а у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в стадии обострения, уровень грелина может возрастать в три раза и коррелировать с тяжестью заболевания [129]. Кроме этого, уровень грелина в сыворотке крови находится под влиянием коротких и долгосрочных изменений в энергетическом гомеостазе, роста и полового созревания [118]. Исследователи отмечают увеличение уровня грелина в сыворотке крови в течение первых двух лет после рождения, с последующим понижением до завершения полового созревания и еще более заметным снижением у людей старше 70 лет. Гендерные различия по уровню циркулирующего грелина до сих пор являются спорными

[130]. Суточные изменения общего уровня грелина (ацилгрелин+деацилгрелин) в плазме крови, % от суточного показателя [165,169].

В настоящее время известно две основные группы гормонов, регулирующих пищевое поведение: оказывающие орексигенный эффект и обладающие анорексигенным действием; и три основных гормона пищевого поведения: лептин, грелин, серотонин. Лептин секретируется адипоцитами, плацентой, слизистой дна желудка, скелетными мышцами, эпителием молочных желез. Этот гормон подавляет чувство голода и секрецию инсулина, вызывает инсулинорезистентность, усиливает термогенез. Грелин отвечает за появление чувства голода, вырабатывается желудком и тонким кишечником. Перед приемом пищи уровень грелина в крови повышается и возникает ощущение голода, связанное с воздействием этого гормона на гипоталамус. Серотонин содержится в энтерохромаффинных клетках кишечника, гипоталамусе и среднем мозге, тромбоцитах. Дефицит серотонина приводит к усилению аппетита, алкоголизму, табакокурению, депрессии, утрате контроля над агрессивностью. При нарушении соотношения этих гормонов формируется атипичное пищевое поведение [103].

В ряду гормонов, стимулирующих потребление пищи, грелину отводится особая роль: пептидный регулятор с широким спектром биологической активности. Основным местом синтеза грелина являются клетки слизистой оболочки фундального отдела желудка. Уровень грелина в крови максимален в состоянии натощак; прием пищи, напротив, тормозит секрецию гормона [4,16]. Ответственным за регуляцию потребления пищи является гипоталамус, который получает сигналы от внешней и внутренней среды о потребности в энергии [103]. Известно большое количество центральных и периферических пептидов, вовлеченных в регуляцию аппетита, пищевого поведения и массы тела. Функция грелина не ограничивается стимуляцией аппетита: гормон вовлечен в регуляцию моторики желудка, вкусового восприятия, пищевого поведения, секреции гормона роста, цикла «сон-бодрствование», а также метаболизма глюкозы [3,4].

Грелин («ghre» - расти, in «relin» = «release» - высвободить) представляет собой пептидный гормон, содержащий 28 аминокислотных остатков, полученный

последовательной деградацией белкового предшественника препрогрелина и прогрелина [14]. Впервые был открыт в процессе изучения рецептора к соматотропин-рилизинг фактору (growth hormone secre-tagogue receptor, GHSr) в 1999 году японским ученым Масаясу Коджима и его коллегами. Ген грелина расположен на 3 хромосоме 3p25-26, состоит из 5 экзонов и кодирует 117-аминокислотный пептид – препрогрелин. Прогормон грелина продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка и секретируется в общий кровоток. Секреция грелина начинается еще внутриутробно, влияет на рост и развитие ребенка. Продукты экспрессии грелинового гена – три формы пептидов:

- ацилированный грелин (С-грелин);
- неацилированный грелин (дезацилгрелин);
- обестатин.

Его находят в эндокринных Х/А-клетках мышечного слоя дна желудка [160], а также в тонкой и толстой кишках [157], но наибольшая концентрация наблюдается в стенке дна желудка. Уровень грелина в плазме крови снижают: прием пищи; избыточная масса тела; парентеральное питание; введение длинноцепочечных ($C \geq 12$) жирных кислот в двенадцатиперстную кишку; глюкоза и жиры (но не белки). Его повышают: голод, похудение и лишение сна. Рецепторы к грелину есть в желудке, нейронах ауэрбахова сплетения и толстой кишке. Грелин участвует в регуляции потребления пищи: (а) краткосрочной — уровень пептида повышается перед едой и снижается после нее; и (б) долгосрочной — грелин увеличивает количество жира в теле. Введенный внутривенно грелин стимулирует образование HCl в желудке [135]. Поскольку периферический грелин непосредственно воздействует на функции ЖКТ, информация о происходящих изменениях поступает в мозг, который соответственно регулирует пищевое поведение. Через ваго-вагальный рефлекс грелин стимулирует моторику желудка [156]. Грелин усиливает аппетит при внутривенном и подкожном введении. Эффект подтвержден на пациентах, как анорексичных [158], так и ожиревших [139]. Через вагусные афференты

периферический грелин усиливает моторику antrum pyloricum и deodenum [33], усиливает выброс норадреналина в мозге, чем усиливает аппетит. Не только грелин участвует в передаче по блуждающему нерву «голодных» сигналов в мозг, но грелин — единственный кишечный гормон, способный передавать этим путем такие сигналы. Грелин воздействует на мозг и через рецепторы в субфорникальном органе (на внешней стороне ГЭБ) и дугообразном ядре (видимо, для этого пептида доступном). У мышей, нокаутных по гену GHS-R, периферический грелин аппетита не стимулирует [164]. Системное введение грелина здоровым молодым добровольцам увеличивало долю δ -сна. По этому поводу замечено, что вечернюю работу следует заканчивать не слишком поздно — так, чтобы грелин успел навеять глубокий сон, но не успел позвать к холодильнику [137]. У человека обнаружена система для транспорта грелина из крови в мозг, но системно введенный грелин проходит сквозь ГЭБ слишком медленно по сравнению с оказываемым им орексигенным действием. Ожиревшие и старые мыши и вовсе теряют способность транспортировать грелин из крови в мозг. Триглицериды плазмы, наоборот, способствуют транспорту грелина [120]. Парентеральное питание, снижающее уровень грелина, не ослабляет чувства голода [152], следовательно, грелин — не единственный медиатор голода (ту же роль выполняет и снижение концентраций многочисленных «гормонов сытости»). Рецепторы к грелину GHS-R присутствуют в мозге. У нормально питающихся крыс центральное введение грелина вызывает голодную двигательную активность двенадцатиперстной кишки и усиливает аппетит более мощно, чем при системном введении, а хроническое центральное введение вызывает у крыс повышение массы тела и количества жира в теле. Грелин, введенный в мозг, снижает физическую активность, что способствует увеличению массы тела [120].

Доказано, что экспрессия гена грелина происходит в островковых эндокринных клетках, начиная с середины внутриутробного развития вплоть до 1 месяца постнатального развития. У крыс началу экспрессии гена грелина в островках предшествует его экспрессия в желудке, у человека наоборот — сначала

в островках. Островковые клетки грелина сохраняются и у взрослых, хоть и в меньших количествах [33].

Также доказано, что грелин осуществляет коротко- и долговременную регуляцию аппетита и массы тела. У здорового человека уровень грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после еды. Есть некоторые исследования, что у людей с повышенной массой тела постпрандиальное снижение грелина отсрочено по времени, что способствует развитию ожирения в последующем. В физиологических условиях грелин – системный гормон голода и увеличивает потребление пищи. У грызунов системное введение высоких доз грелина вызывает быстрый орексигенный ответ, а хроническая стимуляция рецепторов грелина повышает массу жировой ткани. Более высокие уровни грелина наблюдаются в периоды состояний, связанных с более низкими запасами энергии, такими как кратковременное голодание, раковая кахексия, а также нервная анорексия [12].

Показано, что грелин способствует увеличению объема принимаемой пищи посредством воздействия на гипоталамус, поэтому изначально функция грелина оценивалась только как гормон голода. В то же время гормон может действовать и на специализированные клетки гипоталамуса, вызывающие аппетит, то есть обуславливать эмоционально-мотивационные характеристики удовлетворения пищевой потребности [49].

Эндогенный грелин можно связать с активностью гипоталамуса, регулирующего чувство голода, и префронтальной корой, в ответ на вкусовую стимуляцию. Активация этих центров грелином предполагает, что повышение потребления пищи – более сложный механизм, чем простое физическое ощущение голода или насыщения [42].

В последнее время действие грелина условно разделено на гипоталамическое и экстрагипоталамическое. К гипоталамическим функциям грелина относятся: энергетический баланс, регуляция метаболизма глюкозы, стимуляция пищевого поведения, эндокринная регуляция [55]. Наиболее изученные физиологические эффекты грелина:

- усиление чувства голода и стимуляцию потребления пищи;
- регуляцию циклов сон-бодрствование и поведенческих реакций;
- регуляцию моторики желудка и двенадцатиперстной кишки;
- уменьшение активности репродуктивной системы;
- кардиопротективное действие;
- анти-пролиферативное действие в неопластических клетках;
- участие в иммунных реакциях;
- стимуляцию секреции пролактина, АКТГ и вазопрессина [103].

Грелин преимущественно синтезируется в желудке и секретируется в общий кровоток. В желудке, который считается основным источником грелина, грелиновые ветви имеют тенденцию плотно располагаться в основании слизистых желез желудка и не имеют прямого контакта с желудочным содержимым. Есть достоверные данные, что грелиновые клетки, хоть и в меньшей степени, располагаются по всей длине ЖКТ, где прямо связано с содержимым кишечника. И грелин, и его рецепторы локализуются в различных областях головного мозга, таких как гипофиз и периферических тканях, таких как кишечник, почки, легкие, сердце, яичники, островки поджелудочной железы [43]. Будучи гормоном, главным образом, периферического происхождения и вырабатываясь в желудке, грелин воздействует на разные области мозга, связанные с контролем центров голода-насыщения: через ядра гипоталамуса и мезокортико-лимбический путь [101].

Для участия в физиологических процессах необходимо взаимодействие грелина с рецепторами органов-мишеней. Рецепторы грелина были обнаружены значительно раньше, чем сам гормон, в гипофизе и гипоталамусе. В медицине у этих рецепторов есть еще одно название – секреторные рецепторы гормона роста GHSR [49]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, при этом биологическую активность связывают только с первой формой. Вторая изоформа рецептора GHSR1B считается фармакологически инертной [50]. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках

поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также в структурах головного мозга: передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [44]. Основные эффекты грелина осуществляются при связывании с изоформой GHSR1A. Рецепторы грелина GHSR1A, связываясь с ацилированным грелином, вовлечены в регуляцию широкого диапазона биологических эффектов, в том числе – в стимуляцию высвобождения гормона роста, усиление чувства голода, модуляцию глюкозы и метаболизм липидов, регуляцию моторики ЖКТ и иммунной функции, защиту клеток нервной и сердечно-сосудистой систем [49].

Посттрансляционная модификация грелина, необходимая его функциональной активности, осуществляется ферментом О-ацил-трансферазой (GOAT, GOAT), находящемся на мембране клеток, производящих грелин в желудке и поджелудочной железе. Грелин ацилируется по 3-му остатку серина (Ser3) грелин-О-ацилтрансферазой. Открытие данного фермента, ответственного за процесс ацилирования грелина, было важным этапом в понимании физиологической роли грелина [103].

Дезацилгрелин представляет собой наиболее стабильную и долгоживущую форму грелина, циркулирующую в плазме крови. Ацилированный грелин быстро деградирует в образцах плазмы или сыворотки и достоверное его определение связано с методическими трудностями. Относительное содержание дезацилгрелина к общему грелину по данным разных авторов составляет от 60 до 90%, тогда как ацилированный грелин составляет около 10% общего содержания всех форм грелина [103].

1.3.2 Нарушение секреции грелина при патологии

Появляются все новые данные об участии грелина в патогенезе разных патологических состояний. Обнаружено, что из-за нехватки сна возникает гиперсекреция грелина. Именно поэтому при дефиците сна у людей появляется потребность в ночной еде и увеличивается масса тела. Гиперсекреция грелина

вызывает развитие ожирения. Однако, с появлением тучности уровень грелина в крови снижается, и возникает стойкая гипогрелинемия. При ожирении, в отличие от лиц с нормальной массой тела, после еды уровень грелина не снижается. В этом заключается одна из причин того, что у больных ожирением не возникает постпрандиального чувства сытости [101].

В ходе изучения работ, полученные сведения говорят о том, что грелин предотвращает нейровоспаление и нейродегенерацию при различных патологических состояниях [4,16,60]. Исследования показали, что грелин приводит к снижению уровня мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-18); уровня белков, связанных с пироптозом (NLRP3, Caspase1-P20, HMGB1 и Gasdermin D); уровня фосфорилирования NF- κ B. Противовоспалительное действие грелина было продемонстрировано на модели амиотрофического склероза, которое выражалось в снижении уровня мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Сходные результаты получены и на моделях болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА). Так, у мышей с БА грелин ослабил секрецию IL-6 клетками микроглии и предотвратил разрушение дофаминергических нейронов ядра одиночного тракта (nucleus tractus solitarii). У крыс с БП грелин обладал нейропротекторным действием в коре головного мозга, повышая уровень фосфорилированных форм внеклеточной киназы (ERK)1/2 и киназы-3 β гликогенсинтетазы (GSK-3 β). Грелин защищает нейроны, предотвращая высвобождение цитохрома C и снижая уровень активации каспазы-3. В одной из работ грелин снизил уровень повреждения легких, это было показано с помощью гистологического исследования и выявления уровней мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-18) в тканях легких. В другой работе грелин снизил последствия черепно-мозгового повреждения посредством снижения уровня мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-18) и уровня белков, связанных с пироптозом (NLRP3, Caspase1-P20, HMGB1 и Gasdermin D). Терапевтическое действие грелина было показано на линии лимфобластных клеток, полученных от детей с расстройствами аутистического спектра, в которых был повышен уровень

экспрессии провоспалительных генов по сравнению с обычно развитыми детьми. Терапевтическое действие грелина заключалось в снижении уровня экспрессии генов TNF- α и NF- κ B. Эндогенный грелин защищает от гибели нейронов и когнитивных нарушений после церебральной ишемии, а также ослабляет нейровоспаление и демиелинизацию при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите.

1.3.3 Роль грелина в патогенезе морбидного ожирения

Больные с ожирением, в сравнении с пациентами с нормальной или избыточной массой тела, имели более высокий уровень HbA1c и более низкий уровень ХСО ЛПВП. Наблюдалась тенденция к более низкому уровню С-пептида в группе пациентов с ожирением. Инсулинотерапию получали 31 пациент без ожирения и 72 пациента с ожирением (74 и 88%, соответственно). Суточная доза инсулина больше у лиц с ожирением: 54 [32; 76] и 39 [15; 55] ОЕД ($p=0,005$). Среднесуточный уровень гликемии, а также индекс CONGA-2 также выше у лиц с ожирением; другие параметры ВГ не показали межгрупповых различий. Общая масса ЖТ, масса ЖТ на туловище, в центральной области живота и на бедрах ожидаемо оказалась больше у больных с ожирением в сравнении с пациентами с ИМТ <30 кг/м². Уровень грелина натощак у пациентов с СД 2-го типа оказался существенно меньшим, чем у здоровых лиц (в среднем в 2,5 раза: 240 [220; 320] и 490 [360; 720] пг/мл, соответственно; $p<0,00001$). При этом у пациентов с ожирением концентрация грелина значимо ниже, чем у больных с ИМТ <30 кг/м² ($p=0,002$). Уровень грелина показал обратную корреляцию с ИМТ ($r=-0,42$; $p<0,0001$). У женщин наблюдалась отрицательная взаимосвязь между уровнем грелина и окружностью бедер ($r=-0,41$; $p=0,0002$); у мужчин подобная взаимосвязь отсутствовала ($r=-0,16$; $p=0,28$). Связь концентрации грелина с окружностью талии была слабой и статистически не значимой ($r=0,16$; $p=0,08$). Уровень грелина отрицательно коррелировал с общей массой ЖТ ($r=-0,42$; $p=0,003$) и массой ЖТ на бедрах ($r=-0,34$; $p=0,02$). При этом у мужчин

наблюдалась обратная взаимосвязь между уровнем грелина и соотношением массы ЖТ в зонах android/gynoid ($r=-0,36$; $p=0,01$), а у женщин данная взаимосвязь была положительной ($r=0,47$; $p=0,0002$).

Наблюдалась слабая положительная корреляция между концентрацией грелина и общей массой нежировых мягких тканей ($r=0,32$; $p=0,03$). С другими параметрами КСТ концентрация грелина не коррелировала.

У пациентов с СД в сравнении с контролем выявлено значительное повышение уровня лептина ($p<0,0001$), резистина ($p<0,0001$) и висфатина ($p=0,0003$). Уровни этих гормонов достоверно выше у больных с ожирением.

Концентрация грелина обратно взаимосвязана с уровнем резистина ($r=-0,58$; $p<0,0001$) и висфатина ($r=-0,5$; $p<0,0001$). Данные взаимосвязи более тесные у мужчин ($r=-0,63$; $p<0,0001$ и $r=-0,57$; $p<0,0001$, соответственно). Связь с уровнем лептина оказалась слабой ($r=-0,21$; $p=0,02$). Нами зафиксированы положительные взаимосвязи между уровнем грелина и ночными параметрами ВГ: SD ($r=0,46$; $p=0,0001$), MAGE ($r=0,37$; $p=0,002$) и HbGI ($r=0,29$; $p=0,02$). При этом со средним «мониторным» уровнем глюкозы, суточными параметрами ВГ, уровнем HbA1c и С-пептида концентрация грелина не коррелировала. Уровень грелина у мужчин и женщин значимо не различался ($p=0,73$). Не выявлено значимых взаимосвязей между концентрацией грелина и возрастом, длительностью СД, уровнем ХС, триглицеридов и мочевой кислоты. Концентрация грелина значимо не различалась в группах больных, получавших и не получавших инсулин ($p=0,28$), а также у пациентов на разных режимах инсулинотерапии ($p=0,77$).

С суточной дозой инсулина уровень грелина не коррелировал ($r=0,13$; $p=0,2$).

В многофакторном пошаговом регрессионном анализе общая масса ЖТ оказалась наиболее значимым предиктором концентрации грелина в сыворотке крови ($\beta=-0,46$; $R^2=0,18$; $p=0,002$).

Результаты исследования свидетельствуют об ассоциации между ожирением, распределением и дисфункцией ЖТ и сывороточным уровнем грелина в состоянии натощак у больных СД 2-го типа. Данные согласуются с

результатами других исследований, выявивших снижение уровня грелина в циркуляции у пациентов с метаболическим синдромом [126] и СД 2-го типа [124]. В данном исследовании зафиксирована обратная взаимосвязь между уровнем грелина и ИМТ и показали, что данная взаимосвязь реализуется через массу ЖТ. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между аккумуляцией жира и снижением продукции грелина, не вполне ясны. Ранее показано, что концентрация грелина у здоровых людей снижается после пероральной или внутривенной нагрузки глюкозой; снижение уровня грелина зафиксировано и у пациентов с СД после приема пищи [120]. По экспериментальным данным, высокое содержание жира в пище уменьшает продукцию грелина в желудке и его уровень в плазме крови [154]. Эти данные позволяют предполагать, что секреция грелина подавляется в условиях положительного энергетического баланса. С этим предположением согласуется факт увеличения концентрации грелина у пациентов с СД2-го типа на фоне гипокалорийной диеты [139], а также у пациентов, перенесших бариатрические операции на желудочно-кишечном тракте с сохранением фундального отдела желудка [131].

Представляет интерес взаимосвязь снижения продукции грелина с характером ожирения и ассоциированными с ожирением метаболическими расстройствами. Ранее сообщалось, что у больных СД 2-го типа уровень грелина в плазме обратно коррелирует с индексом инсулинорезистентности НОМА [10,13]. В нашем исследовании уровень грелина показал взаимосвязь с общей массой ЖТ, однако связь с массой туловищного жира и массой ЖТ в центральной области живота не зафиксирована. Следует заметить, что в данном исследовании мы не оценивали содержание висцеральной ЖТ, масса которой в наибольшей степени ассоциирована с чувствительностью к инсулину [132]. Возможно, взаимосвязь между снижением уровня грелина и аккумуляцией жира несколько различается у мужчин и женщин. По нашим данным, у мужчин с СД2-го типа уровень грелина находится в обратной взаимосвязи с соотношением массы ЖТ в центральной области живота и на бедрах, в то время как у женщин уровень гормона ассоциирован с гиноидным ожирением. Связь дефицита грелина с ожирением

подтверждают обнаруженные нами взаимосвязи между уровнем гормона и признаками гормональной дисфункции ЖТ. В качестве маркеров гормональной функции ЖТ выбраны лептин, резистин и висфатин. Известно, что как подкожная, так и висцеральная ЖТ вносят существенный вклад в продукцию данных адипокинов у человека, экспрессия их генов возрастает при ожирении и может играть существенную роль в развитии инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств [6,56]. Зафиксирована обратная связь между снижением уровня грелина и увеличением продукции резистина и висфатина. В настоящее время нет данных о прямых взаимодействиях грелина и адипокинов на уровне секреции и реализации действия гормонов. Вероятно, выявленные нами взаимосвязи между уровнем грелина и адипокинов носят непрямой характер и объясняются зависимостью данных гормонов от энергетического баланса и/или массы ЖТ. В данной работе мы зафиксировали положительные взаимосвязи между уровнем грелина и ночными параметрами ВГ, отражающими колебания уровня глюкозы преимущественно в диапазоне гипергликемии [48]. Заметим, что именно ночная ВГ в наибольшей степени связана с особенностями гормональной регуляции, так как на дневные параметры ВГ оказывают влияние приемы пищи и физическая активность. Суточные ритмы грелина и инсулина реципрокны: секреция грелина повышается в ночные часы, когда уровень инсулина минимален [15,164]. Грелин оказывает гипергликемический эффект, тормозя секрецию инсулина [50,59]. В связи с этим, можно предположить, что снижение секреции грелина может способствовать уменьшению колебаний гликемии у больных СД. Согласно другой гипотезе, не предполагающей прямых причинно-следственных связей между недостаточностью грелина и ВГ, «сглаживающий» эффект на ВГ оказывает инсулинорезистентность, с которой может быть ассоциирован дефицит грелина.

Прогностическая значимость дефицита грелина при СД и ожирении нуждается в уточнении. Предполагают, что снижение продукции грелина может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии. Рецепторы грелина широко представлены в сердечно-сосудистой системе. Гормон повышает

сократительную способность миокарда, уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, оказывает дилатирующее воздействие на периферические сосуды, снижает артериальное давление [49]. Грелин стимулирует ангиогенез в условиях ишемии и рассматривается как перспективное средство для лечения критической ишемии нижних конечностей [44]. По данным длительного (19 лет) проспективного исследования, высокий уровень грелина у исходно здоровых лиц является протективным фактором в отношении развития ишемической болезни сердца [43]. Низкий уровень грелина в острый период инфаркта миокарда оказался предиктором развития СД 2-го типа в течение года наблюдения [101].

Проведенное исследование имеет очевидные ограничения. Во-первых, исследовали уровень грелина только в состоянии натощак и не оценивали его постпрандиальных колебаний. Во-вторых, измеряли уровень общего грелина, не дифференцируя ацилированную и неацилированную формы гормона. Поперечный дизайн исследования не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками. Вместе с тем в данной работе впервые показаны взаимосвязи между снижением уровня грелина, распределением и дисфункцией жировой ткани, а также ночными параметрами ВГ у больных СД2-го типа. Механизмы подавления продукции грелина при ожирении и СД 2-го типа заслуживают дальнейших исследований. Между тем уже сейчас очевидно, что снижение уровня грелина может являться своеобразным маркером выраженности ожирения и гормональной дисфункции ЖТ у больных СД 2-го типа: больные СД 2-го типа характеризуются сниженным уровнем грелина в сыворотке крови в состоянии натощак. Снижение концентрации грелина у этих больных ассоциировано с ожирением, дисфункцией жировой ткани и с уменьшением параметров ВГ в ночные часы [148].

Цель хирургического лечения заключается во влиянии на течение заболеваний, связанных с ожирением, улучшение качества жизни пациентов, снижение риска инвалидизации и преждевременной смерти за счет значительного снижения массы тела путем уменьшения потребления пищи или ограничения всасывания в желудочно-кишечном тракте [111].

Ключевой элемент в оценке эффективности бариатрических вмешательств это снижение процента начального превышения массы тела (ПНПМТ). Теоретически пациент может потерять 100% своего ПНПМТ и вернуться к нормальному ИМТ. Бариатрические хирургические вмешательства приводят к различному снижению ПНПМТ, что зависит от того, как хорошо пациент придерживается рекомендованной диеты и степени физической активности [4,46,85,89]. От сложности и объема оперативного вмешательства зависит и насколько пациенту требуется придерживаться диетических рекомендаций – действует принцип: «Малая операция – большие ограничения; большая операция – ограничений нет». По общему мнению, вмешательство признают успешным, если снижение ПНПМТ происходит на 50% при произвольном определении. В последнее время подвергают сомнению, что абсолютная потеря массы тела является правильной переменной, определяющей успешность вмешательства, так как многих пациентов больше интересует снижение факторов риска возникновения сопутствующих заболеваний, чем абсолютное снижение массы тела [43,66,100]. Критерии включают снижение необходимости применения противодиабетического лечения, нормализацию артериального давления, снижение содержания липидов сыворотки крови, увеличение подвижности, улучшение качества жизни и т.п. Несмотря на вышеперечисленное, большинство опубликованных результатов для облегчения описания соотношения использует абсолютное снижение ПНПМТ, которое явно неблагоприятно в случае вмешательств при чрезмерном патологическом ожирении [4,5,6,11,17,60]. Снижение массы тела обычно достигает максимума к 18-24 месяцу после операции.

Шунтирующие операции приводят к снижению ПНПМТ более чем на 10% в сравнении с только уменьшающими объем желудка вмешательствами. Критический вопрос, который обычно задают люди, скептически относящиеся к хирургическому решению проблемы, касается риска бариатрических операций. Согласно некоторым сообщениям, после бариатрических операций имеются

хорошие результаты в первые 2 года, а затем имеется тенденция к ухудшению результата на протяжении следующих 5 лет.

Обычно скептики предполагают, что пациенты, не вернувшиеся для последующего наблюдения имеют отрицательный результат, хотя прямых доказательств этому нет.

В равной степени они могли не вернуться для последующего наблюдения по той причине, что имеют стабильную массу тела и довольны результатом. Лучшее опубликованное долгосрочное наблюдение из США, доложивших о долгосрочном наблюдении в течение 14 лет за 96% пациентов, которым был наложен обходной анастомоз. Лечение оказалось столь же эффективным, как и в самом начале [6,19,85,100,122]. Критический анализ большей части опубликованных долгосрочных наблюдений за больными, подвергнутыми вертикальной гастропластике и наложению бандажа или формированию обходного желудочного анастомоза, показал незначительное отклонение в сторону увеличения массы тела, но, тем не менее, показывает хорошие результаты хирургических вмешательств [4,38,77,89].

Проспективный анализ соотношения цены и эффективности вертикальной гастропластики, проведенный в Нидерландах, показал, что в результате оперативного вмешательства наблюдается прибыль в виде улучшения качества и продолжительности жизни, и уменьшения стоимости медицинского обслуживания метаболического синдрома [19,26,43,92,164]. В развитых странах мира, таких как США, Великобритания, Германия расходы на борьбу с ожирением составляют 8-10% от годовых затрат на здравоохранение в целом. Ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех ассоциированных заболеваний. Экономические затраты на лечение больных с ИМТ > 35 в 3 раза выше, чем на лечение людей, имеющих массу тела в пределах нормы [4,10,15,43,100,164]. Существуют разработанные алгоритмы ведения больных с ожирением в зависимости от степени ожирения, однако они не исчерпывают все случаи, встречающиеся на практике, поэтому оптимальный результат можно получить только по индивидуально разработанным комплексным программам по

коррекции массы тела и ассоциированных с ожирением заболеваний [5,6,16,122].
Определяющим же в выборе тактики и характера лечения остается степень выраженности ожирения, наличие коморбидных нарушений и/или заболеваний, длительность заболевания, предшествующий опыт лечения, личностные особенности пациента, его образа жизни, питание, возраст.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы экспериментального исследования

При экспериментальных исследованиях на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России нами были проанализированы результаты изменения уровня грелина в сыворотке крови в организме крыс. Эксперимент выполнен на двух группах белых половозрелых неинбредных самцов крыс Wistar ($n=98$), массой в $230 \pm 27,5$ грамм. Было прооперировано 85 крыс методом продольной резекции желудка, выделена группа контроля (13 крыс). Исследования проводились в соответствии с требованиями правил проведения работ с экспериментальными животными, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/18.03/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Выбор экспериментальных животных, протоколы проведения экспериментальных исследований, вывод животных из эксперимента утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. У всех 98 крыс была взята кровь исходного статуса, у оперированных на 1, 90, 7, 14, 21 и 30-е сутки с помощью набора для определения грелина методом ИФА. В разные сроки раннего послеоперационного периода 22 животных погибло. Таким образом, полноценно исследованы изменения массы тела и уровень грелина в сыворотке крови 64 крыс основной группы и 12 из группы сравнения. Также проведено морфологическое исследование резецированных желудочных препаратов.

2.2 Общая характеристика пациентов

Клинико-лабораторные исследования проведены у пациентов с морбидным ожирением (МО) на базе клиники хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. В настоящее время клиника располагает опытом выполнения разнообразных инвазивных бариатрических процедур у 304

пациентов, у которых ИМТ превышал 30 кг/м². В последние годы предпочтение отдавалось применению рестриктивных методик, в частности рукавной (sleeve) резекции желудка, выполняющейся в основном в лапароскопическом варианте. Альтернативой рукавной резекции желудка, направленной на уменьшение объема органа, является операция гастропликация, разработанная в нашей клинике (патент на изобретение РФ № 2654572). Суть методики заключается в уменьшении объема желудка за счет инвагинации в его просвет с помощью специальных инструментов части желудочной стенки (создания складки за счет гофрирующих серозно-мышечных швов) вдоль всего желудка [144].

Исследование уровня грелина проведено у 39 пациентов с морбидным ожирением, перенесших рестриктивные бариатрические операции (14 гастропликации и 14 «sleeve резекции» желудка, и 6 пациентов, перенесших шунтирующие процедуры (билиопанкреатическое шунтирование (3), гастрощунтирование (3) в сроки от 1 года до 7 лет (в среднем $3,5 \pm 1,5$ года). У всех пациентов, перенесших вмешательства получен эффект снижения массы тела в разной степени. Кроме того в качестве группы сравнения обследованы 5 больных морбидным ожирением, отказавшихся от хирургического лечения и 10 пациентов, с нормальной массой тела, лечившихся в клинике по поводу заболеваний не связанных с ожирением. Все пациенты были сопоставимы по гендерным и возрастным показателям, а больные с ожирением — и по исходным данным индекса массы тела (ИМТ). Проведены исследования на предмет рецидива ожирения. Этический комитет клиники одобрил все процедуры и протоколы, и перед включением в исследование от всех испытуемых было получено письменное информированное согласие. Содержание грелина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit for Ghrelin (GHRL) для человека согласно протоколу фирмы производителя реагентов Cloud-Clone Corp. (KHP). Функциональное состояние различных органов оценивали в динамике по рутинным оценочным клиническим и лабораторным тестам.

2.3 Статистическая обработка клинических, лабораторных и инструментальных данных

При статистической обработке информации исходили из того, что физиологические переменные даже в течение одного опыта не всегда оказываются стабильными, то есть не всегда заметна отчетливая динамика.

Учтен тот факт, что в клинической медицине исследователь имеет дело с реальными процессами большой сложности, характеризующимися значительным количеством в различной степени связанных между собой параметров.

Для расчетов использованы статистические методы оценки различий средних величин при помощи t-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Апостериорные сравнения проведены с применением критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферрони (Bonferroni) для контроля ошибки множественных сравнений. Анализ качественных признаков проводили с использованием анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса), либо с применением точного метода Фишера.

Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между различными группами были достоверными при вероятности безошибочного прогноза $P = 95\%$ ($p < 0,05$).

Материалы исследования были статистически обработаны с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT. Полученный цифровой материал приведен в соответствии с международной системой единиц.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

3.1 Методология эксперимента

По разным данным литературных источников после продольной (вертикальной, рукавной, «Sleeve») резекции желудка (ПРЖ), основанной на рестриктивном и гормональном механизмах действия, предполагается потеря до 50-60% избыточной массы тела и уменьшение чувство голода. Последнее обеспечивается за счет удаления «грелин» продуцирующей зоны желудка. Грелин был открыт в 1999 году, когда было отмечено, что экстракты тканей желудка крыс активировал рецептор секреции гормона роста (GHS-R) [153]. С тех пор было признано, что желудок является самым богатым источником грелина. Более 90 процентов грелин находится в желудке и двенадцатиперстной кишке. Меньшие количества обнаруживаются в поджелудочной железе, гипофизе, почках и плаценте. Ограниченная область дугообразного ядра гипоталамуса содержит небольшое количество грелина. Грелин наиболее распространен в дне желудка, где он вырабатывается оксинтическими железами эндокринных клеток, известные как клетки P/D1 [51,63]. Грелинсодержащие клетки бывают двух типов: один тип открыт в просвет желудка, где он подвергается воздействию желудочного содержимого. Второй, закрытый тип, не выходит в просвет кишки, а находится в тесном контакте, приближенный к капиллярной сети собственной пластинки [151]. В этом месте грелин секретируется в сосудистую сеть.

На базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России при экспериментальных исследованиях были проанализированы результаты вариабельности уровня грелина в сыворотке крови в организме крыс (Рисунок 1). Эксперимент выполнялся в двух группах белых половозрелых неинбредных самцов крыс Wistar ($n=98$), массой в $230 \pm 27,57$ грамм (Рисунок 6). Было прооперировано 85 крыс методом продольной резекции желудка, выделена группа контроля (13 крыс) (Рисунок 2, 3). Все животные прошли карантинный режим вивария ФГБОУ ВО

БГМУ Минздрава России и не имели внешних признаков заболеваний. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили с соблюдением принципов, изложенных в «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г., ETS №123) и в Приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

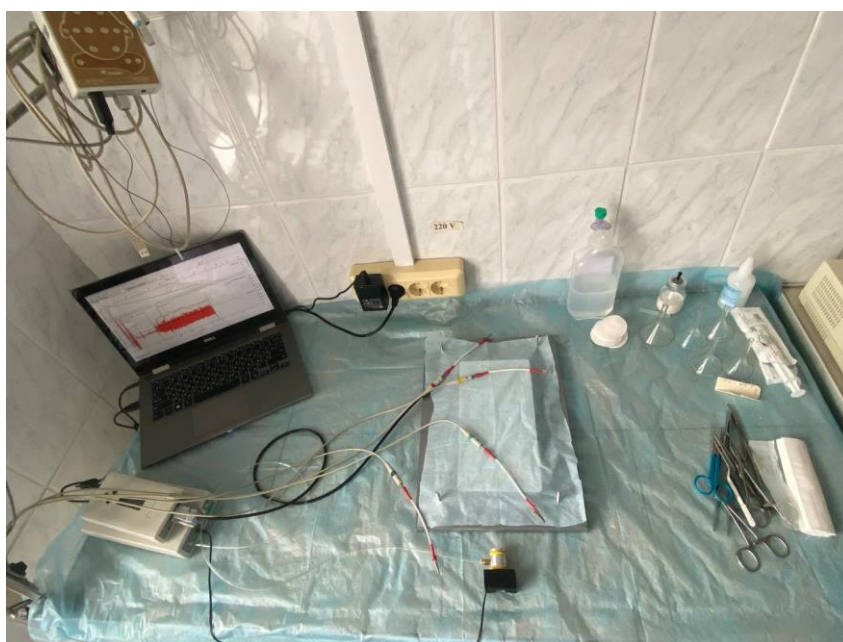


Рисунок 1 - Экспериментальная операционная на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

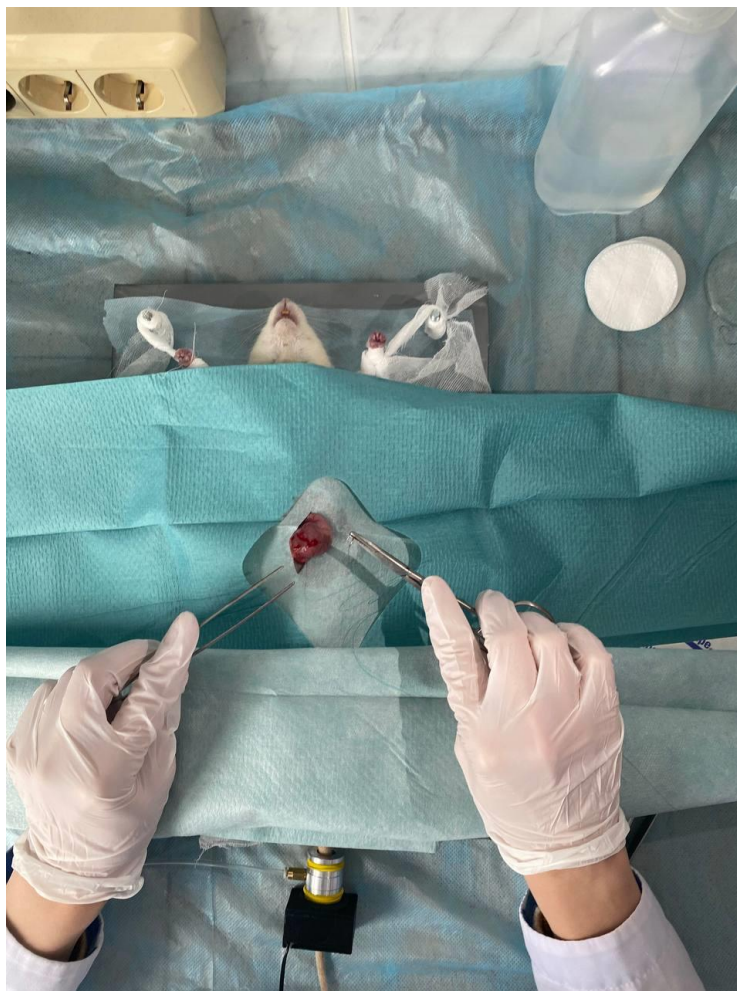


Рисунок 2 - Подготовка животного к оперативному вмешательству.



Рисунок 3 - Использование шовного материала: NYLON monofilament Non-Absorbable Synthetic 3/0 (2 metric) и PORAFIL membranfilter 0,45size 47mm.

Примененные критерии исключения: наличие каких-либо заболеваний, вес менее 220 грамм, женский пол, участие животного в каком-либо другом эксперименте. За 2 дня до операции определенную группу крыс отсаживали в отдельные клетки и давали только воду, для эвакуации содержимого из желудка. Операции выполнялись в условиях операционной, всем крысам выполнялась операция продольной резекции желудка, то есть удаляли «грелинпродуцирующую» зону желудка (рисунок 4). Время операции составляло от 14 до 22 минут (Рисунок 5). В послеоперационном периоде крысы находились под наблюдением в отдельных клетках, на 2 сутки вводилось питание.



Рисунок 4 - Демонстрация желудка крысы.

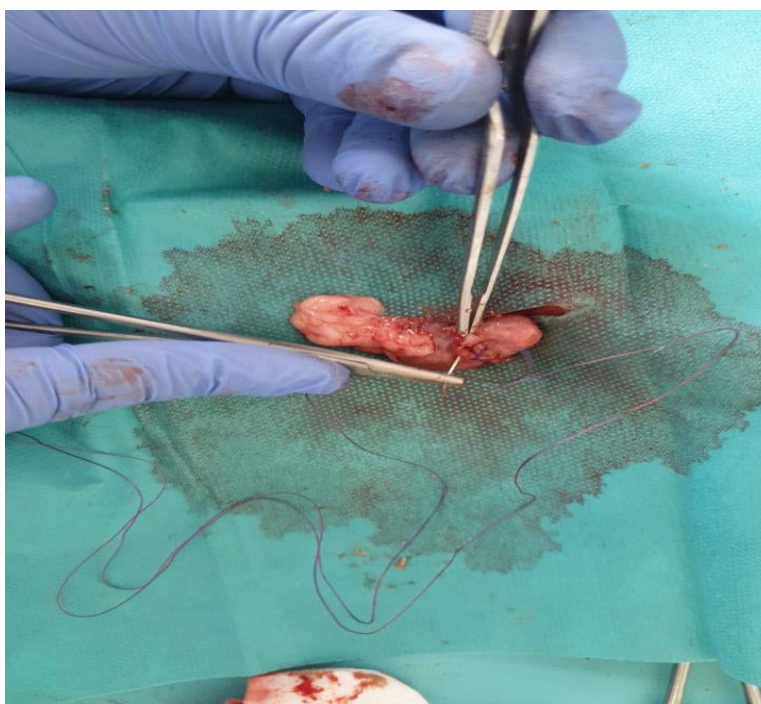


Рисунок 5 - Процесс резекции желудка крысы.

У всех 98 крыс была взята кровь исходного статуса, у оперированных на 1, 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки с помощью набора для определения грелина методом ИФА. В разные сроки раннего послеоперационного периода 22 животных погибло. Таким образом, полноценно исследован уровень грелина в сыворотке крови 64 крыс основной группы и 12 из группы сравнения (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение испытуемых по группам

Группа	Частота	Доля (%)	X-squared	p-value
Контроль	12	15,8	11.25	< 0.05
Эксперимент	64	84,2		
Примечание: p-value -достоверность, < 0,05- различия статистически значимы.				

Хотя количество испытуемых в первой и во второй группах оказалось значительно различным, это не обязательно должно негативно повлиять на ход исследования. Если обе группы являются репрезентативными относительно всей популяции, то различия в размере выборки могут быть более структурным

феноменом, чем искажением. Например, если вторая группа представляет собой более разнообразную выборку, это может привести к большему разнообразию и, следовательно, к более высокой дисперсии внутри этой группы. Более крупная группа (в данном случае вторая) может обеспечить более точные оценки статистических параметров, таких как средние значения, стандартные отклонения и другие показатели. Это может привести к более уверенным выводам и более стабильным результатам исследования. Обнаруженные статистические различия могут быть столь велики, что даже при небольшом размере выборки они остаются значимыми. При этом, даже если размер выборки меньше, различия могут быть настолько выраженными, что несмотря на это, они остаются важными с практической точки зрения. Поэтому если различия между группами прямо соотносятся с гипотезой исследования или имеют высокую теоретическую значимость, то даже небольшие выборки могут предоставить ценные данные. Таким образом, хотя размер выборки важен и может оказать влияние на общий ход исследования, многое зависит от контекста, качества данных и теоретической значимости обнаруженных различий.

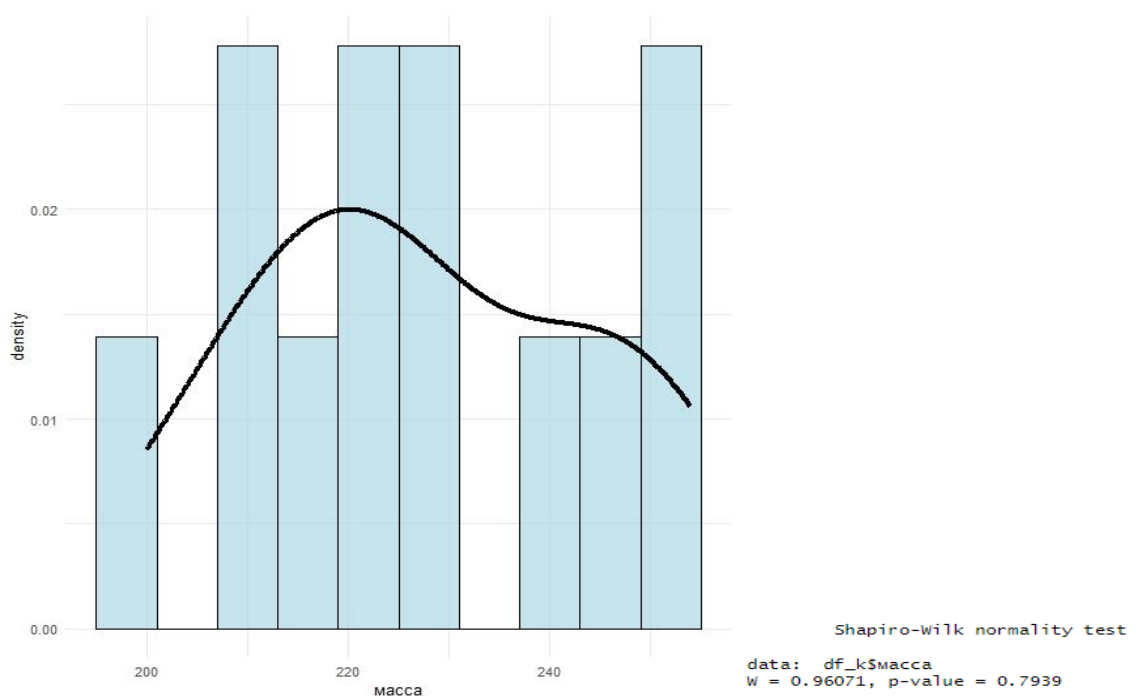


Рисунок 6 - Распределение веса крыс на момент начала эксперимента (тест Шапиро-Уилка).

Результат теста Шапиро-Уилка указывает на то, что данные из столбца "масса" ("м") не отклоняются от нормального распределения на уровне значимости 0.05. Это означает, что для данного набора данных нет значительных доказательств против того, что он следует нормальному распределению. $W = 0.96071$: Это значение W - статистики теста Шапиро-Уилка. Оно показывает, насколько сильно данные отклоняются от нормальности. Чем ближе значение к 1, тем более оно соответствует нормальному распределению. $p\text{-value} = 0.7939$: Это p -значение, которое представляет собой вероятность получить наблюдаемые данные, если нулевая гипотеза (о нормальном распределении) верна. Здесь высокое p -значение (0.7939) означает, что нет достаточных доказательств для отклонения нулевой гипотезы о нормальности данных. Обычно, если p -значение больше выбранного уровня значимости (например, 0.05), то мы не можем отклонить нулевую гипотезу. Таким образом, основываясь на данном тесте, можно предположить, что распределение данных в столбце "масса" близко к нормальному.

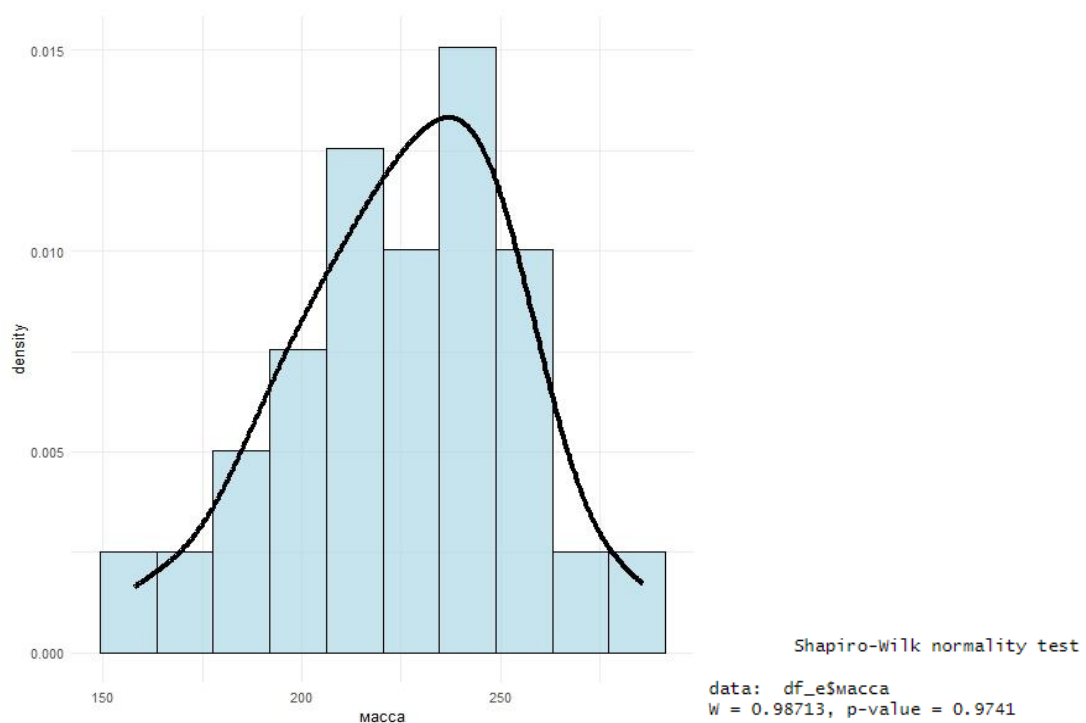


Рисунок 7 - Распределение веса крыс экспериментальной группы на момент выведения из эксперимента (тест Шапиро-Уилка).

Можно сделать вывод, что данные из группы "эксперимент" в столбце "масса" близки к нормальному распределению как на начало эксперимента, так и на момент выведения из исследования.

В эксперименте исходные показатели уровня грелина в сыворотке крови крыс в среднем составили $222 \pm 21,5$ пг/мл, при этом у животных с большей массой его уровень был достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у крыс с меньшей массой.

3.2 Результаты собственных исследований и их обсуждение

Массы оперированных крыс были сопоставимы в группах сравнения и в среднем составили в основной группе $231 \pm 26,37$ гр, а в группе контроля $220 \pm 24,24$ гр. Далее будут продемонстрированы изменения массы тела в разные сутки после операции (Рисунок 16). При изучении результатов эксперимента нами установлено, что в сравнении с контрольной группой, прооперированные животные стремительно теряли вес на протяжении первых 14 дней после операции. После 14 суток вес животных прибавлял, а у некоторых особей вернулся к прежним цифрам либо превысил исходное значение (Рисунок 8).

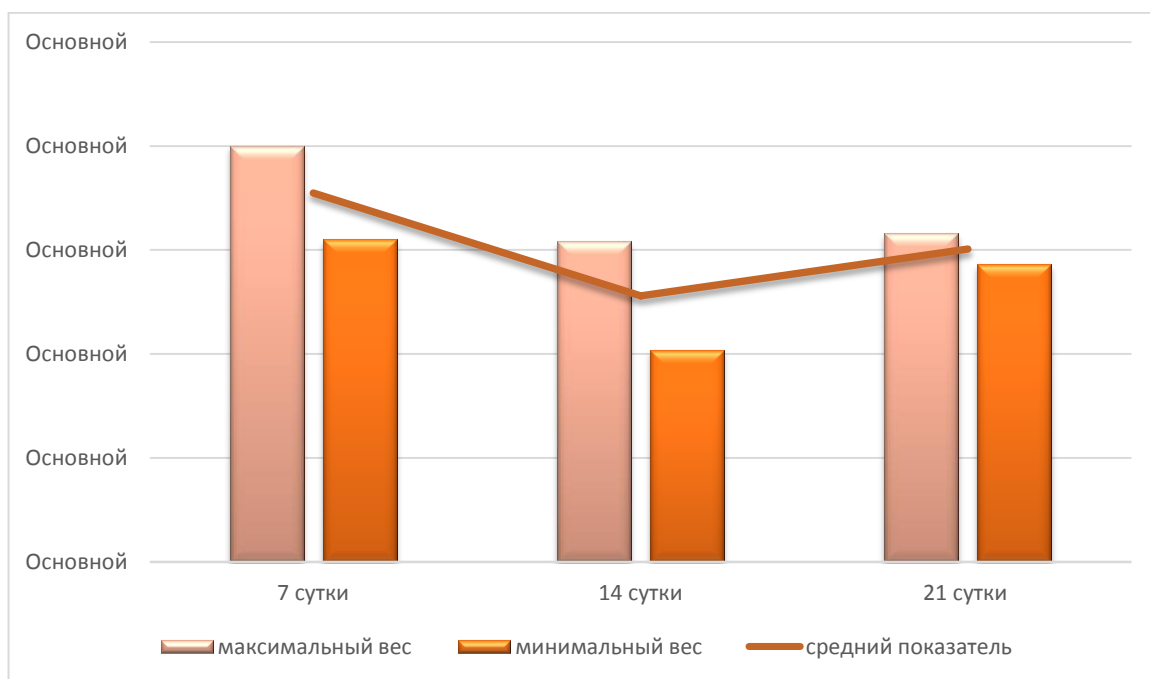


Рисунок 8 - Изменения веса животных после операции.

При измерении массы оперированных особей было отмечено начиная с 3-х суток достоверное снижение массы тела от 12 до 46 грамм. С 7-х суток после операции отмечается снижение средней массы тела на $22,5 \pm 15,5$ грамм. На 14-е сутки происходит снижение массы еще на $18 \pm 10,5$ грамм, но темпы его уменьшаются. Меняется поведение животных, они становятся более активными, увеличивают прием пищи. При измерении на 21-е сутки у 30 крыс продолжилось снижение средней массы от 4 до 8,2 грамм; у 29 масса стабилизировалась; у 4-х особей вес вернулся к исходным цифрам; у 1-й прибавился на 12 грамм. На 30-е сутки у большинства из 64 выживших после операции крыс отмечено увеличение средней массы, которая к концу эксперимента в среднем составила $217 \pm 23,19$ гр.

Масса тела животных после операции продольной резекции желудка прогрессивно уменьшалась, достигая минимума к 14-20 суткам. Начиная с 16 суток, масса у большинства животных стабилизировалась, многие особи начали набирать вес (Рисунок 7, 10, 15).

Условно крысы можно поделить на 4 группы по распределению веса:

- 1) Стабильно теряющие вес – 30 крыс;
- 2) Теряющие вес и закрепившие на 21 сутки – 29 крыс;
- 3) Вернувшиеся в исходный вес – 4 крысы;
- 4) Прибавившая вес к исходному – 1 крыса (Рисунок 9, 11, 12, 13, 14).

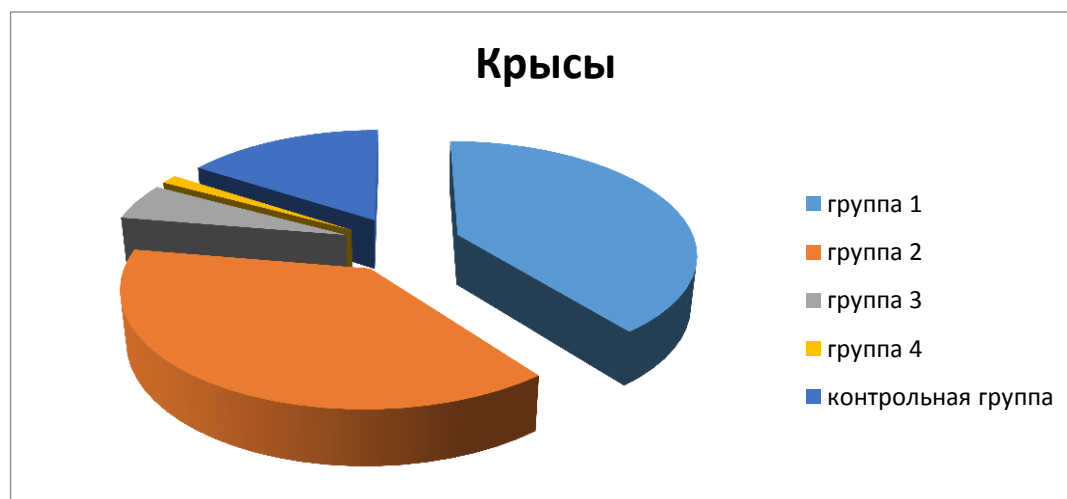


Рисунок 9 - Демонстрация количества выживших крыс, разделённых на условные группы для дальнейшего анализа веса.

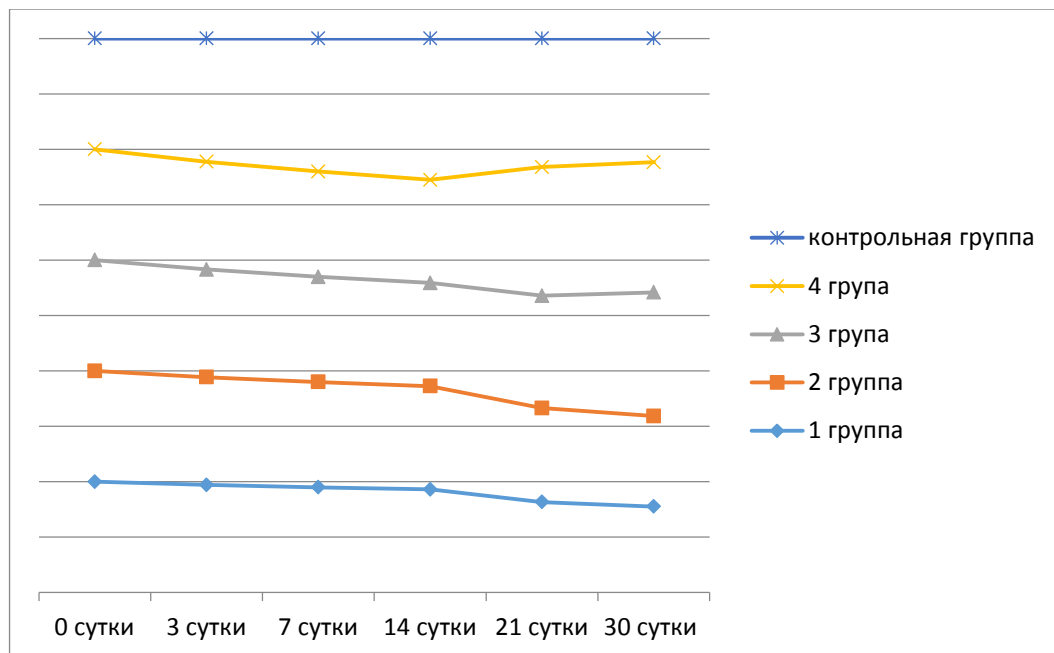


Рисунок 10 - Изменения массы тела крыс всех групп в сравнении с контрольной (для удобства взяты целые числа).

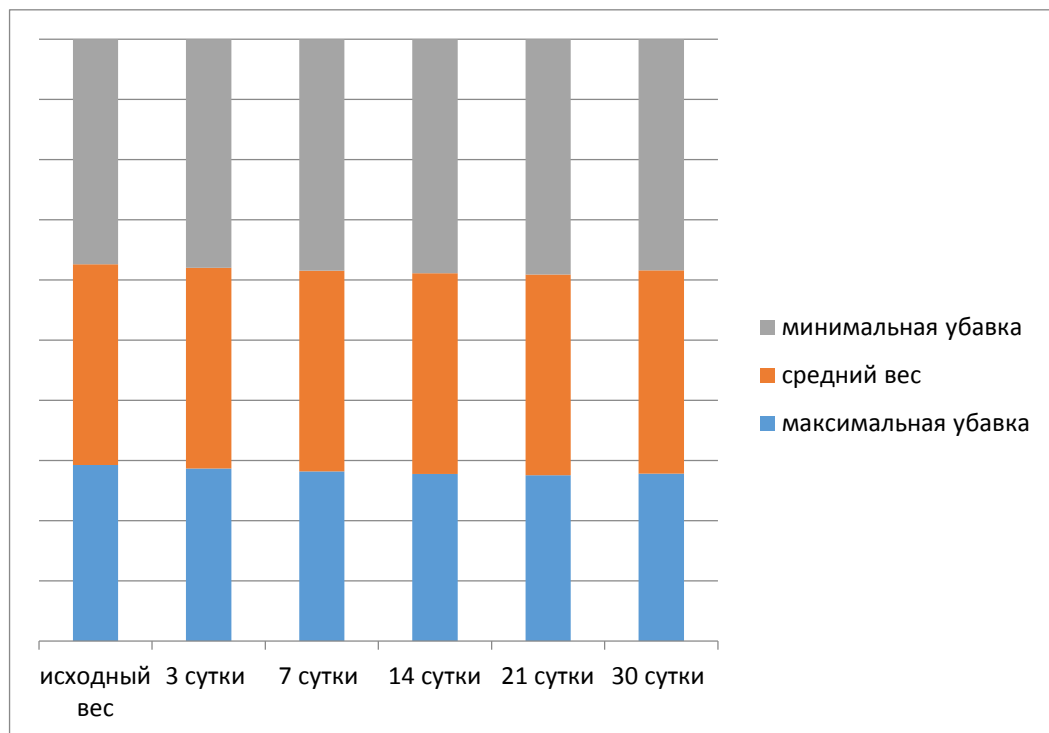


Рисунок 11 - Изменения веса в первой группе крыс – крысы, которые стабильно теряли вес после операции до конца эксперимента (30 суток).

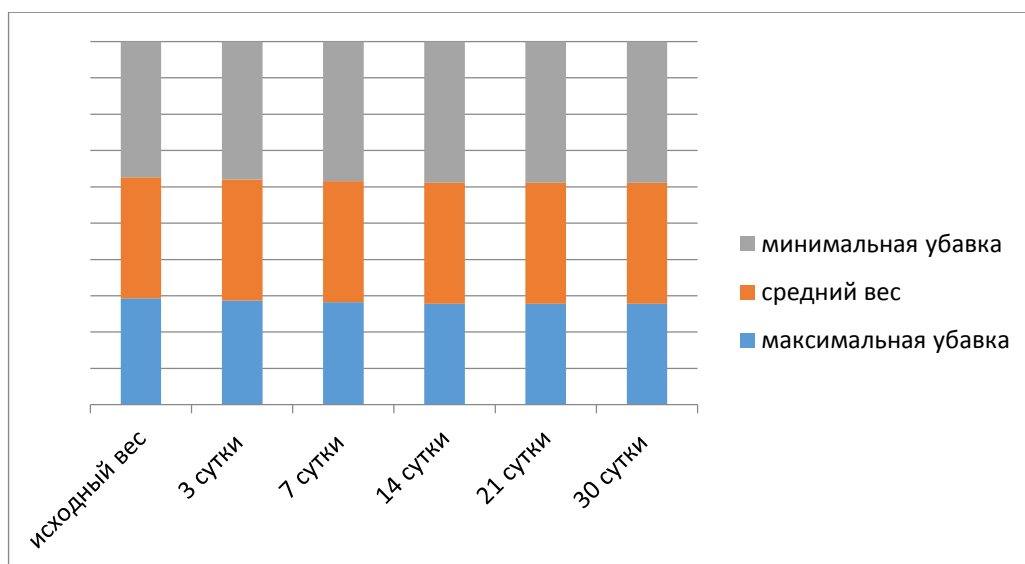


Рисунок 12 - Изменения веса во второй группе крыс – крысы, которые стабильно теряли вес до 21 суток после операции, затем закрепили оставшийся вес до конца эксперимента.

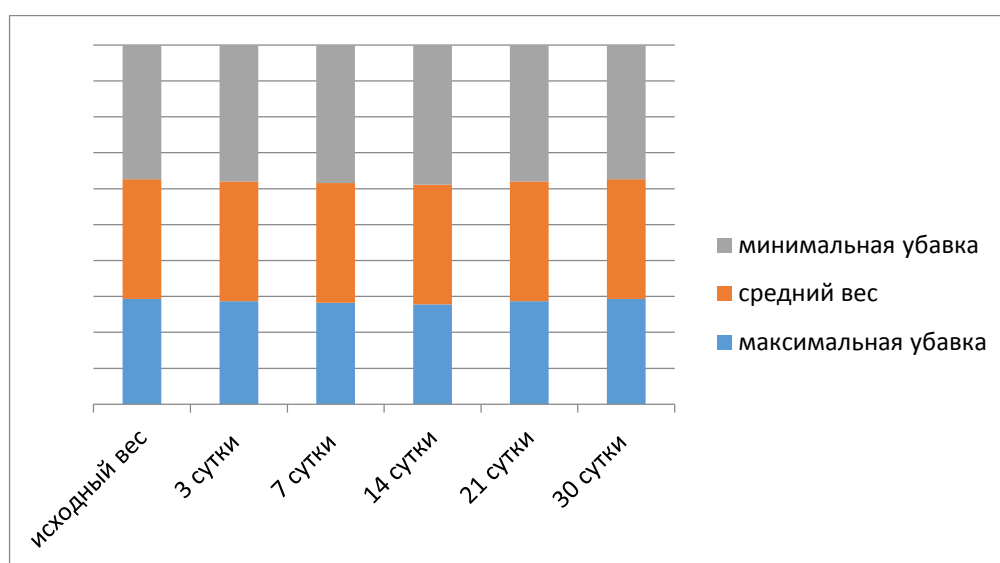


Рисунок 13 - Изменения веса в третьей группе крыс – теряющие вес до 21 суток и вернувшиеся к исходному весу к концу эксперимента.

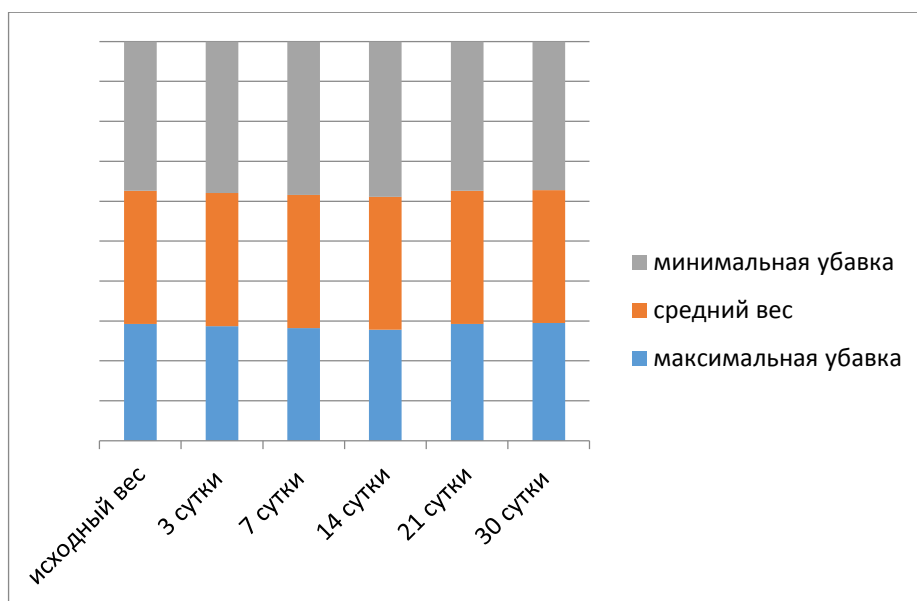


Рисунок 14 - Изменения веса в четвертой группе крыс – теряющие вес до 21 суток, вернувшиеся к исходному весу и к концу эксперимента прибавившие 12 грамм.

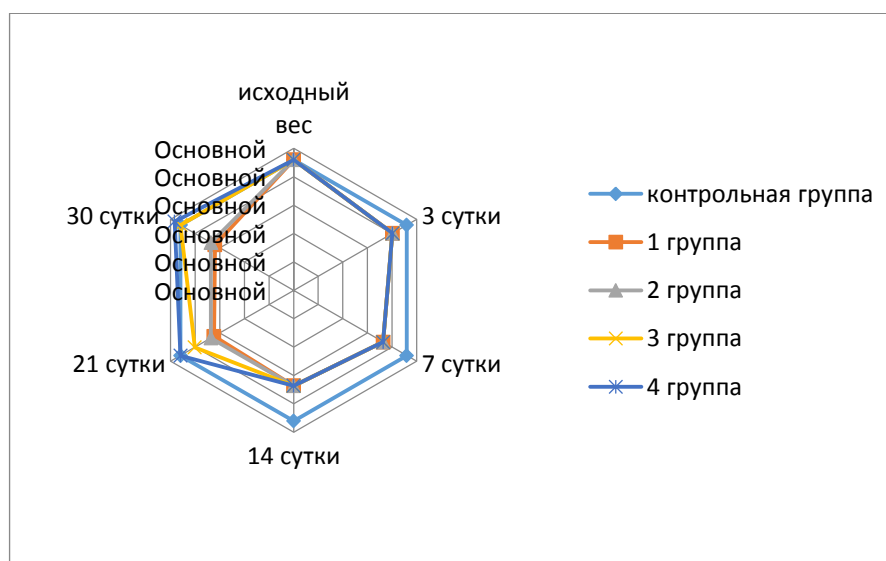


Рисунок 15 - Сравнительная характеристика изменений веса крыс с контрольной группой.

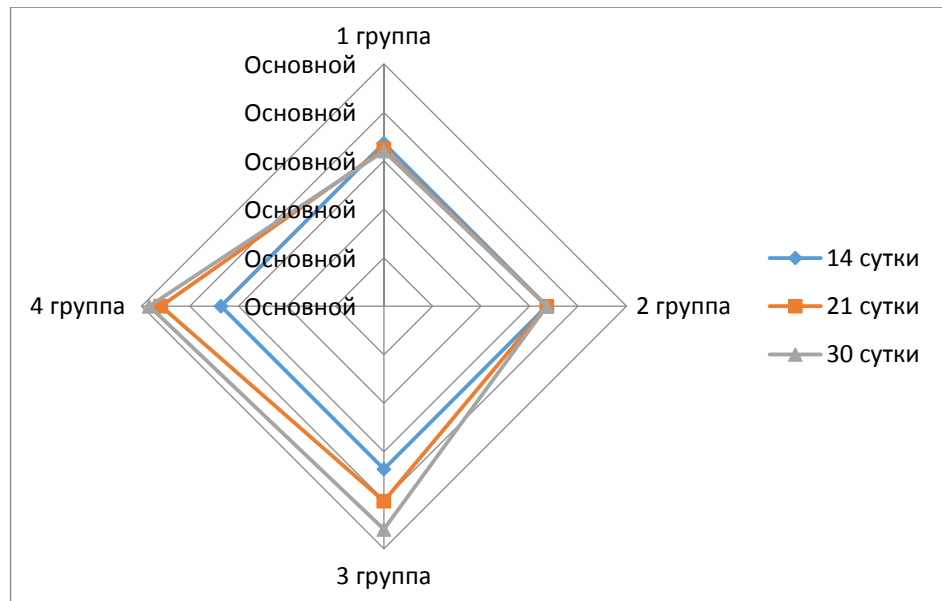


Рисунок 16 - Характеристика основных изменений в весе с 14 по 30 суток в четырех группах.

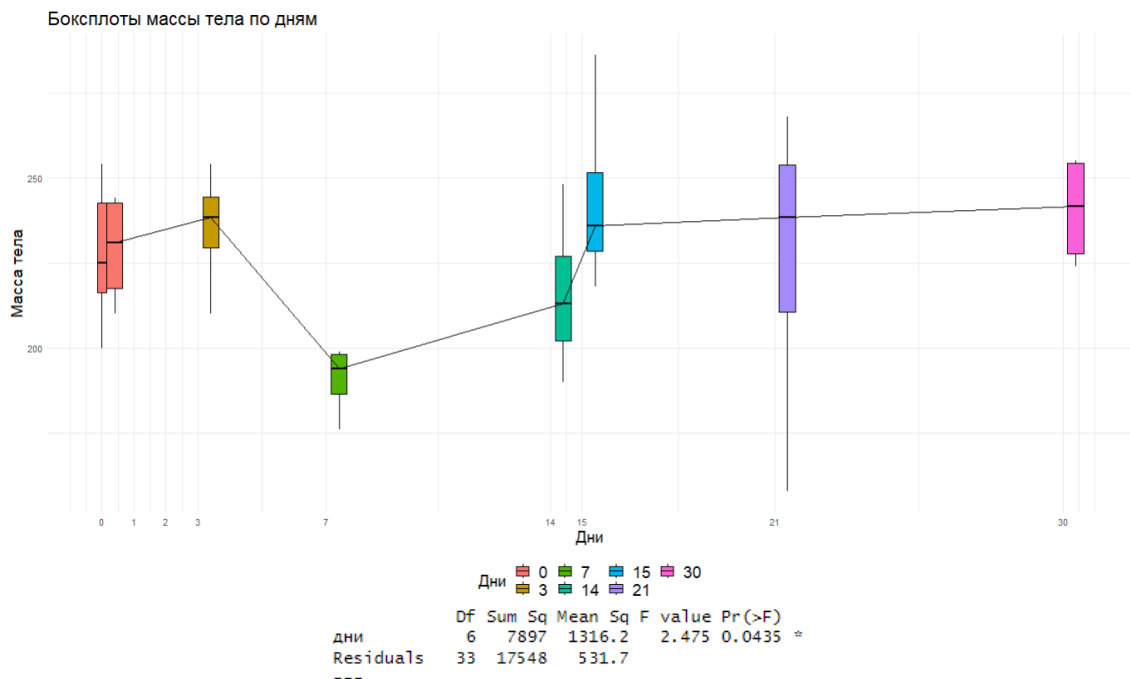


Рисунок 17 - Боксплоты распределение массы тела (по дням и на момент выведения из эксперимента) у крыс в контрольной и экспериментальной группах. Первый боксплот – контрольная группа, последующие – экспериментальная группа.

Рисунок 17 с боксплотами распределения массы тела по дням дает нам понять, что массы тела у животных контрольной группы и экспериментальной группы в начале постановки исследования не имели статистических различий. Данные по экспериментальной группе показывают возможные статистически значимые различия на 3, 7 и 15 дни, однако с 15 по 30 день, медиана массы тела достигает нормы. Проведены дополнительные исследования, используя дисперсионный анализ (ANOVA), соблюдая при этом независимость выборок, нормальность распределения и равенство дисперсии. Результаты анализа указывают на статистически значимую разницу в массе тела между разными днями эксперимента. В данном случае, так как $p < 0.05$ (значимый уровень), мы отвергаем нулевую гипотезу и делаем вывод о том, что существует статистически значимая разница в массе тела между разными днями эксперимента.

Биохимические исследования плазмы крови проведены автоматическим биохимическим анализатором CA-400 (производство FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием жидких стабильных диагностических наборов (DiaSys Diagnostic Systems GMBH, Германия). Уровень грелина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-набора ELISA Kit for Ghrelin (Rat) для крыс производства фирмы «Cloud-Clone Corp» (КНР). Измерения проводились на микропланшетном ридере Tecan Infinite F50 (Австрия). Микропланшет сорбирован моноклональными антителами, специфичными к грелину. Методика основана на конкурентной реакции между грелином, меченным биотином, немеченным грелином (в образцах) и сорбированными антителами, специфичными к грелину. Параметры измерения: infinite F50. Планшет: Nunclon 96 Flat Black. Диапазон: A1:H12. Оптическая плотность: длина волны измерения 450 ± 10 нм, опорная длина волны 620 нм. Разведение 1:4.

Исходные показатели уровня грелина существенно не отличались в исследуемых группах и в среднем составили $222 \pm 21,5$ пг/мл, при этом у животных с большей массой (масса более 220 гр) его уровень был достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у крыс с меньшей массой (масса менее 220 гр).

Следует отметить, что литературные данные о количестве грелина в крови несколько разнятся, также в представленном наборе ИФА не предлагаются контрольные цифры. Поэтому методом проб изначально были проанализированы сыворотки крови крыс по количеству грелина в те же сутки, но при разведении 1:2 (Рисунок 18). В каждой группе было отобрано по 5 сывороток. Итого получается по 5 штук в 8 группах (контрольная и 0, 1, 3, 7, 14, 15, 21 сутки). Ниже будут продемонстрированы выводы проанализированных сывороток крови крыс по количеству грелина при разведении 1:2 (Рисунок 19). Параметры измерения: infinite F50. Планшет: Nunclon 96 Flat Black. Диапазон: A1:H12. Оптическая плотность: длина волны измерения 450 нм, опорная длина волны 620 нм.



Рисунок 18 - Значения грелина сыворотки крови крыс в контрольной группе при разведении 1:2: 11937 пг/мл, 11932 пг/мл, 12225 пг/мл, 13188 пг/мл, 12854 пг/мл.

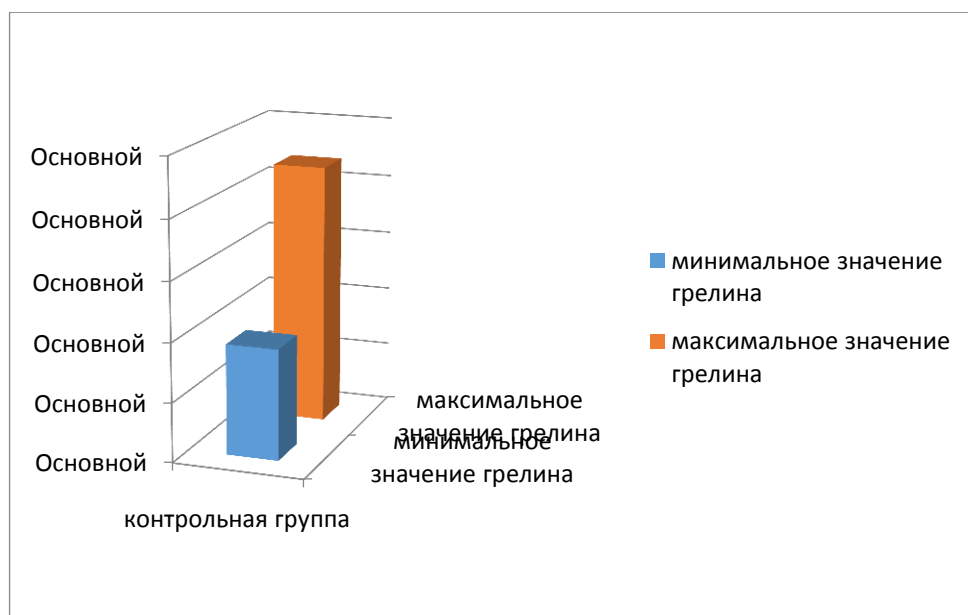


Рисунок 19 - Сравнительная характеристика уровней грелина в сыворотке крови крыс контрольной группы.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что продуцируемый в желудке грелин имеет значение в регуляции веса только в первые 14 дней после операции. При этом не наблюдается существенных изменений уровня грелина в крови: с 15-х суток и к 30-му дню уровень грелина возвращается к исходным показателям и в дальнейшем даже превосходят контрольную группу (Рисунок 20, 21, 22, 23).

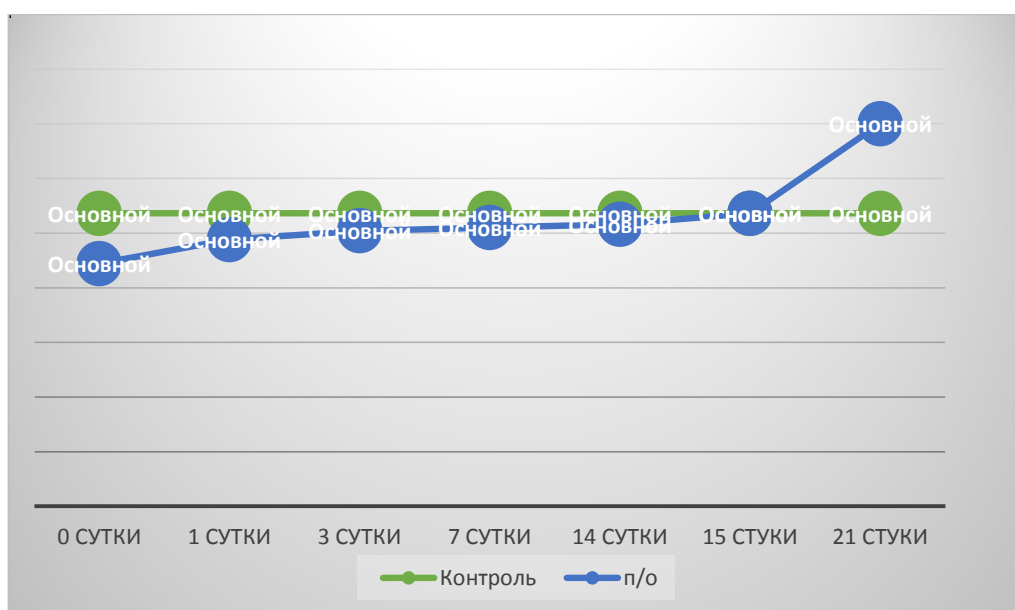


Рисунок 20 - Изменения уровня грелина в сыворотке крови крыс в сравнении с контрольной группой (взят среднеарифметический показатель).



Рисунок 21 - Изменения минимальных значений грелина во всех группах.



Рисунок 22 - Сравнительная характеристика минимальных значений грелина во всех группах.

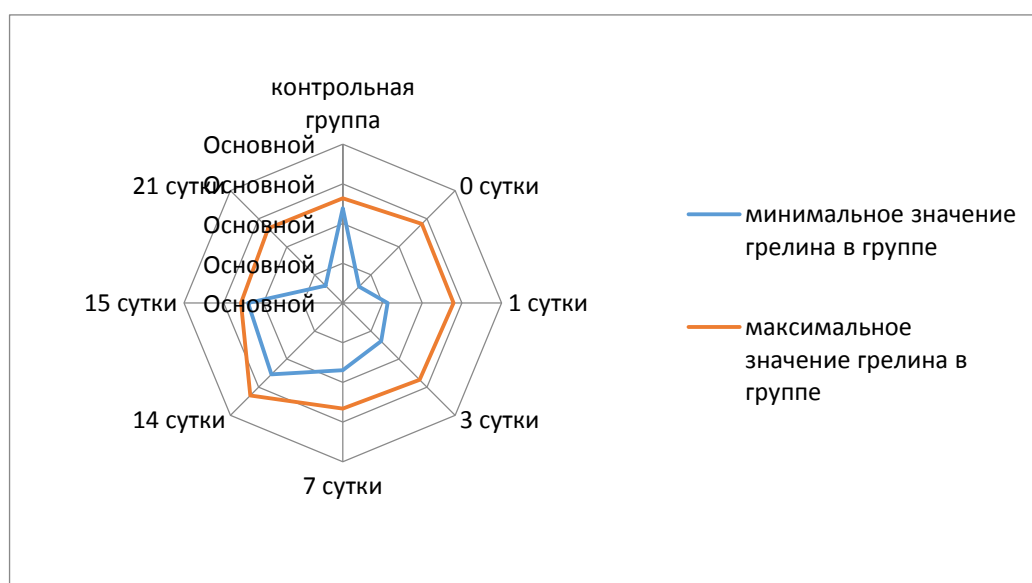


Рисунок 23 - Сравнительная характеристика минимальных и максимальных значений грелина во всех группах.

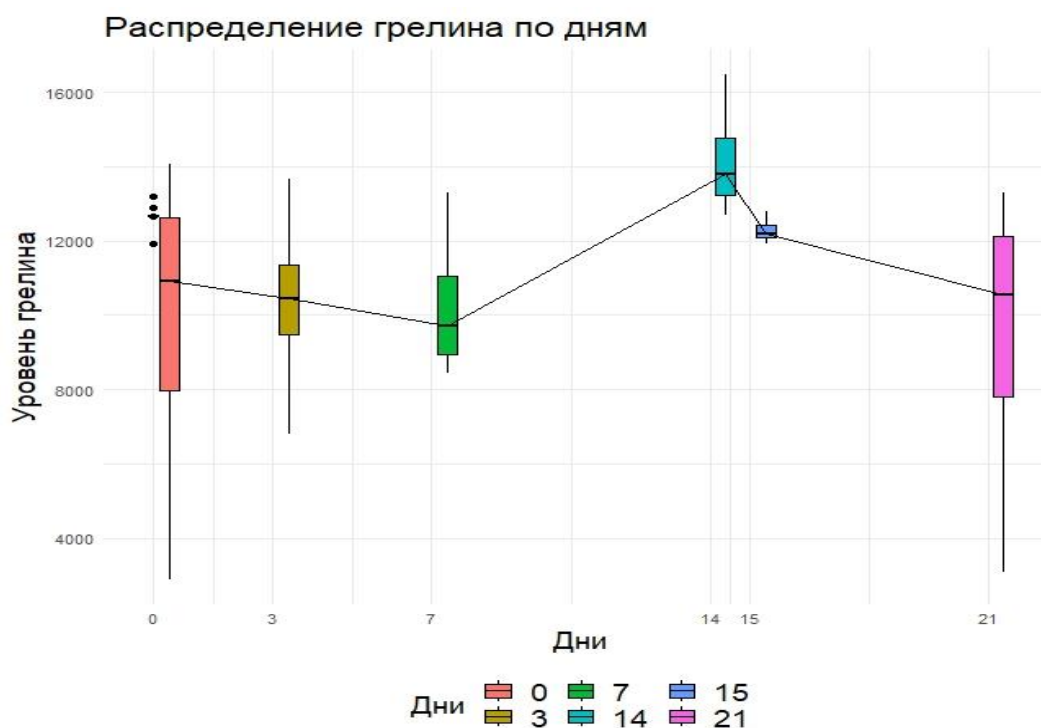


Рисунок 24 - Распределение грелина (пг/мл) по дням. Слева (4 точки) – Контрольная группа, далее – экспериментальная группа.

Внутри экспериментальной группы не было обнаружено статистически значимых различий в уровне грелина ($p > 0.276$, по результатам дисперсионного анализа). Несмотря на это, при визуальном анализе данных на графике заметно небольшое снижение уровня грелина на 7-й день эксперимента, совпадающее с снижением массы тела в этот же период (Рисунок 24). Чтобы более подробно исследовать возможные зависимости между имеющимися данными в экспериментальной группе, мы провели корреляционный анализ. Этот анализ позволил нам оценить степень взаимосвязи между переменными и выявить возможные корреляции, которые могут быть не заметны при простом сравнении средних значений. После проведения корреляционного анализа мы сможем определить, существует ли статистически значимая связь между переменными, такими как уровень грелина и масса тела, и оценить ее силу и направление.

Результаты проведенного эксперимента указывают на значимый вклад гипоталамуса и других органов, синтезирующих грелин, несмотря на отсутствие значительной части желудка. Очевидно, циркулирующий в крови гормон голода

активно сигнализирует в ЦНС о голодании, что способствует увеличению приема пищи и в дальнейшем набору массы тела (Рисунок 25).

В процессе онтогенеза функции грелиновой системы выходят далеко за рамки тех, которые изначально описаны у взрослых. В дополнение к регуляторной роли у зрелых животных грелиновая система может влиять на процессы развития в различных органах: в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и головном мозге. У грызунов грелин и мРНК рецептора грелина обнаруживаются в эмбрионах уже на стадии морулы и продолжают быть выраженными в процессе внутриутробного развития [85]. У крыс высокий уровень экспрессии мРНК грелина обнаруживается на 12-й день гестации, а на 17-й день плод содержит уже значительные уровни ацилированного и дезацилированного грелина в крови [105]. У плода содержание грелина и мРНК грелина находятся на высоком уровне в процессе онтогенеза функции грелиновой системы выходят далеко за рамки тех, которые изначально описаны у взрослых. В дополнение к регуляторной роли у зрелых животных грелиновая система может влиять на процессы развития в различных органах: в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте и головном мозге. У грызунов грелин и мРНК рецептора поджелудочной железе, тогда как в желудке они остаются низкими. Таким образом, в перинатальном периоде поджелудочная железа является основным источником грелина, в отличие от взрослого [162]. В постнатальном онтогенезе экспрессия грелина в желудке постепенно увеличивается и достигает уровня взрослых на 3–5-й неделе после рождения [43]. В поджелудочной железе экспрессия грелина постепенно снижается от рождения до отнятия от груди и становится едва уловимой во взрослом состоянии [149]. В течение перинатального развития мРНК грелина также экспрессируется в гипофизе, легких, половых железах и кишечнике [139]. Хотя эти качественные исследования дают ценную информацию об экспрессии грелина и рецептора грелина во время развития, необходимы дальнейшие исследования, чтобы количественно сравнить уровни грелина и его рецептора в различных тканях в процессе онтогенеза.

Нас интересовало, как коррелируют показатели веса и уровня грелина в послеоперационном периоде (Рисунок 26).

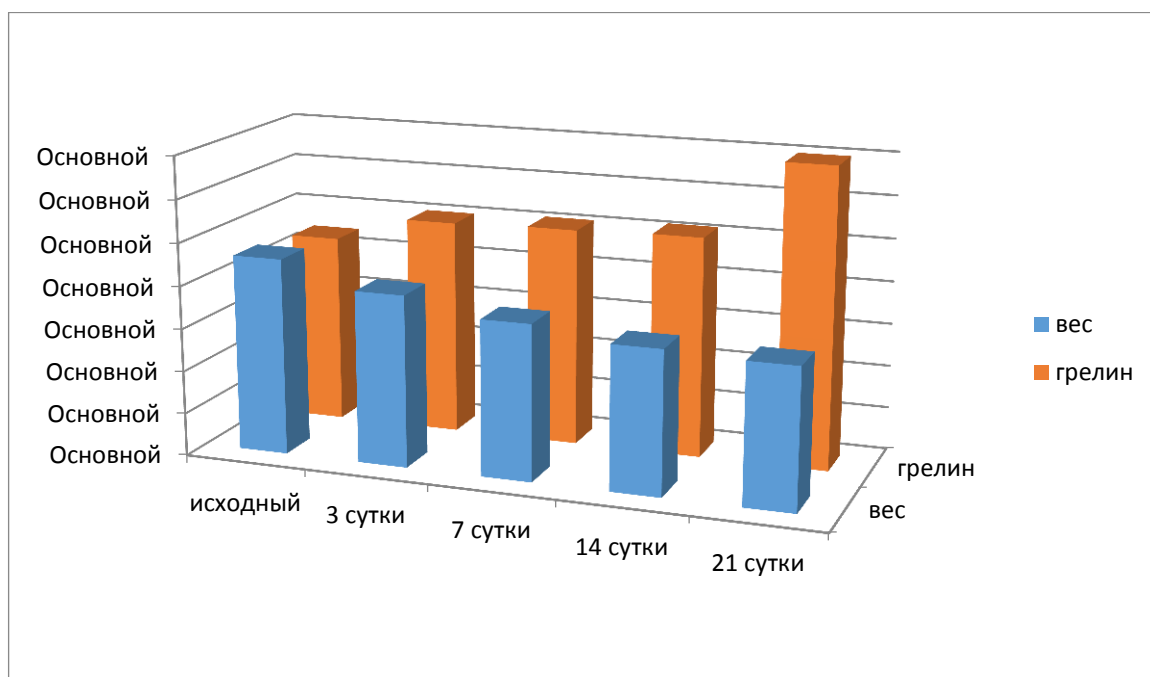


Рисунок 25 - Корреляция средних показателей веса и грелина.

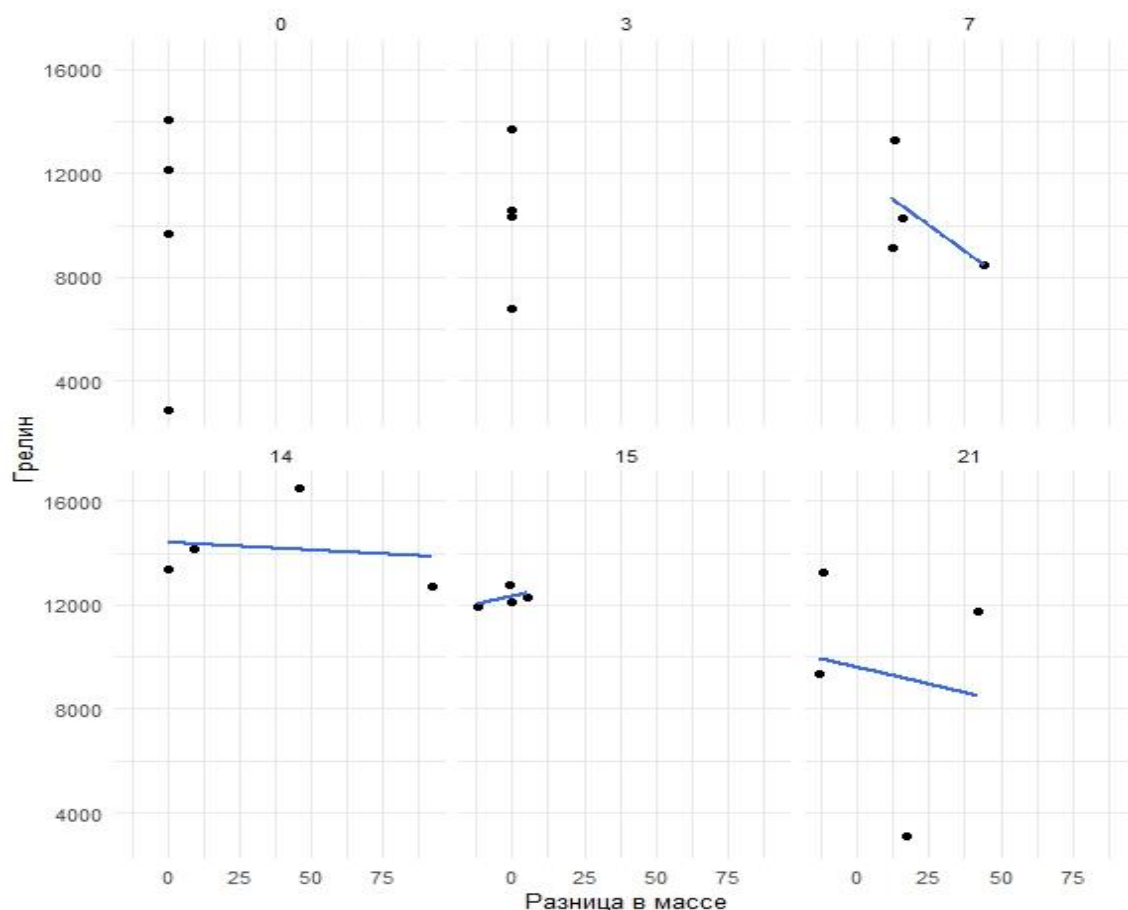


Рисунок 26 - Корреляционная зависимость распределение грелина (пг/мл) и разница в массе (масса на начало эксперимента – масса на момент вывода из эксперимента) по дням. Каждый график обозначает дни наблюдения.

Таблица 2 - Распределение коэффициентов корреляции для экспериментальной группы

	Дни	Разница в массе	Грелин
Дни	1.0000000	0.1093227	0.1237423
Разница в массе	0.1093227	1.0000000	0.1107100
Грелин	0.1237423	0.1107100	1.0000000

При анализе распределения коэффициентов корреляции между столбцами для экспериментальной группы (Таблица 2), выявляются следующие

закономерности. Коэффициент корреляции между "дни" и "разница в массе" составляет приблизительно 0.1093. Это указывает на очень слабую корреляцию между этими переменными. Коэффициент корреляции между "дни" и "грелин" составляет примерно 0.1237. Это также указывает на очень слабую положительную корреляцию между этими переменными. Коэффициент корреляции между "разница в массе" и "грелин" составляет примерно 0.1107. Это также указывает на очень слабую положительную корреляцию между этими переменными.

Проведен корреляционный анализ между уровнем грелина в крови и изменением в массе на 7 -14 день после операции, так как на графике видна отрицательная зависимость (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение коэффициентов корреляции между уровнем грелина в крови и изменением в массе крыс на 7 -14 день после операции

	Разница в массе	Грелин
Разница в массе	1.0000000	-0.5700412
Грелин	-0.5700412	1.0000000

Коэффициент корреляции между `Разница в массе` и `грелин` составляет приблизительно -0.5700. Это указывает на умеренную отрицательную корреляцию между этими переменными. Поскольку коэффициент корреляции отрицателен, это означает, что при увеличении значения `Разница в массе`, значение `грелин` обычно уменьшается, и наоборот.

Выбор экспериментальных животных, протоколы проведения экспериментальных исследований, вывод животных из эксперимента утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 25.11.2017 г.). После вывода животного из эксперимента, все животные, включая контрольную группу, были направлены на патологоанатомическое

исследование. Фрагменты тканей желудка крыс фиксировались в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей вырезкой материала. На следующем этапе выполняли стандартную гистологическую проводку по спиртам возрастающих концентраций и препараты заключали в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной 6–8 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином. Далее препараты изучались под малым (*100) и большим (*400) увеличением с помощью светового микроскопа Zeiss Axiostar plus с цифровой камерой ProgRes c10 plus и морфометрической программой ВидеоТест – мастер 4.0.

Стенка желудка крыс представлена типичным строением и представлена слизистым слоем, подслизистой основой, мышечной и серозной оболочками. Слизистая оболочка железистой части желудка, а именно фундального, кардиального и пилорического отделов, представлена однослойным однорядным цилиндрическим эпителием, который выстилает желудочные ямки, в основании которых открываются железы желудка (Рисунок 27). В перешейке визуализируются два вида клеток – покровные эпителиальные клетки и обкладочные клетки. Подслизистая основа представляет собой соединительную ткань.

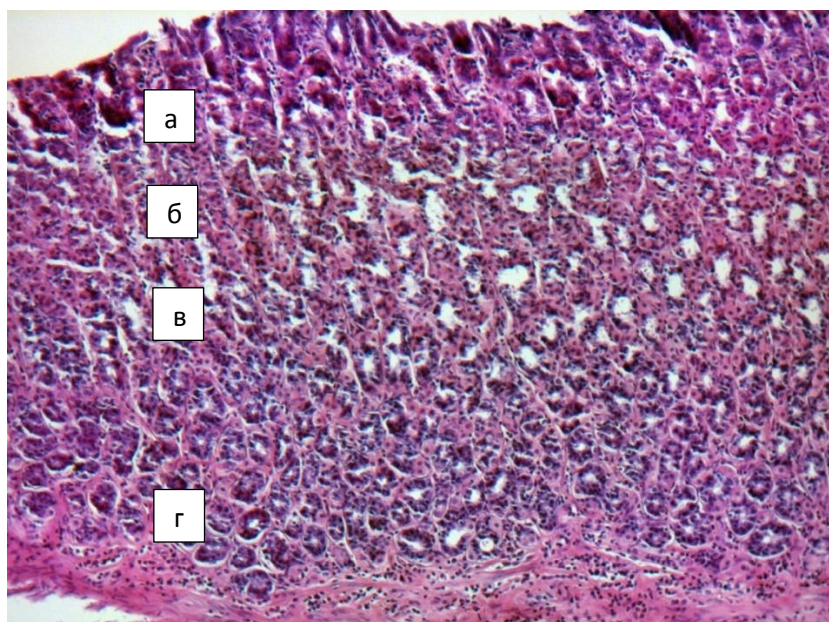


Рисунок 27 - Стенка желудка крысы. Слизистая оболочка желудка представлена желудочными ямками (а), переходящими в перешеек (б). Средняя часть – шейка (в) и глубокая базальная часть (г). Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

В первый день эксперимента на светооптическом уровне визуализируются типичные изменения – выраженный отек подслизистой основы с полнокровием капилляров, отмечается эритро- и лейкодиapedез. Слизистая оболочка органа также в состоянии отека (Рисунок 28).

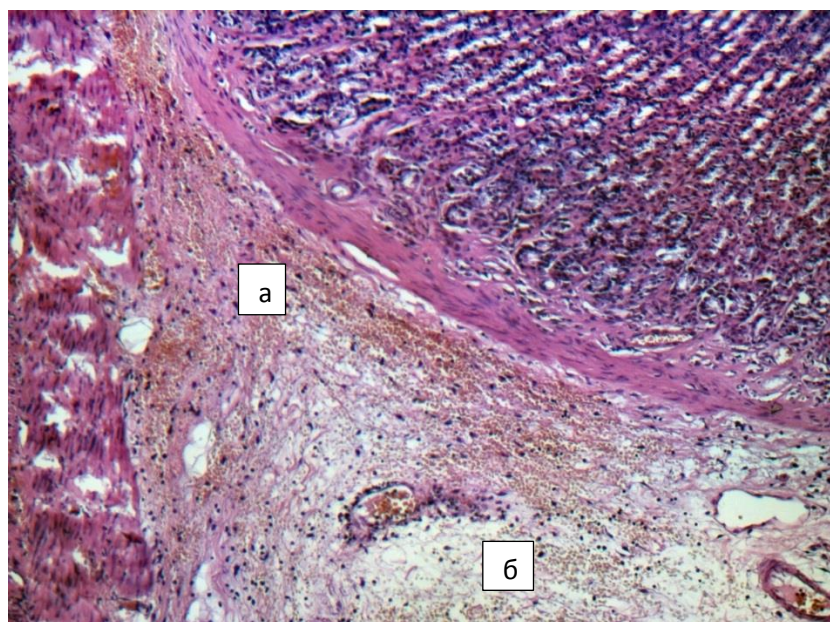


Рисунок 28 - Стенка желудка крысы. Визуализируется отек подслизистой основы (а) с лейкодиапедезом (б). Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

Третий день характеризуется диффузным распространением воспалительного инфильтрата в подслизистом и мышечном слоях. Регистрируются микрокровоизлияния, полнокровие сосудов. В слизистой оболочке визуализируются дистрофические изменения. В частности, отмечаются изменения в базальной части слизистой (Рисунок 29).

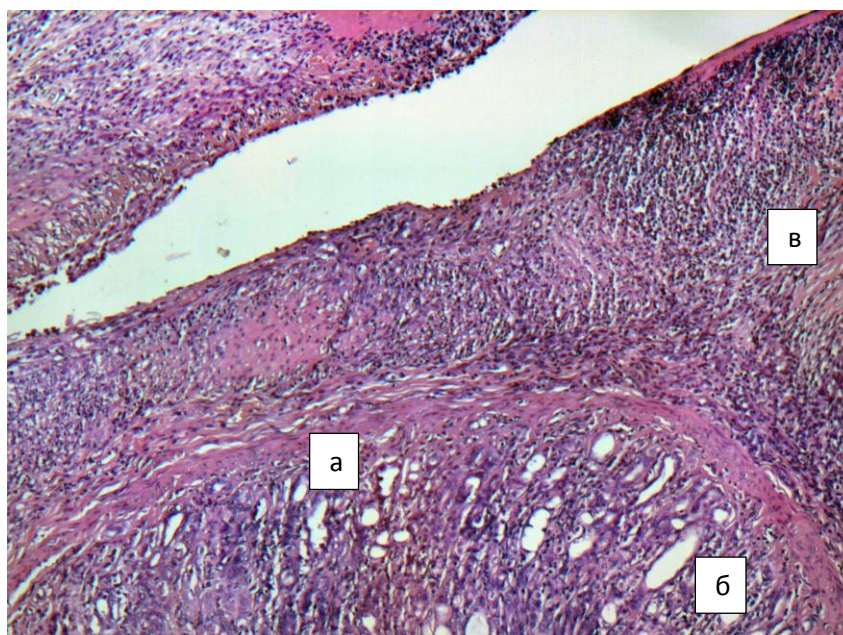


Рисунок 29 - Стенка желудка крысы. Диффузный воспалительный лейкоцитарный инфильтрат подслизистой основы и мышечной оболочки органа (а). Дистрофические изменения базальной части слизистой оболочки желудка (б) по типу вакуольной белковой дистрофии. Отмечается гиперплазия лимфоидной ткани (в). Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

На седьмой день сохраняется отечность всех слоев органа, отмечается инфильтрация также и в кардиальном отделе желудка. Воспалительный вал приобретает более умеренный характер, наблюдается восстановление слизистой оболочки (Рисунок 30,31).

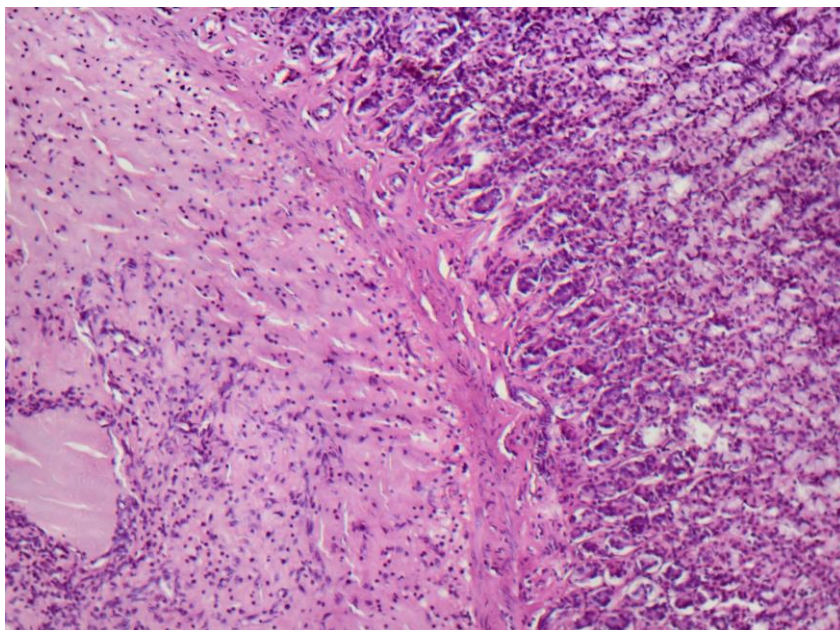


Рисунок 30 - Стенка желудка крысы. Отек подслизистой основы органа, умеренный лейкоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

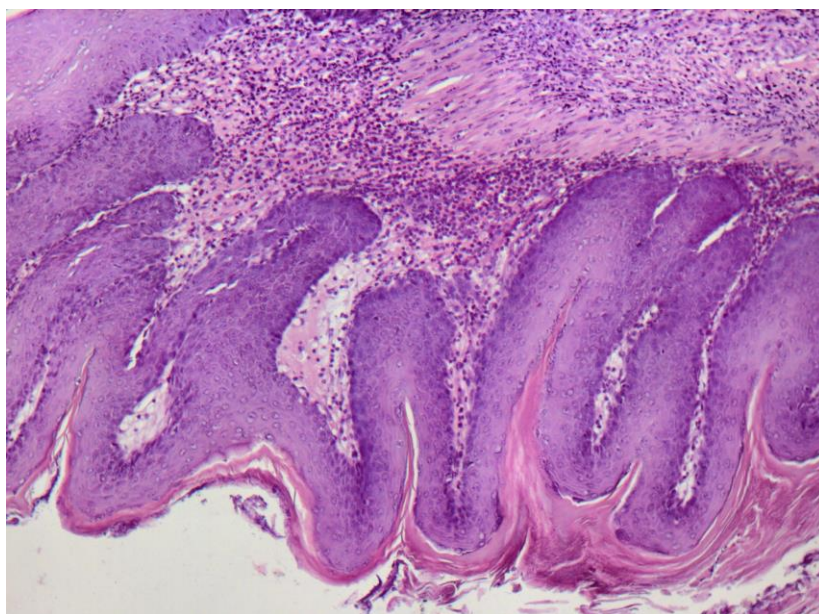


Рисунок 31 - Стенка желудка крысы. Слизистая представлена многослойным плоским эпителием, в подслизистой основе визуализируется лейкоцитарно-эозинофильный воспалительный вал клеток. Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

Четырнадцатый день эксперимента характеризуется полным восстановлением ткани, миграцией воспалительных клеток, уменьшением отека слоев органа (Рисунок 32).

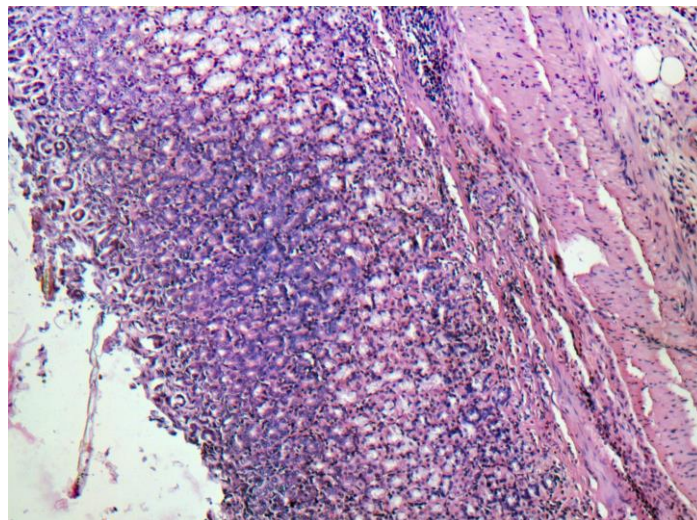


Рисунок 32 - Стенка желудка крысы. Отмечается сохранность слизистой оболочки органа, умеренный лимфоцитарный инфильтрат в подслизистой основе. Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

В заключительный день эксперимента регистрируется умеренная гиперплазия лимфоидной ткани в слизистой (Рисунок 33) и подслизистой (Рисунок 34) оболочках органа.

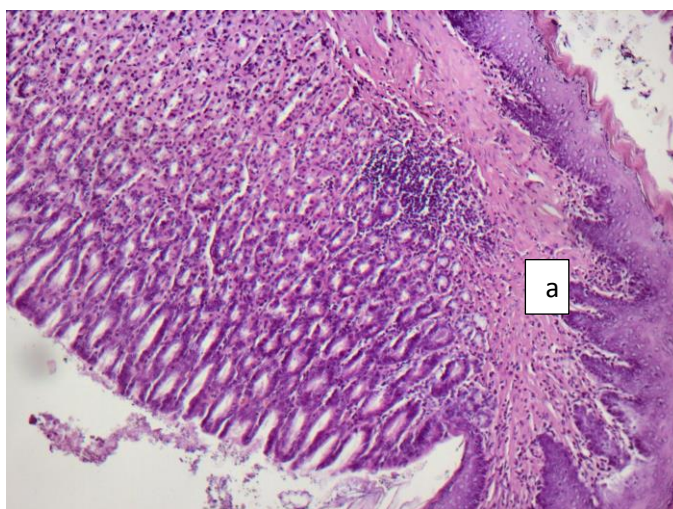


Рисунок 33 - Стенка желудка крысы. Визуализируется лимфоидная гиперплазия (а) слизистой оболочки в месте перехода многослойного плоского эпителия в кардиальный отдел желудка. Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

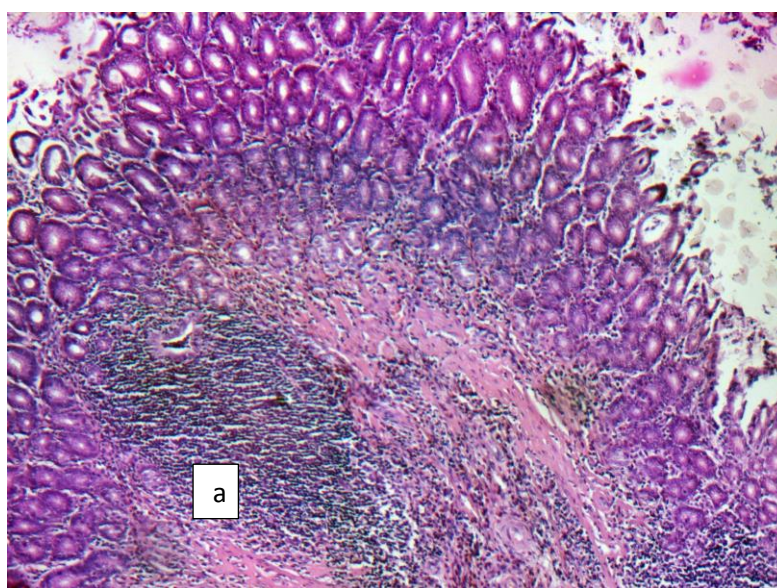


Рисунок 34 - Стенка желудка крысы. Выраженная гиперплазия лимфоидной ткани (а) в подслизистой основе органа. В поверхностных отделах отсутствуют ямки, частично десквамированные в просвет. Окраска гематоксилин-эозин, ув.*100.

Таким образом, на основании проведенных нами экспериментов на животных, перенесших удаление фундальной(гастринпродуцирующей) части желудка, можно прийти к заключению о том, что само по себе колебание уровня грелина в крови не приводит к значимому изменению массы тела.

Послеоперационная потеря массы, прежде всего, связана с механическим изменением (рестрикцией) объема желудка. Изменение уровня грелина коррелирует с изменениями массы, но они очевидно вторичны, об этом свидетельствует наблюдение за пищевым поведением лабораторных животных.

ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

4.1 Исследование грелина в практике бариатрической хирургии

Клинико-лабораторные исследования проведены у пациентов с морбидным ожирением на базе клиники хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Содержание грелина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit for Ghrelin (GHRL) для человека согласно протоколу фирмы производителя реагентов «Cloud-Clone Corp.» (КНР). Известно, что, в среднем, концентрация грелина в плазме у человека, включая как активные, так и неактивные формы, варьирует в интервале от примерно 500 до 700 пкг/мл при нормальной массе тела и от примерно 200 до 400 пкг/мл при ожирении [55].

Все участники дали письменное согласие на исследование, также прошли минимальные обследования, чтобы установить минимальные отклонения по здоровью либо их отсутствие.

В начале исследования пациенты были набраны и поделены на 2 группы: с нормальным ИМТ ($18-24 \text{ кг/м}^2$)(п-10), с избыточным ИМТ ($25-29 \text{ кг/м}^2$) и ожирением разной степени тяжести (ИМТ от 30 и выше)(п-39). При отборе пациентов первой группы были установлены следующие критерии: ИМТ ($18,50 — 24,99 \text{ кг/м}^2$) и отсутствие какой-либо патологии; возраст 18-60 лет. Данная группа расценивалась как контрольная. Нами проведено сравнение 2 групп испытуемых (с ожирением (п-39) и без (п-10)) по уровню грелина в сыворотке крови. Мы попытались определить есть ли взаимосвязь между уровнем грелина и ИМТ, посмотреть описательную статистику основных показателей исследуемых пациентов.

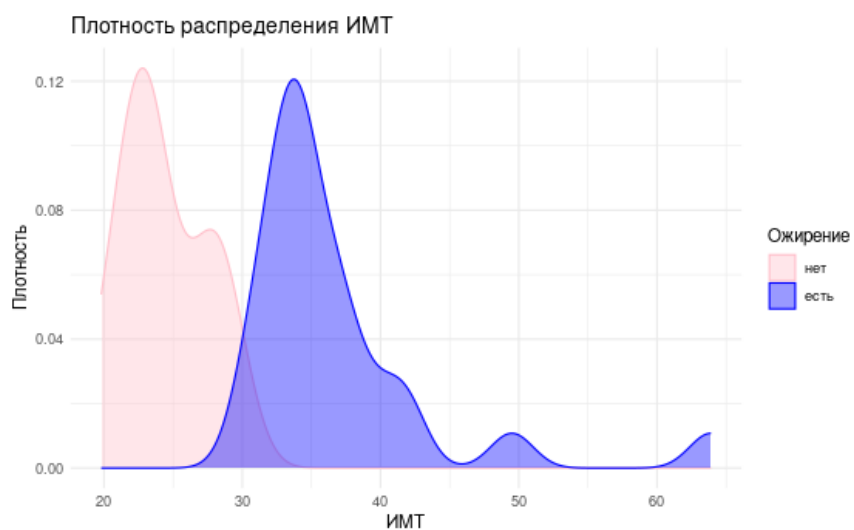


Рисунок 35 - Плотность распределения пациентов с ожирением и без по ИМТ.

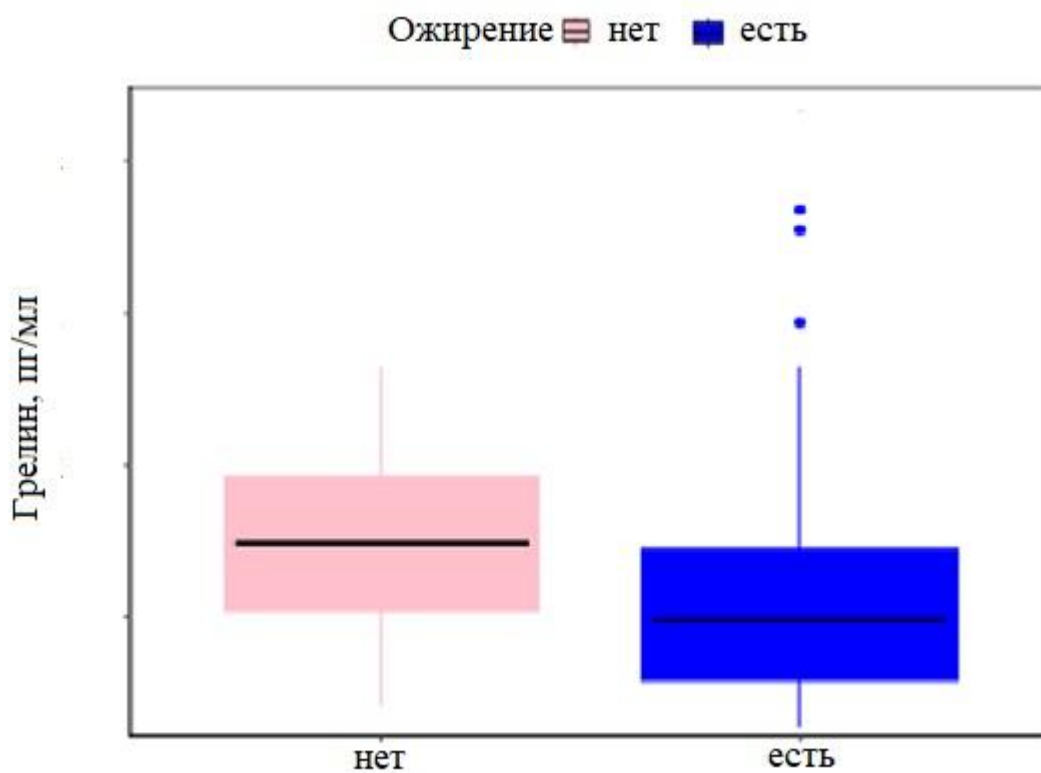


Рисунок 36 - Сравнительный анализ уровня грелина у пациентов с ожирением и без.

Таблица 4 - Сравнительная таблица пациентов с ожирением и без.

Параметры	Общее	Без ожирения	С ожирением	p- значение ²
	N = 49 ¹	N = 10 ¹	N = 39 ¹	
ИМТ	33 (26, 36)	24 (22, 28)	35 (34, 38)	<0.001
Грелин (пг/мл)	352 (365, 1,011)	550 (509, 1,011)	397 (387, 1,052)	0.4
Примечание: ¹ Median (Q1, Q3)				
² Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test				

Взаимосвязи (в том числе корреляции) между уровнем грелина и ИМТ нами не были выявлены (Рисунок 36). Сравнительный анализ пациентов с ожирением (ИМТ > 30) и без (ИМТ < 30) показал статистически значимые различия на уровне значимости $p < 0,05$ по показателю ИМТ, что соответствует ожиданиям, по уровню грелина (пг/мл) различия не выявлены $p > 0.05$.

Структура таблицы 4 данных «Ghrelin» имеет: 8 атрибутов (столбцов): ID – индивидуальный номер пациента, full_name – полное имя, gender – половая принадлежность, age – полных лет, growth – рост (м), weight – вес (кг), bmi – индекс массы тела (расчетный показатель), ghrelin – уровень грелина (пг/мл). 39 объектов (строк): пациенты. Статистическая и аналитическая обработка данных с визуализацией проводилась в программном обеспечении R version 4.3.1 (2023-06-16 ucrt) -- "Beagle Scouts" Copyright (C) 2023. The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit). Изучив структуру данных через функцию str(df), преобразовали тип данных chr в столбце «ghrelin» в num, что позволит нам производить арифметические операции с данными. С помощью функции describe(df) определяли основные описательные статистики: (vars: число описываемых переменных; n-число наблюдений; mean-среднее арифметическое; sd-стандартное отклонение; median-медиана; trimmed- среднее по цензурированной выборке; mad-медианное значение абсолютного отклонения от медианы; min, max-минимальное и максимальное значение; range- размах; skew-коэффициент

асимметрии; kurtosis- коэффициент эксцесса; se-стандартная ошибка среднего (Таблица 5,6).

Таблица 5 - Описательная статистика общая

	vars	n	mean	sd	median	trimmed	mad	min	max	range	skew	kurtosis	se
ID	1	39	20.00	11.40	20.00	20.00	14.83	1.00	39.00	38.00	0.00	-1.29	1.83
age	2	39	37.03	11.52	35.00	36.76	13.34	21.00	58.00	37.00	0.28	-1.36	1.84
growth	3	39	1.68	0.09	1.65	1.68	0.07	1.56	1.92	0.36	0.82	-0.04	0.01
weight	4	39	89.21	20.92	90.00	88.54	14.83	53.50	155.00	101.50	0.47	0.74	3.35
bmi	5	39	31.48	6.85	31.63	31.21	6.18	19.89	49.47	29.58	0.29	-0.35	1.10
ghrelin	6	39	868.65	448.25	760.38	812.83	299.25	208.02	2143.50	1935.48	1.30	1.12	71.78

Таблица 6 - Описательная статистика, разделенная по половому признаку «gender»: женщины «female», мужчины «male»

Descriptive statistics by group													
group: female													
	vars	n	mean	sd	median	trimmed	mad	min	max	range	skew	kurtosis	se
ID	1	30	19.57	11.06	19.50	19.54	14.08	1.00	39.00	38.00	0.00	-1.30	2.02
age	2	30	36.80	11.56	34.00	36.38	11.86	21.00	58.00	37.00	0.32	-1.35	2.11
growth	3	30	1.65	0.05	1.64	1.64	0.06	1.56	1.77	0.21	0.47	-0.55	0.01
weight	4	30	85.61	21.93	85.50	84.15	20.02	53.50	155.00	101.50	0.83	1.21	4.00
bmi	5	30	31.54	7.57	31.63	31.19	8.82	19.89	49.47	29.58	0.26	-0.72	1.38
ghrelin	6	30	888.10	454.04	762.32	820.46	250.06	208.02	2143.50	1935.48	1.34	1.23	82.90

group: male													
	vars	n	mean	sd	median	trimmed	mad	min	max	range	skew	kurtosis	se
ID	1	9	21.44	13.07	21.00	21.44	17.79	2.00	38.00	36.00	-0.07	-1.68	4.36
age	2	9	37.78	12.05	38.00	37.78	16.31	21.00	54.00	33.00	0.13	-1.72	4.02
growth	3	9	1.80	0.07	1.79	1.80	0.07	1.70	1.92	0.22	0.20	-1.21	0.02
weight	4	9	101.22	11.18	97.00	101.22	8.90	84.00	118.00	34.00	0.29	-1.22	3.73
bmi	5	9	31.25	3.90	32.87	31.25	5.86	26.31	36.83	10.51	0.05	-1.84	1.30
ghrelin	6	9	803.81	448.30	565.17	803.81	227.21	411.92	1773.55	1361.63	0.96	-0.38	149.43

Изучим нашу выборку. Она представлена 39 испытуемыми, из них 30 женщин и 9 мужчин. Во вторую группу были включены пациенты с избыточной массой тела и 1,2 и 3 степенью ожирения. Критерии включения:

- ИМТ от 25 кг/м² и выше;

- наличие тяжелой сопутствующей патологии и невозможность ее коррекции;
- безуспешность либо кратковременный положительный эффект от консервативных мероприятий;
- безуспешность консервативных мероприятий;
- отсутствие психических расстройств;
- возраст 18-60 лет.

Основная жалоба пациентов второй группы – наличие избыточного веса. Основная часть пациентов, включая 1 группу, при детальном опросе отмечали неудержимый голод, снижение чувства насыщения, увеличение углеводной пищи. Большинство пациентов имели неоднократный опыт снижения массы тела с помощью самых различных методов, но попытки были кратковременными и неэффективными в силу неконтролируемого голода. 34 пациентам этой группы выполнены бариатрические вмешательства, 5 получали консервативную терапию. В наблюдаемых группах было всего 39 испытуемых: 9 мужчин и 30 женщин (Рисунок 35). Распределение пациентов по полу представлено на рисунке 37. Возраст колебался от 22 до 58 лет. Изучение изменения массы тела проводили путем взвешивания натощак. Взвешивание пациентов проводили на специальных промышленных весах. Функциональное состояние различных органов в клинике и эксперименте оценивали в динамике по рутинным оценочным тестам.

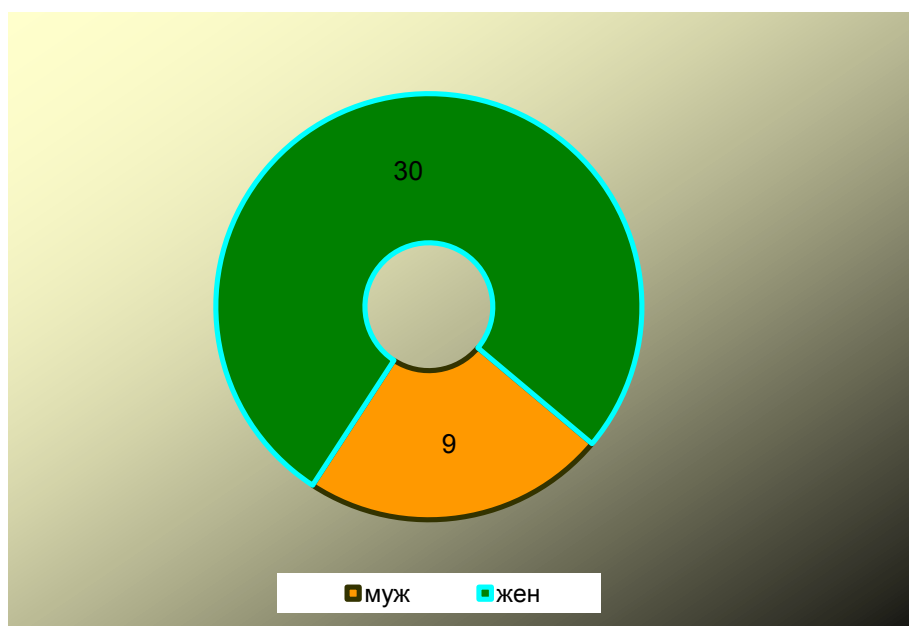


Рисунок 37 - Распределение пациентов по полу.

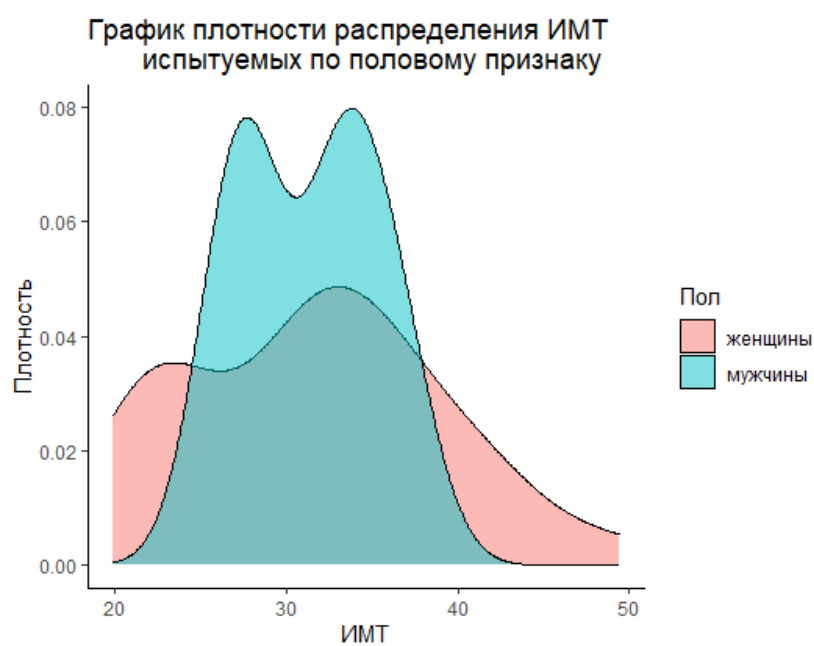


Рисунок 38 - График плотности распределения ИМТ испытуемых по половому признаку.

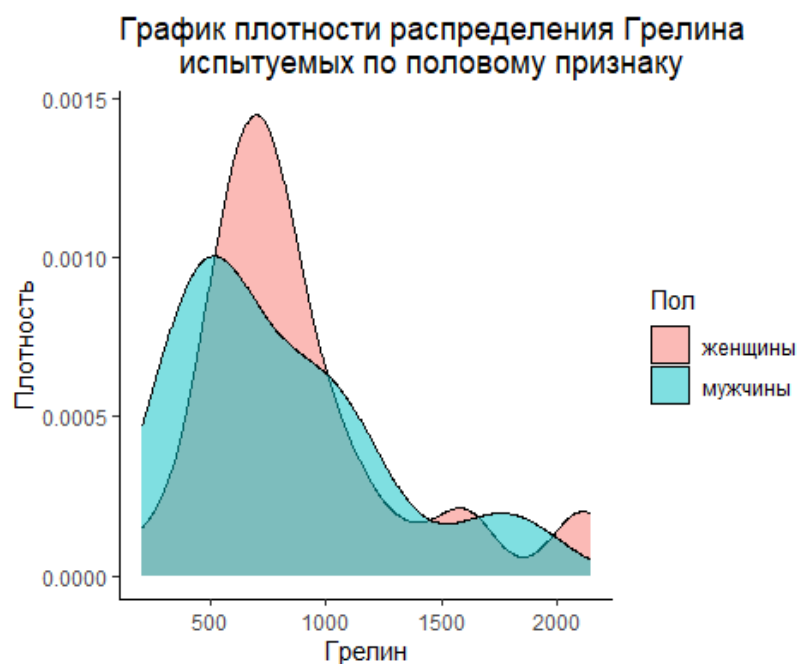


Рисунок 39 - График плотности распределения грелина испытуемых по половому признаку.

График плотности распределения ИМТ испытуемых по половому признаку показывает относительно нормальное распределение у женщин и ассиметричное распределение у мужчин (Рисунок 38). Предположительно связано это с объемом выборки. Используя QQ-plot и тест Шапиро-Уилка статистически значимых различий в уровне грелина у мужчин и у женщин не обнаружено ($p\text{-value} > 0,05$).



Рисунок 40 - Распределение пациентов по возрасту.

Из графика распределения испытуемых по возрасту видно, что большая плотность наблюдается в области от 25 до 35 лет для женщин, для мужчин - в возрасте от 37 до 39 лет (Рисунок 40). При этом средний возраст из таблицы «Описательная статистика, разделенная по половому признаку «gender»: женщины «female», мужчины «male»» 36,8 и 37,78 соответственно, что говорит о хорошо подобранных выборках. Средний уровень грелина 388.10 и 303.81 соответственно, при этом trimmed (усеченное среднее) у женщин 320.46 и у мужчин 303.81, что говорит о значительных выбросах в группе женщин (Рисунок 39). Это видно и по значениям min (минимальное значение грелина) и max (максимальное значение грелина) у женщин (Рисунок 41).

Распределение грелина у женщин и мужчин

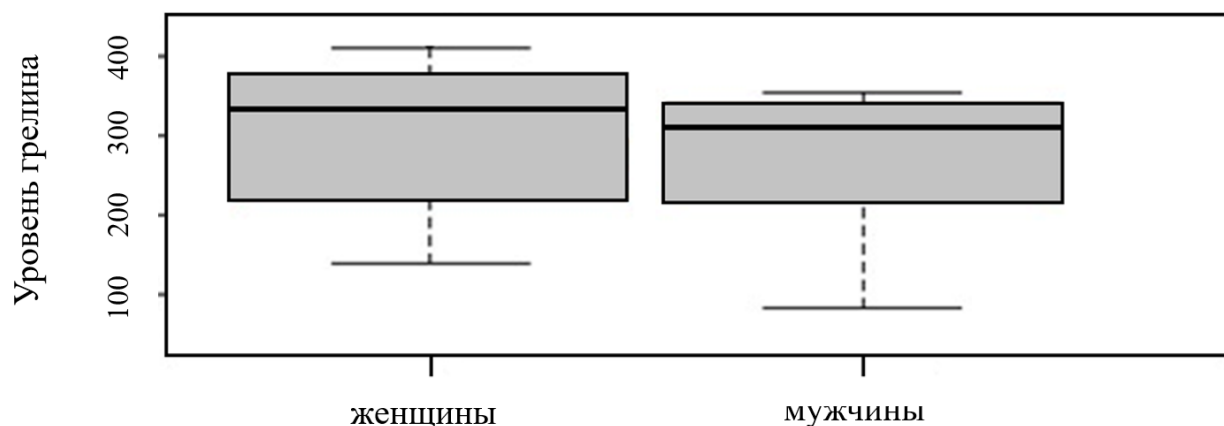


Рисунок 41 - Распределение грелина по полу.

Чтобы определить корреляцию между всеми числовыми показателями изначальной таблицы (Таблица 6), мы воспользуемся встроенной функцией в приложении RStudio. Корреляционная матрица представлена в виде тепловой карты (Рисунок 42). Коэффициент корреляции Corr может принимать значения $[-1; +1]$, отметим, он отражает лишь силу взаимосвязей, а не причинно-следственную связь.

В нашем исследовании акцент смещен на грелин, поэтому мы и будем искать возможные корреляционные связи с данным числовым показателем. Из картинки видно, обнаружена незначительная отрицательная корреляция между грелином и ростом, грелином и полом, грелином и массой тела испытуемого.

Для глубокого изучения данных представим таблицу и матрицу с результатами (Таблица 7).

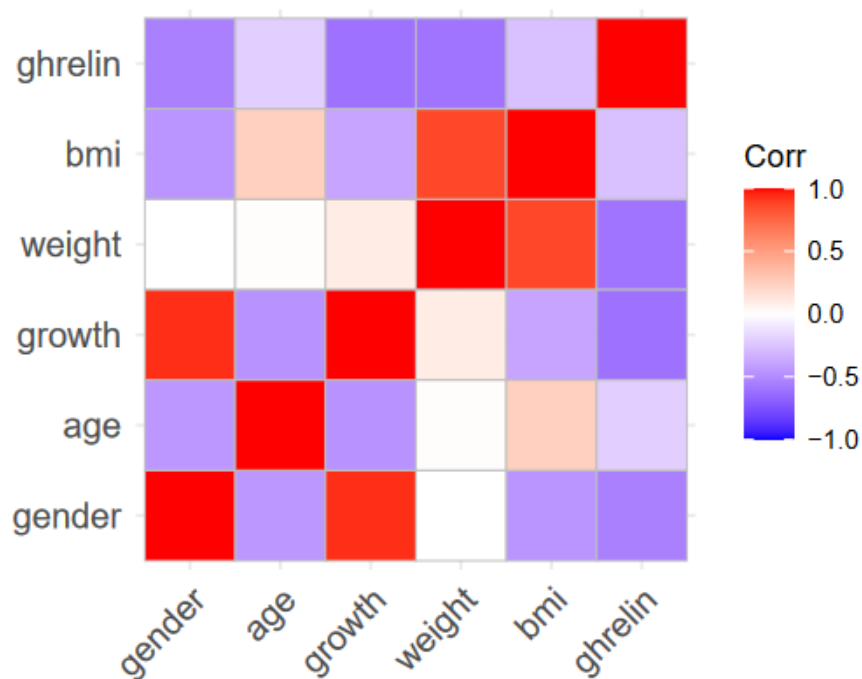


Рисунок 42 - Корреляционная матрица с р-значениями.

Таблица 7 - Корреляционная матрица с р-значениями

	gender	age	growth	weight	bmi	ghrelin
gender	0.00000000	0.3700351	0.00445483	0.99400321	0.36189546	0.2582249
age	0.37003512	0.0000000	0.34860858	0.98614251	0.63211908	0.6853103
growth	0.00445483	0.3486086	0.00000000	0.84685096	0.44024775	0.1977181
weight	0.99400321	0.9861425	0.84685096	0.00000000	0.02279616	0.2035699
bmi	0.36189546	0.6321191	0.44024775	0.02279616	0.00000000	0.6055281
ghrelin	0.25822490	0.6853103	0.19771807	0.20356988	0.60552809	0.0000000

Положительная корреляция наблюдается между весом испытуемых и ИМТ (0,89), также между ростом и полом (0,77). Отрицательная корреляция между грелином и ростом у женщин (-0,24) Рисунок 43).

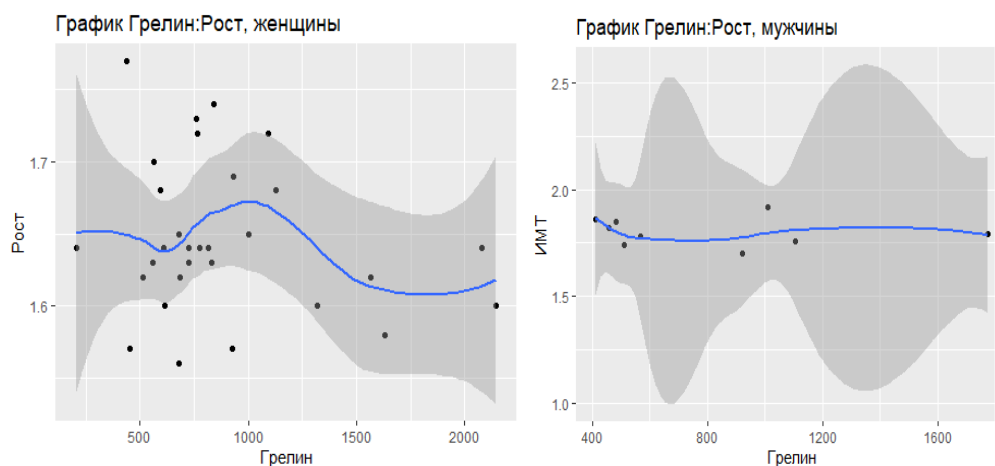


Рисунок 43 - Корреляционные взаимосвязи уровня грелина и роста у мужчин и женщин.

По данным графикам мы видим, что грелин распределен сравнительно равномерно по отношению ИМТ как у женщин, так и у мужчин. По графикам видно, что чем ниже рост, тем выше грелин у женщин. У мужчин график относительно постоянный, возможно из-за относительно небольшой выборки.

В настоящее время клиника располагает опытом выполнения разнообразных инвазивных бариатрических процедур у 304 пациентов, у которых ИМТ превышал 30 кг/м². В последние годы предпочтение отдавалось применению рестриктивных методик, в частности рукавной (sleeve) резекции желудка, выполняющейся в основном в лапароскопическом варианте. Альтернативой рукавной резекции желудка, направленной на уменьшение объема органа, является операция гастропликация, разработанная в нашей клинике (патент на изобретение РФ № 2654572). Суть методики заключается в уменьшении объема желудка за счет инвагинации в его просвет с помощью специальных инструментов части желудочной стенки (создания складки за счет гофрирующих серозно-мышечных швов) вдоль всего желудка [144].

Исследование уровня грелина проведено у 39 пациентов с морбидным ожирением, перенесших рестриктивные бариатрические операции (14 гастропликации и 14 «sleeve резекции» желудка, и 6 пациентов, перенесших шунтирующие процедуры (билиопанкреатическое шунтирование (3), гастрощунтирование (3) в сроки от 1 года до 7 лет (в среднем $3,5 \pm 1,5$ года) (Рисунок 44). У всех пациентов, перенесших вмешательства получен эффект снижения массы тела в разной степени. Кроме того в качестве группы сравнения обследованы 5 больных морбидным ожирением, отказавшихся от хирургического лечения и 10 пациентов, с нормальной массой тела, лечившихся в клинике по поводу заболеваний не связанных с ожирением. Все пациенты были сопоставимы по гендерным и возрастным показателям, а больные с ожирением — и по исходным данным индекса массы тела (ИМТ). Проведены исследования на предмет рецидива ожирения.

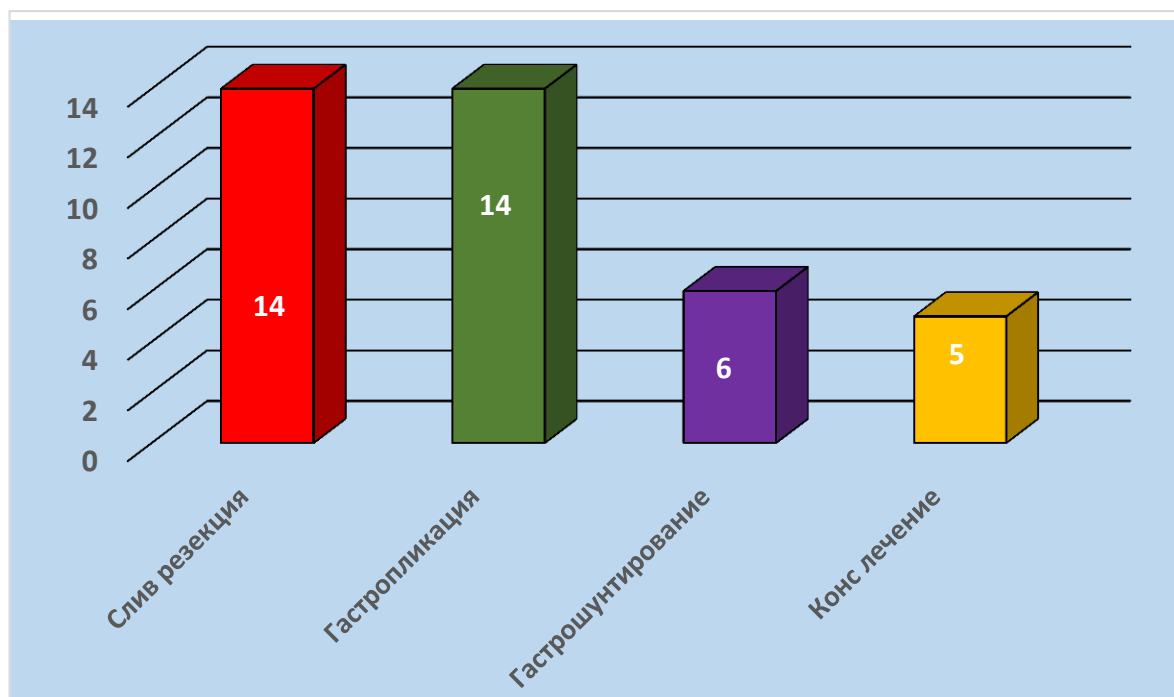


Рисунок 44 - Распределение пациентов по виду проведенного лечения.

Результаты исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Основные показатели оценки основных критериев в клинических группах

	Возраст (лет)	пол		Масса тела (кг)	ИМТ исх (кг/м ²)	ИМТ конеч (кг/м ²)	Снижение ИМТ (%)	Грелин исх (пкг/мл)	Грелин фин (пкг/мл)
		М	Ж						
Sleeve резекция (n=14)	39,6±4,8	3	11	111±2,5	48,5±8,8	30,0±1,5	24,4±1,5	330±25	430±25
Гастропликация (n=14)	42,9±2,4	2	12	99,8±5,6	35,7±1,6	29,4±1,5	17,4±1,5	350±25	425±25
Гастрошунтирование (n=6)	37,9±2,9	3	3	125±3,5	50,5±9,8	30,0±2,5	32,4±2,5	315±25	440±25
Нормальный вес Контроль (n=10)	48,0±4,1	4	6	82,5±5,2	24,4±0,9	25,4±0,9	-	550±25	-
Лечение консервативное (n=5)	47,8±4,7	1	4	106±5,5	48,2±5,2	47,4±5,8	-	350±25	-

Полученные нами результаты показали, что изменение объема желудка после рестриктивных бариатрических вмешательств (будь то рукавная резекция или гастропликация) сопровождается незначительным повышением уровня грелина в сыворотке крови. Наиболее высокие значения показателей грелина (более 450 пкг/мл) отмечены у 3 пациенток после рукавной резекции и 3-х после гастропластики, достигших наибольшей потери массы тела. Нами, при анализе полученных ответов на вопросы опросника качества жизни (SF-36), отмечено, что, перенесенная операция по поводу морбидного ожирения оказала положительное влияние на улучшение физического компонента здоровья и повышение оценки социального функционирования, что свидетельствует о нивелировании существовавших физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Подобной корреляции при анализе метального кластера опросника отмечено не было.

Исходный уровень грелина в крови у пациентов с морбидным ожирением оказался меньше по сравнению с показателями, которые определялись при нормальной массе тела. Мы не наблюдали ожидаемого при резекции фундальной грелинпродуцирующей части снижение уровня грелина. Проведенное экспериментально-клиническое исследование показывает, что у испытуемых, перенесших изменение объема желудка после рестриктивных бариатрических вмешательств (гастропликация или рукавная резекция) изменения уровня грелина статистически недостоверны. Его уровень вскоре восстанавливается и даже повышается незначительно, видимо за счет секреции этого гормона другими органами. Очевидно, повышением концентрации его в сыворотке у пациентов в послеоперационном периоде наряду с уменьшением массы тела можно объяснить сохраняющееся после приема пищи «чувство голода», депрессию, другие ментальные нарушения после операции. Патологические механизмы снижения массы тела после рестриктивных операций, включающих как резекцию гастринпродуцирующей зоны, так и гастропластику, очевидно, прежде всего, связаны с уменьшением объема желудка. Потерю массы можно объяснить ограничением пищевого пассажа у комплаентных пациентов. При этом

медицинские ограничения сначала основываются на страхе развития послеоперационного осложнения, а в дальнейшем аргументированными диетическими рекомендациями. Как показывают многоцентровые исследования, успех приходит в тех случаях, когда формируются новые пищевые привычки и новые принципы физического и социального поведения, независимо от методики выполненной рестриктивной операции. Это доказывает необходимость мультидисциплинарного подхода, включающего участие психиатра, диетолога, эндокринолога и реабилитолога при определении показаний, выбора оперативной методики и послеоперационной реабилитации бариатрических пациентов. Механизм высокого катаболизма жировой ткани после бариатрических операций недостаточно изучен, но ферментные и гормональные изменения в организме могут играть решающую роль. Более глубокое изучение этой области поможет найти новые стратегии для лечения патологического ожирения в будущем.

Лечение избыточного веса и ожирения включает в себя сочетание диетических изменений, повышение физической активности и модификации поведения.

4.2 Способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции

Хирургический метод лечения является самым эффективным способом в борьбе с морбидным ожирением, особенно на фоне осложнений заболевания, требует особого подхода, связанного с выбором метода операции [123,150]. Как отмечалось в литературном обзоре (глава 1), все огромное количество выполняемых сегодня бариатрических вмешательств можно разделить на 3 типа: рестриктивные (подразумевающие уменьшение объема желудка); шунтирующие (предусматривающие ускорение пассажа по кишечнику); смешанные. На сегодня выбор методики операции определяется только на основании показателей индекса массы тела, субъективных оценок хирурга и желания пациента [137,160]. Между тем, применение достаточно простых и безопасных рестриктивных вмешательств

не всегда позволяет достичь желаемого эффекта снижения массы тела. А выполнение сложных шунтирующих и бариатрических вмешательств со смешанным компонентом эффективно снижает вес, но и зачастую сопровождается развитием тяжелых обменных нарушений в послеоперационном периоде. Поэтому прогнозирование предполагаемых результатов хирургического лечения в зависимости от выбора типа бариатрической операции имеет важнейшее значение.

Известны способы прогнозирования течения послеоперационного периода у больных после операций на органах брюшной полости – исследование анализов крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ, определение С-реактивного протеина в крови), распространенные интегральные шкалы (APACHE II и другие). Однако все они обладают низкой специфичностью в плане индивидуального прогнозирования отдаленных результатов и не позволяют использовать данные клинико-лабораторные характеристики для прогнозирования рецидива ожирения после перенесенной операции у бариатрических больных.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ выбора тактики хирургического лечения больных с ожирением, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа, осложнённым саркопенией, характеризующийся тем, что на этапе дооперационного обследования пациентам в крови исследуют уровень общего белка и альбумина, методом биоимпедансометрии определяют индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ), $\text{кг}/\text{м}^2$. Если показатели общего белка и альбумина соответствуют норме для данной возрастной группы, а ИМСМ составляет $8,51\text{--}10,75 \text{ кг}/\text{м}^2$ для мужчин и $5,76\text{--}6,75 \text{ кг}/\text{м}^2$ для женщин, выполняют гастроеюношунтирование по Ру с максимальным рестриктивным и минимальным мальабсорбтивным компонентами (патент RU 2748190, 2021). Недостатками прототипа являются трудоемкость и длительность исследования и неточность прогноза.

Существенным недостатком изучения фундаментальных основ патофизиологии послеоперационных последствий в бариатрии является

отсутствие данных по исследованию уровня сывороточного грелина после операций рестриктивного и шунтирующего типа в бариатрии. Прогнозирование последствий того или иного вида операций в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента помогает хирургам сделать оптимальный выбор бариатрической операции. Задачей изобретения являлась разработка способа прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции, обеспечивающего улучшение результатов хирургического лечения морбидного ожирения.

Нами предложен способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции (Патент РФ № 2816041 от 26 марта 2024 г), который осуществляется следующим образом. Всем готовящимся к выполнению бариатрической операции определяют исходный уровень (концентрацию) грелина в крови пациента. Исследование проводят натощак в процедурном кабинете. Забирают кровь при помощи венепункции, кровь центрифугируют, получают сыворотку. Содержание грелина в сыворотке крови определяют методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA Kit for Ghrelin (GHRL) для человека согласно протоколу фирмы производителя реагентов «Cloud-Clone Corp.» (КНР). При значении в сыворотке крови уровня грелина 350 пкг/мл и более прогнозируют благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе операции, при значении уровня грелина менее 350 пкг/мл прогнозируют рецидив ожирения при рестриктивном типе, бариатрическую операцию дополняют шунтирующим компонентом. Прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента помогает хирургам сделать оптимальный выбор бариатрической операции.

Прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента помогает хирургам сделать оптимальный выбор бариатрической операции. Результаты исследования проведенных в клинике у 14 пациентов представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты хирургического лечения в зависимости от исходного уровня грелина

№	Возраст	Пол	ИМТ, кг/м ²	Вид бариатрической операции	Грелин пкг/мл	Результат операции
1	49	ж	44	Sleeve резекция	362	удовлетворительный
2	49	ж	35	Sleeve резекция	582	удовлетворительный
3	33	ж	38	Sleeve резекция	670	удовлетворительный
4	43	м	41	Sleeve резекция	400	удовлетворительный
5	51	ж	35	Sleeve резекция	512	удовлетворительный
6	38	м	37	Sleeve резекция	522	удовлетворительный
7	37	ж	35	Sleeve резекция	453	удовлетворительный
8	42	ж	36	Sleeve резекция	355	удовлетворительный
9	47	ж	40	Sleeve резекция	350	удовлетворительный
10	53	ж	39	Sleeve резекция	333	рецидив ожирения
11	39	ж	41	Sleeve резекция	304	рецидив ожирения
12	44	м	42	Гастрошунтирование	237	удовлетворительный
13	43	ж	38	Гастрошунтирование	257	удовлетворительный
14	54	ж	39	Гастрошунтирование	310	удовлетворительный

Примечание: *Результат операции удовлетворительный считали при снижении массы тела.

Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1. Больная Р., 47 г. поступил в клинику с диагнозом МО. Индекс массы тела 40 кг/м^2 . Исходный уровень грелина сыворотки крови 350 пкг/мл. Спрогнозировано благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе бариатрической операции. Выполнена лапароскопическая рукавная резекция желудка. Послеоперационное течение гладкое. В отдаленный период 2года после операции самочувствие отличное, снижение массы тела на 44 кг.

Клинический пример 2. Больная Ю., 43 г. поступила в клинику с диагнозом МО. Индекс массы тела 38 кг/м^2 . Исходный уровень грелина сыворотки крови 257 пкг/мл. Прогнозирован рецидив ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции. Было принято решение бариатрическую операцию дополнить шунтирующим компонентом. Выполнена операция SADI (дуоденоилеошунтирование). Послеоперационное течение гладкое. В отдаленный период до 1 года после операции, рецидива заболевания не отмечено, снижение массы тела на 51 кг.

Потеря массы тела не зависела от уровня грелина в сыворотке крови, а, на наш взгляд, являлась результатом ограничения в раннем после операции периоде объема принимаемой пищи и страхе развития послеоперационного осложнения. В дальнейшем у комплаентных пациентов аргументированными рекомендациями достигалось формирование нового пищевого, физического и социального поведения.

Предложенная хирургическая тактика, включающая прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента позволяет улучшить результаты лечения больных с морбидным ожирением, что привело к получению хороших и удовлетворительных результатов у 85% пациентов.

Наши исследования продемонстрировали, что при резекции грелинпродуцирующей зоны в желудке уровень грелина вскоре восстанавливается, очевидно, за счет секреции этого гормона другими органами,

что указывает на отсутствие значимого снижения аппетита. Нам представляется, что эффект рестриктивной операции связан с механическим уменьшением объема желудка, а не грелинемией. Для достижения эффективного результата необходима междисциплинарная работа специалистов, а также, что особенно важно, модификация образа жизни, которая представляет собой значительную сложность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальных исследованиях на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России нами были проанализированы результаты изменения уровня грелина в сыворотке крови в организме крыс. У всех 98 крыс была взята кровь исходного статуса, у оперированных на 1, 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки с помощью набора для определения грелина методом ИФА. В разные сроки раннего послеоперационного периода 22 животных погибло. Таким образом, полноценно исследованы изменения массы тела и уровень грелина в сыворотке крови 64 крыс основной группы и 12 из группы сравнения. Также проведено морфологическое исследование резецированных желудочных препаратов.

Массы оперированных крыс были сопоставимы в группах сравнения и в среднем составили в основной группе $231 \pm 26,37$ гр, а в группе контроля $220 \pm 24,24$ гр. При измерении массы оперированных особей было отмечено начиная с 3-х суток достоверное снижение массы тела от 12 до 46 грамм. С 7-х суток после операции отмечается снижение средней массы тела на $22,5 \pm 15,5$ грамм. На 14-е сутки происходит снижение массы еще на $18 \pm 10,5$ грамм, но темпы его уменьшаются. Меняется поведение животных, они становятся более активными, увеличивают прием пищи. При измерении на 21-е сутки у 30 крыс продолжилось снижение средней массы от 4 до 8,2 грамм; у 29 масса стабилизировалась; у 4-х особей вес вернулся к исходным цифрам; у 1-й прибавился на 12 грамм. На 30-е сутки у большинства из 64 выживших после операции крыс отмечено увеличение средней массы, которая к концу эксперимента в среднем составила $217 \pm 23,19$ гр. Масса тела животных после операции продольной резекции желудка прогрессивно уменьшалась, достигая минимума к 14-20 суткам. Начиная с 16 суток, масса у большинства животных стабилизировалась, многие особи начали набирать вес.

В эксперименте исходные показатели уровня грелина в сыворотке крови крыс в среднем составили $222 \pm 21,5$ пг/мл, при этом у животных с большей массой (масса более 220гр) его уровень был достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у крыс с меньшей массой (масса менее 220гр).

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что продуцируемый в желудке грелин имеет значение в регуляции веса только в первые 14 дней после операции. При этом не наблюдается существенных изменений уровня грелина в крови: с 15-х суток и к 30-му дню уровень грелина возвращается к исходным показателям и в дальнейшем даже превосходит контрольную группу. Внутри экспериментальной группы не было обнаружено статистически значимых различий в уровне грелина ($p > 0.276$), по результатам дисперсионного анализа). Несмотря на это, при визуальном анализе данных на графике заметно небольшое снижение уровня грелина на 7-й день эксперимента, совпадающее с снижением массы тела в этот же период. Чтобы более подробно исследовать возможные зависимости между имеющимися данными в экспериментальной группе, мы провели корреляционный анализ. Этот анализ позволил нам оценить степень взаимосвязи между переменными и выявить возможные корреляции, которые могут быть не заметны при простом сравнении средних значений.

Поскольку наиболее значимы изменения массы тела крыс проходили на протяжении первых 14 суток после продольной резекции желудка, был проведен корреляционный анализ между уровнем грелина в крови и изменением в массе крыс на 7 -14 день после операции, так как на графике определялась отчетливая отрицательная зависимость. Коэффициент корреляции между `Разница в массе` и `грелин` составляет приблизительно -0.5700. Это указывает на умеренную отрицательную корреляцию между этими переменными. Поскольку коэффициент корреляции отрицателен, это означает, что при увеличении значения `Разница в массе`, значение `грелин` обычно уменьшается, и наоборот.

Клинико-лабораторные исследования проведены у пациентов с морбидным ожирением на базе клиники хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Пациенты были набраны и поделены на 2

группы: с нормальным ИМТ (18-24 кг/м²)(п-10), с избыточным ИМТ (25-29 кг/м²) и ожирением разной степени тяжести (ИМТ от 30 и выше) (п-39). Взаимосвязи (в том числе корреляции) между уровнем грелина и ИМТ нами не были выявлены. Сравнительный анализ пациентов с ожирением (ИМТ > 30) и без (ИМТ < 30) показал статистически значимые различия на уровне значимости $p < 0,05$ по показателю ИМТ, что соответствует ожиданиям, по уровню грелина (пг/мл) различия не выявлены $p > 0,05$.

Корреляционная матрица представлена в виде тепловой карты. Коэффициент корреляции Corr может принимать значения $[-1; +1]$, отметим, он отражает лишь силу взаимосвязей, а не причинно-следственную связь. Положительная корреляция наблюдается между весом испытуемых и ИМТ (0,89), также между ростом и полом (0,77). Отрицательная корреляция между грелином и ростом у женщин (-0,24).

Исследование уровня грелина проведено у 39 пациентов с морбидным ожирением, перенесших рестриктивные бариатрические операции (14 гастропликации и 14 «sleeve резекции» желудка, и 6 пациентов, перенесших шунтирующие процедуры (билиопанкреатическое шунтирование (3), гастрощунтирование (3) в сроки от 1 года до 7 лет (в среднем $3,5 \pm 1,5$ года). У всех пациентов, перенесших вмешательства получен эффект снижения массы тела в разной степени. Кроме того в качестве группы сравнения обследованы 5 больных морбидным ожирением, отказавшихся от хирургического лечения и 10 пациентов, с нормальной массой тела, лечившихся в клинике по поводу заболеваний не связанных с ожирением. Все пациенты были сопоставимы по гендерным и возрастным показателям, а больные с ожирением — и по исходным данным ИМТ.

Полученные нами результаты показали, что изменение объема желудка после рестриктивных бариатрических вмешательств (будь то рукавная резекция или гастропликация) сопровождается незначительным повышением уровня грелина в сыворотке крови. Наиболее высокие значения показателей грелина (более 450 пкг/мл) отмечены у 3 пациенток после рукавной резекции и 3-х после гастропликации, достигших наибольшей потери массы тела. Нами, при анализе

полученных ответов на вопросы опросника качества жизни (SF-36), отмечено, что, перенесенная операция по поводу морбидного ожирения оказала положительное влияние на улучшение физического компонента здоровья и повышение оценки социального функционирования, что свидетельствует о нивелировании существовавших физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Подобной корреляции при анализе метального кластера опросника отмечено не было.

Исходный уровень грелина в крови у пациентов с морбидным ожирением оказался меньше по сравнению с показателями, которые определялись при нормальной массе тела. Мы не наблюдали ожидаемого при резекции фундальной грелинпродуцирующей части снижение уровня грелина. Проведенное экспериментально-клиническое исследование показывает, что у испытуемых, перенесших изменение объема желудка после рестриктивных бариатрических вмешательств (гастропликация или рукавная резекция) изменения уровня грелина статистически недостоверны. Его уровень вскоре восстанавливается и даже повышается незначительно, видимо за счет секреции этого гормона другими органами. Очевидно, повышением концентрации его в сыворотке у пациентов в послеоперационном периоде наряду с уменьшением массы тела можно объяснить сохраняющееся после приема пищи «чувство голода», депрессию, другие ментальные нарушения после операции. Патофизиологические механизмы снижения массы тела после рестриктивных операций, включающих как резекцию гастринпродуцирующей зоны, так и гастропликацию, очевидно прежде всего связаны с уменьшением объема желудка. Потерю массы можно объяснить ограничением пищевого пассажа у комплаентных пациентов. При этом медицинские ограничения сначала основываются на страхе развития послеоперационного осложнения, а в дальнейшем аргументированными диетическими рекомендациями. Как показывают многоцентровые исследования, успех приходит в тех случаях, когда формируются новые пищевые привычки и новые принципы физического и социального поведения, независимо от методики выполненной рестриктивной операции. Это доказывает необходимость

мультидисциплинарного подхода, включающего участие психиатра, диетолога, эндокринолога и реабилитолога при определении показаний, выбора оперативной методики и послеоперационной реабилитации бариатрических пациентов.

Нами предложен способ прогнозирования результатов хирургического лечения морбидного ожирения при рестриктивном типе бариатрической операции (Патент РФ № 2816041 от 26 марта 2024 г), который осуществляется следующим образом. Всем готовящимся к выполнению бариатрической операции определяют исходный уровень (концентрацию) грелина в крови пациента. При значении в сыворотке крови уровня грелина 350 пкг/мл и более прогнозируют благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе операции, при значении уровня грелина менее 350 пкг/мл прогнозируют рецидив ожирения при рестриктивном типе, бариатрическую операцию дополняют шунтирующим компонентом. Прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента помогает хирургам сделать оптимальный выбор бариатрической операции.

Прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента помогает хирургам сделать оптимальный выбор бариатрической операции. Результаты исследования проведенных в клинике у 14 пациентов. Предложенная хирургическая тактика, включающая прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента позволяет улучшить результаты лечения больных с морбидным ожирением, что привело к получению хороших и удовлетворительных результатов у 85% пациентов.

Таким образом, мы не наблюдали ожидаемого при резекции фундальной грелинпродуцирующей части желудка снижение уровня грелина. Выявлено, что между индексом массы тела и уровнем грелина в крови имеется обратная коррелятивная связь. Снижение веса тела при похудании сопровождается ростом секреции грелина, последующее повышение веса - снижением уровня гормона в крови.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте исходные показатели уровня грелина в сыворотке крови в среднем составили $222 \pm 21,5$ пг/мл, при этом у животных с большей массой его уровень был достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у крыс с меньшей массой.

2. Масса тела у прооперированных крыс статистически ниже на 7 сутки в сравнение с исходной массой тела, она возвращается к норме к 15 суткам, при этом возрастает гипергрелинемия. Имеется умеренная отрицательная корреляция между снижением массы крыс после операции и грелинемией (коэффициент-0.5700).

3. Предложен и внедрен в практику способ прогнозирования течения послеоперационного периода исходов бариатрических операций при хирургическом лечения больных морбидным ожирением. Способ заключается в определении исходной концентрации показателя грелина в сыворотке крови, и при значении 350 пкг/мл и более прогнозируют благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе операции.

4. Предложенная хирургическая тактика, включающая прогнозирование последствий операции в зависимости от исходных показателей уровня грелина у пациента позволяет улучшить результаты лечения больных с морбидным ожирением. Тактика изменяется при показателях концентрации грелина в сыворотке крови ниже 350 пкг/мл, - бариатрическую операцию дополняют шунтирующим компонентом, что привело к хорошим и удовлетворительным результатам у 85% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование уровня грелина сыворотки крови целесообразно включать в план дооперационного обследования пациентов с морбидным ожирением и учитывать при выборе оперативной методики.

2. При значении в сыворотке крови уровня грелина 350 пкг/мл и более прогнозируют благоприятное течение послеоперационного периода при рестриктивном типе операции. При значении уровня грелина менее 350 пкг/мл прогнозируют рецидив ожирения при рестриктивном типе, бариатрическую операцию целесообразно дополнить шунтирующим компонентом.

3. После операции необходимо формирование у пациентов новых пищевых привычек и новых принципов физического и социального поведения, независимо от методики выполненной рестриктивной операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОТ – окружность талии

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ОБ – окружность бедер

ИР – инсулинорезистентность

АГ – артериальная гипертензия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КМ – кишечная микробиота

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ИМТ – индекс массы тела

ЦНС – центральная нервная система

FTO – fat mass and obesity associated

ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора

ПБ – поля Бродмана

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

GIP – желудочный ингибиторный пептид

GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1

IFSO – международная федерация хирургии ожирения

SOS – Sweden Obesity Study

GOAT, ГОАТ – фермент о-ацил-трансфераза

БП – болезнь Паркинсона

БА – болезнь Альцгеймера

ПНПМТ – процент начального превышения массы тела

МО – морбидное ожирение

GHRL – ghrelin

ПРЖ – продольная резекция желудка

GHS-R – рецептор секреции гормона роста

ИМСМ – индекс массы скелетной мускулатуры

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А. Е. Роль основных эффекторных клеток врожденной иммунной системы в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении / А. Е. Абатуров, А. А. Никулина // Здоровый ребенок. – 2020. – № 5. – С. 367-381.
2. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением / О. О. Кириллова, И. В. Ворожко, К. М. Гаппарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 45-48.
3. Анищенко, В. В. Выбор метода операции при ожирении / В. В. Анищенко, С. А. Семёнов, А. В. Хальзов // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 130-131.
4. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys 3]-ghrp-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс / П. М. Виноградов, И. Ю. Тиссен, А. А. Лебедев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 27-33.
5. Балаян, И. Т. Противовоспалительные свойства грелина / И. Т. Балаян, С. О. Ереско, В. Э. Карсанова // FORCIRE. – 2020. – Т. 3, Прил. – С. 795-796.
6. Бариатрические операции в лечении морбидного ожирения и метаболического синдрома (обзор литературы) / Е. В. Кручинин, К. М. Аутлев, И. В. Медведева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 5. – С. 72-77.
7. Бордан, Н. С. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа / Н. С. Бордан, Ю. И. Яшков // Сахарный диабет. – 2017. – № 3. – С. 201-209.
8. Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства / Т. Н. Суровенко, Е. Ф. Глушкова, Л. В. Лусс, Н. В. Шартанова // Доктор. Ру. – 2016. – № 6. – С. 12-17.
9. Ванчакова, Н. П. Метаболический синдром с позиции пограничной психиатрии / Н. П. Ванчакова // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 8-11.

10. Варианты применение различных видов гастропликации при морбидном ожирении / В. В. Викторов, О. В. Галимов, С. В. Федоров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 9 (169). – С. 62-64.
11. Варшавская, Л. В. Метаболический синдром как угроза здоровью нации / Л. В. Варшавская, Р. Ж. Еркагалиева // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 3-2. – С. 208-210.
12. Виды оперативных вмешательств при абдоминальном ожирении / Р. А. Зиангиров, Ю. В. Костина, Д. М. Миннигалин, И. Н. Сафин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – № 3 (81). – С. 64-67.
13. Виноградов, П. М. Исследование участия грелина в механизмах условного подкрепления этанола у крыс / П. М. Виноградов, И. Ю. Тиссен, Н. Д. Якушина // VI Балтийский конгресс по детской неврологии: сборник тезисов. – СПб., 2016. – С. 63-64.
14. Виноградов, П. М. Фармакологический анализ грелиновых механизмов подкрепления: автореф. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Виноградов Пётр Михайлович. – СПб., 2016. – 26 с.
15. Влияние L-тироксина на показатели углеводного обмена у крыс с экспериментальной моделью метаболического синдрома / А. М. Мишина, О. Ю. Павлова, А. Н. Инюшкин [и др.] // Актуальные вопросы современной науки: материалы Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. – Самара, 2023. – С. 104-109.
16. Влияние алкоголизации матерей на активность грелиновой системы в пренатальный и ранний постнатальный периоды развития у потомства крыс / М. И. Айрапетов, П. П. Хохлов, Е. Р. Бычков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 109-113.
17. Влияние бариатрических операций на размер инфаркта миокарда и уровень грелина у крыс с моделью декомпенсированного диабета 2 го типа / О. В. Корнюшин, Д. Л. Сонин, Я. Г. Торопова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 8. – С. 161-165.

18. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия / Н. Д. Якушина, И. Ю. Тиссен, А. А. Лебедев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 28-37.

19. Влияние синбиотика на биохимические параметры сыворотки крови, содержание лептина, грелина и их рецепторов в условиях избыточного потребления жиров в рационе крыс препубертатного возраста / Г. А. Дроздова, О. И. Линецкая, Е. А. Нургалеева [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 64-71.

20. Влияние экспериментального десинхроноза на липидный обмен у крыс при ожирении / О. Б. Жукова, К. В. Зайцев, Н. П. Степаненко [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Серия Биология. – 2013. – № 4 (24). – С. 145-151.

21. Ген *fto* как генетический фактор риск развития ожирения / Е. И. Гречухина, М. И. Гречухина, Д. С. Кывыржик [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2019. – № 2 (57). – С. 1-11.

22. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома / В. С. Чулков, Е. А. Ленец, В. С. Чулков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 371-382.

23. Гистерэктомия у больных с морбидным ожирением / А. А. Попов, Е. А. Логинова, Б. А. Слободянюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 161-168.

24. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции / П. Д. Шабанов, П. М. Виноградов, А. А. Лебедев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 38-45.

25. Денисов, Л. Н. Ожирение и остеоартроз / Л. Н. Денисов, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 48-51.

26. Дефицит грелина у больных сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязь с ожирением, дисфункцией жировой ткани и вариабельностью гликемии / В. В. Климонтов, Д. М. Булумбаева, О. Н. Фазуллина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 28-33.

27. Динамика содержания дезацилированной формы грелина в сыворотке крови крыс при хронической алкоголизации: поиск маркеров алкоголизации в исследовании с малыми выборками и разными методами статистической обработки / П. П. Хохлов, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков [и др.] // Наркология. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 23-28.

28. Ершова, Е. В. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу / Е. В. Ершова, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2016. – № 1. – С. 50-56.

29. Значение соотношения концентраций лептина и грелина как биомаркера при индуцированной диетой гиперлипидемии у самок мышей C57Black/6J / Н. А. Ригер, В. Евстратова, С. Апрятин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 341-352.

30. Зотова, О. А. Ожирение и метаболический синдром в практике врача акушера-гинеколога / О. А. Зотова, Е. А. Шакирова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 3. – С. 70-75.

31. Ивлева, А. Я. Избыточный вес и ожирение проблема медицинская, а не косметическая / А. Я. Ивлева, С. Г. Бурков // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15-19.

32. Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций / С. С. Гуссаова, И. Н. Бобкова, Ю. И. Яшков [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 6. – С. 53-59.

33. Каюшев, П. Е. Особенности течения периоперационного периода у больных калькулезным холециститом с разной массой тела и степенью грелинемии: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Каюшев Пётр Евгеньевич. – Пермь, 2017. – 22 с.

34. Клинический случай применения билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения / Н. В. Рогова, Т. Н. Кузьмина, Д. Г. Поляков, Д. А. Тарасов // Трудный пациент. – 2017. – № 109-11. – С. 42-44.
35. Комшилова, К. А. Беременность и ожирение / К. А. Комшилова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9-13.
36. Конюхова, Н. В. Контроль гормонального баланса для снижения веса: практические рекомендации по нормализации уровня инсулина, лептина, грелина, кортизола и мелатонина / Н. В. Конюхова // Вестник науки. – 2023. – Т. 3, № 5 (62). – С. 891-908.
37. Корнеева, Е. В. Эффект длительного воздействия орлистата на пищевое поведение у пациентов с ожирением / Е. В. Корнеева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 65-70.
38. Косякова, Г. П. Грелиновая система и кариотипическая стабильность мононуклеаров периферической крови в тесте закапывания шариков / Г. П. Косякова, К. Е. Грамота, Е. В. Милованович // XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов. – СПб., 2019. – С. 63-140.
39. Кошурникова, А. С. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения / А. С. Кошурникова, Е. В. Лукина // Лечащий врач. – 2017. – № 10. – С. 66-69.
40. Куглер, Т. Е. Роль arud - системы в патогенезе функциональной диспепсии / Т. Е. Куглер // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 434-437.
41. Кулёмина, С. Ю. Влияние грелина на нейровоспаление / С. Ю. Кулёмина, С. О. Ереско, М. И. Айрапетов // Химия, физика, биология: пути интеграции: сборник тезисов докладов IX Всероссийской научной молодежной школы-конференции. – М., 2022. – С. 90.
42. Кутергин, А. В. Бариатрическая хирургия в профилактике сахарного диабета 2 типа и болезней системы кровообращения у больных с абдоминальным ожирением / А. В. Кутергин, Т. И. Кутергина, И. М. Петров // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 4. – С. 160-164.

43. Линецкая, О. И. Патогенетическое обоснование коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта при диет-индуцированных нарушениях обмена веществ в эксперименте: автореф. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Линецкая Ольга Игоревна. – М., 2020. – 23 с.

44. Лобашова, В. Л. Грелин: синтез, структура, физиологическая роль в организме / В. Л. Лобашова, А. В. Шепелькевич // Обзоры и лекции. – 2018. – № 1. – С. 15-22.

45. Логинова, О. А. Физиологические эффекты грелина / О. А. Логинова, Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2018. – № 4. – С. 443-453.

46. Марьянович, А. Т. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки / А. Т. Марьянович, М. В. Андреевская // Российские биомедицинские исследования. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 3-11.

47. Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин / Е. В. Гончарова, Н. А. Петунина, О. Л. Бокерия, А. А. Архипкин // Consilium Medicum. – 2016. – № 8. – С. 64-67.

48. Минеев, В. Н. Бронхиальная астма и ожирение: Общие механизмы / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, В. И. Трофимов // Клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 4-10.

49. Мищенко, Т. В. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии абдоминального ожирения, методы лечения ожирения / Т. В. Мищенко, Л. А. Звенигородская // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 33-39.

50. Мурзина, Н. В. Эндокринные и метаболические аспекты ведения пациентов, перенесших бариатрические операции. По материалам Клинических рекомендаций Общества эндокринологов / Н. В. Мурзина, Н. А. Свиридонова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 51-57.

51. Мухиярова, И. И. Биоинформатический анализ миссенс-мутации arg51gln гена грелина (ghrl) / И. И. Мухиярова, В. Ю. Горбунова, И. В. Николаев //

Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2017. – № 4. – С. 41-48.

52. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 1. – С. 53-70.

53. Нейромедиаторы и нейропептиды - биомаркеры метаболических нарушений при ожирении / И. В. Гмошинский, С. А. Апрятин, В. А. Шипелин, Д. Б. Никитюк // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 258-269.

54. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 5-22.

55. Нестандартные решения в абдоминальной хирургии / К. В. Полозова, М. С. Курносиков, А. А. Зорькин [и др.] // Сургутский государственный университет. – 2018. – С. 309-312.

56. Нетеса, М. А. Значение системы нейропептида грелина в механизмах адаптации после экспериментального стресса / М. А. Нетеса, П. С. Бобков, А. В. Дробленков // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2023. – № 2 (131). – С. 250-258.

57. Нетребенко, О. К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 104-113.

58. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении / И. Н. Бобкова, С. С. Гуссаова, Е. В. Ставровская, А. В. Струве // Терапевтический архив. – 2018. – № 6. – С. 98-104.

59. Никольская, К. А. Нейромедиаторные и гормональные реакции в зависимости от состояния пищевой активности мышей balb/c / К. А. Никольская, В. В. Толченникова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 5. – С. 634-642.

60. Никонова, Л. В. Грелин: физиологические аспекты действия / Л. В. Никонова, Э. В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3 (43). – С. 23-25.
61. Новый метод изучения игровой зависимости у крыс в лабиринте с вероятностным разной силы пищевым подкреплением / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Н. Д. Якушина [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5-10.
62. Обестатин и его фрагменты: новый подход к регуляции массы тела в норме и при патологии / А. В. Граф, Е. Э. Хиразова, М. В. Маслова, Н. А. Соколова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 65-80.
63. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123-130.
64. Околоков, П. Л. Бариатрическая хирургия в лечении морбидного ожирения у подростков (обзор литературы) / П. Л. Околоков, О. В. Васюкова, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 3. – С. 25-32.
65. Оптимизация результатов лечения морбидного ожирения и метаболического синдрома с использованием сливинговой гастропластики / А. Г. Хитарьян, С. Т. Хубиев, А. В. Межунц [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 8-13.
66. Орлова, Е. Г. Лептин и грелин регулируют созревание дендритных клеток, индуцирующих формирование регуляторных Т-лимфоцитов / Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев, О. А. Логинова // Доклады академии наук. – 2015. – Т. 462, № 6. – С. 723.
67. Оспанов, О. Б. Лечение метаболического синдрома методом бесстеплерного одноанастомозного гастрощунтирования: рандомизированное клиническое исследование в сравнении со степлерной технологией / О. Б.

Оспанов, Г. А. Елеуов, Ф. К. Бекмурзинова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 4. – С. 46-54.

68. Оценка эффективности снижения массы тела и возврата потерянного веса после продольной резекции желудка в отдаленные сроки / А. Е. Неймарк, М. А. Молоткова, Е. Н. Кравчук, О. В. Корнюшин // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 447-455.

69. Панков, Ю. А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена / Ю. А. Панков // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 3-9.

70. Панков, Ю. А. Мутации в генах лептина и его медиаторов: индукция ожирения в сочетании с разной патологией / Ю. А. Панков // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 2. – С. 49-59.

71. Панова, Е. И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е. И. Панова, О. В. Мартышина, В. А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 2. – С. 108-115.

72. Первый опыт лапароскопической гастропликации у пациентов с морбидным ожирением / Р. Г. Аскерханов, И. Е. Хатьков, Н. А. Бодунова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 6-9.

73. Перспективы бариатрических вмешательств у пациентов с метаболическим синдромом / В. В. Салухов, М. С. Блэк, А. В. Барсуков [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 10. – С. 123-131.

74. Пигарова, Е. А. PTEN мутации как причина постоянной чувствительности к инсулину и ожирения / Е. А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 4 (33). – С. 55.

75. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения морбидного ожирения / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, Е. И. Гайдаржи, [и др.] // Актуальні питання сучасної медицини і фармації: тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. (до 50-річчя заснування ЗДМУ). – Запоріжжя, 2018. – С. 91.

76. Репина, М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение / М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 3. – С. 75-84.
77. Роль гиппокампа в проявлении гормонального ответа при различных состояниях пищевой активности у мышей f1 (c57bl/6 x dba/2) / В. В. Серкова, К. А. Никольская, Л. В. Еремина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8-1. – С. 105-109.
78. Роль глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста / Е. Л. Соркина, В. В. Чичкова, И. А. Скляник [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 52-59.
79. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Ф. Р. Абдулкадирова, А. С. Аметов, Е. В. Доскина, Р. А. Покровская // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 8-12.
80. Романцова, Т. И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 4. – С. 2-10.
81. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5-19.
82. Рындина, Е. С. Влияние препаратов, применяемых в лечении сопутствующих заболеваний, на набор веса при ожирении / Е. С. Рындина // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. – СПб., 2018. – С. 230-240.
83. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51-56.
84. Садыки, М. Н. Сравнительная оценка эффективности лапароскопических бариатрических операций: гастропликации и продольной резекции желудка / М. Н. Садыки, Г. Р. Аскерханов, Р. Г. Аскерханов // Хирургия. – 2020. – № 12. – С. 32-37.

85. Синякин, И. А. Оценка влияния жировой ткани на функционирование сердечно-сосудистой системы / И. А. Синякин, Т. А. Баталова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 6. – С. 60-65.

86. Случай инсулиномы, выявленной у пациента после бариатрической операции по поводу морбидного ожирения / Е. С. Малолеткина, О. Ю. Гурова, В. В. Фадеев [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 1. – С. 74-80.

87. Случай развития хронической тофусной подагры у пациента с морбидным ожирением после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка / Н. Н. Кушнарченко, М. Ю. Мишко, Т. А. Медведева, К. Е. Кушнарченко // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 93-99.

88. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции / О. В. Логвинова, А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 11-16.

89. Содержание АКТГ и КРФ в сыворотке крови крыс после введения антагонистов орексина а при экспериментальной алкоголизации / П. М. Виноградов, И. Ю. Тиссен, П. П. Хохлов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 14-19.

90. Соловьева, А. В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А. В. Соловьева // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 178-180.

91. Соловьёва, Н. А. Физиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения / Н. А. Соловьёва, С. Л. Совершаева, Н. И. Ишекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 10. – С. 69-70.

92. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрического хирургического вмешательства / С. В. Тихонов, К. А. Анисимова, В. Д. Декканова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 20. – С. 44-52.

93. Состояние органов пищеварения у подростков с морбидным ожирением / В. П. Новикова, В. А. Калашникова, И. А. Бурнышева, Е. А.

Усыченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 7 (143). – С. 51-53.

94. Способ гастропластики в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением / О. В. Галимов, В. О. Ханов, Р. Р. Сагитдинов, Д. М. Минигалин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 4. – С. 37-41.

95. Сравнительный анализ эффективности лапароскопической рукавной резекции желудка и лапароскопического желудочного шунтирования у больных с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе / В. В. Феденко, В. В. Евдошенко, И. А. Курганов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 21-31.

96. Старостина, Е. Г. Ожирение как психосоматическое заболевание / Е. Г. Старостина // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 3. – С. 18-23.

97. Терещенко, И. В. Грелин и его роль в норме и патологии / И. В. Терещенко, П. Е. Каюшев // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 98-101.

98. Трошина, Е. А. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии / Е. А. Трошина, Е. В. Ершова, Н. В. Мазурина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 50-55.

99. Тыртова, Л. В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте / Л. В. Тыртова, Н. В. Паршина, К. В. Скобелева // Педиатр. – 2013. – № 2. – С. 3-11.

100. Фармакологический и биохимический анализ участия пептидной системы грелина в поведенческих проявлениях игровой зависимости у крыс / А. А. Лебедев, П. П. Хохлов, Н. Д. Якушина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 6. – С. 16-20.

101. Хамнуева, Л. Ю. Ожирение. Классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: учебное пособие / Л. Ю. Хамнуева, Л. С. Андреева, И. Н. Кошикова. – Иркутск, 2007. – С. 109-115.

102. Харпер, Э. Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня / Э. Харпер, И. Н. Захарова // Медицинский Совет. – 2019. – № 2. – С. 53-60.

103. Хирургические методы лечения ожирения: реалии и возможности на современном этапе / С. В. Колешко, О. И. Дубровщик, Г. Г. Мармыш, И. С. Довнар // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 5-9.

104. Хорошина, Л. П. Голодание в детстве и ожирение у людей старших возрастных групп / Л. П. Хорошина, А. В. Шабров, Л. Г. Буйнов // Педиатр. – 2017. – № 6. – С. 55-61.

105. Шварц, В. Я. Воспаление жировой ткани. Ожирение - новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63-71.

106. Эпидемиологические особенности психосоматических расстройств на примере ожирения / В. В. Долгих, Ю. Н. Климкина, Л. В. Рычкова, С. А. Коровин // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 4 (98). – С. 19-23.

107. Эффективность бариатрической и метаболической хирургии в лечении ожирения / О. Р. Тешаев, У. С. Рузиев, Б. Н. Тавашаров, Н. А. Жумаев // Медицинские новости. – 2020. – № 6 (309). – С. 64-66.

108. Эффективность гастрешунтирования в лечении нарушений углеводного обмена, ассоциированного ожирением / О. Р. Тешаев, Б. Х. Шагазатова, У. С. Рузиев, Н. А. Кудратова // Хирургия Узбекистана. – 2020. – № 4 (88). – С. 4-12.

109. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных с ожирением / Ю. И. Яшков, О. Э. Луцевич, Н. С. Бордан, О. В. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 20-28.

110. Эффекты агониста и антагониста грелина на уровень эндогенного дезацил-грелина в структурах лимбической системы мозга при психоэмоциональном стрессе у крыс / П. П. Хохлов, С. Г. Цикунов, И. Ю. Тиссен

[и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 22-27.

111. Юдин, В. А. Особенности метаболизма костной ткани у пациентов с морбидным ожирением / В. А. Юдин, М. С. Панфилова // Хирургическая практика. – 2018. – № 1. – С. 65-68.

112. Юдин, В. А. Хирургические методы лечения ожирения: бариатрические операции / В. А. Юдин // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 81-85.

113. Akkermansia muciniphila abundance is lower in severe obesity, but its increased level after bariatric surgery is not associated with metabolic health improvement / M. C. Dao, E. Belda, E. Prifti [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 317, № 3. – P. E446-E459. – doi: 10.1152/ajpendo.00140.2019.

114. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities / G. S. Jakobsen, M. C. Småstuen, R. Sandbu [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 319, № 3. – P. 291-301. – doi: 10.1001/jama.2017.21055.

115. Bariatric surgery for monogenic non-syndromic and syndromic obesity disorders / N. Vos, S. M. Oussaada, M. I. Cooiman [et al.] // Curr. Diab. Rep. – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. 44. – doi: 10.1007/s11892-020-01327-7.

116. Bariatric surgery resistance: using preoperative lifestyle medicine and/or pharmacology for metabolic responsiveness / N. M. Gilbertson, A. S. Paisley, S. Kranz [et al.] // Obes. Surg. – 2017. – Vol. 27, № 12. – P. 3281-3291. – doi: 10.1007/s11695-017-2966-1.

117. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review / D. E. Arterburn, D. A. Telem, R. F. Kushner, A. P. Courcoulas // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 9. – P. 879-887. – doi: 10.1001/jama.2020.12567.

118. Beyond the metabolic role of ghrelin: a new player in the regulation of reproductive function / G. Muccioli, T. Lorenzi, M. Lorenzi [et al.] // Peptides. – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 2514-21.

119. Biomarkers of morbid obesity and prediabetes by metabolomic profiling of human discordant phenotypes / S. Tulipani, M. Palau-Rodriguez, A. Miñarro Alonso [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016. – Vol. 463. – P. 53-61. – doi: 10.1016/j.cca.2016.10.005.
120. Cătoi, A. F. Metabolically healthy obesity and bariatric surgery / A. F. Cătoi, L. Busetto // Obes. Surg. – 2019. – Vol. 29, № 9. – P. 2989-3000. – doi: 10.1007/s11695-019-03964-8.
121. Central expressions of ghrelin and cholecystokinin in rats with gastric electrical stimulation / S. Liu, M. Tang, S. Tao, J. D. Chen // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 109-14.
122. Centrally administered ghrelin acutely influences food choice in rodents / E. Schéle, T. Bake, C. Rabasa [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0149456. – doi: 10.1371/journal.pone.0149456.
123. Comparative efficacy of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity and diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis / C. H. Park, S. J. Nam, H. S. Choi [et al.] // Obes. Surg. – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 2180-2190. – doi: 10.1007/s11695-019-03831-6.
124. Coulman, K. D. Health-related quality of life in bariatric and metabolic surgery / K. D. Coulman, J. M. Blazeby // Curr. Obes. Rep. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 307-314. – doi: 10.1007/s13679-020-00392-z.
125. Debédát, J. Gut microbiota dysbiosis in human obesity: impact of bariatric surgery / J. Debédát, K. Clément, J. Aron-Wisnewsky // Curr. Obes. Rep. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 229-242. – doi: 10.1007/s13679-019-00351-3.
126. Delporte, C. Structure and physiological actions of ghrelin / C. Delporte // Scientifica (Cairo). – 2013. – Vol. 2013. – P. 518909. – doi: 10.1155/2013/518909.
127. Des-acyl ghrelin and ghrelin o-acyltransferase regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and anxiety in response to acute stress / R. Stark, V. V. Santos, B. Geenen [et al.] // Endocrinology. – 2016. – Vol. 157, № 10. – P. 3946-3957.
128. Duka, R. W. Characteristic of general laws of changes of markers of metabolic syndrome in patients with morbidian obesity after operational treatment on

the background of body mass / R. W. Duka // *Sciences of Europe*. – 2017. – № 20-1 (20). – P. 50-55.

129. Evaluation of the relationship between serum ghrelin, C-reactive protein and interleukin-6 levels, and disease activity in inflammatory bowel diseases / C. Cekic, M. Arabul, E. Alper [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – № 61 (133). – P. 1196-200.

130. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones / M. J. De Souza, H. J. Leidy, E. O'Donnell [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 7. – P. 3536-42.

131. Fried, M. New directions in bariatric and metabolic surgery / M. Fried // *Cas. Lek. Cesk.* – 2017. – Vol. 156, № 6. – P. 314-318.

132. Genser, L. Long term outcomes after bariatric and metabolic surgery / L. Genser, C. Barrat // *Presse Med.* – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 471-479. – doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.003.

133. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 402, № 6762. – P. 656-660. – doi: 10.1038/45230.

134. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation / L. Soriano-Guillén, V. Barrios, A. Campos-Barros, J. Argente // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144, № 1. – P. 36-42.

135. Ghrelin regulation of glucose metabolism / D. R. Sarah, M. Gray, L. C. Page, J. Tong // *J. Neuroendocrinol.* – 2019. – Vol. 31, № 7. – P. e12705. – doi: 10.1111/jne.12705.

136. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism / Y. Lv, T. Liang, G. Wang, Z. Li // *Biosci. Rep.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. BSR20181061. – doi: 10.1042/BSR20181061.

137. Improvements of health-related quality of life 5 years after gastric bypass. What is important besides weight loss? A study from Scandinavian Obesity Surgery Register / M. Raoof, E. Szabo, J. Karlsson [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2020. – Vol. 16, № 9. – P. 1249-1257. – doi: 10.1016/j.soard.2020.04.041.

138. In contrast to leptin, serum concentrations of ghrelin are not related to premenstrual syndrome / B. S. Unlu, G. Koken, F. Celik [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 18, № 20. – P. 3010-5.

139. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery / M. Fried, V. Yumuk, J. M. Oppert [et al.] // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 42-55. – doi: 10.1007/s11695-013-1079-8.

140. Khatib, M. N. Effect of ghrelin on mortality and cardiovascular outcomes in experimental rat and mice models of heart failure: a systematic review and meta-analysis / M. N. Khatib, A. Shankar, R. Kirubakaran // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126697. – doi: 10.1371/journal.pone.0126697.

141. Laparoscopic gastric plication for treatment of severe obesity / S. A. Brethauer, J. L. Harris, M. Kroh, P. R. Schauer // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 15-22. – doi: 10.1016/j.soard.2010.09.023.

142. le Roux, C. W. Bariatric surgery for obesity / C. W. le Roux, H. M. Heneghan // *Med. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 102, № 1. – P. 165-182. – doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.011.

143. Leeuwendaal, N. K. Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin / N. K. Leeuwendaal, J. F. Cryan, H. Schellekens // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 243-252.

144. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis / G. Yan, J. Wang, J. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 12. – P. e0224828. – doi: 10.1171/journal.pone.0224828.

145. Long-term weight loss and metabolic syndrome remission after bariatric surgery: the effect of sex, age, metabolic parameters and surgical technique - a 4-year follow-up study / V. Guerreiro, J. S. Neves, D. Salazar [et al.] // *Obes. Facts.* – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. 639-652. – doi: 10.1159/000503753.

146. Metabolic and bariatric surgery for pediatric patients with severe obesity / C. F. Bolling, S. C. Armstrong, K. W. Reichard, M. P. Michalsky // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 144, № 6. – P. e20193224. – doi: 10.1542/peds.2019-3224.

147. Metabolic changes and diabetes microvascular complications 5 years after obesity surgery / A. D. Miras, S. Ravindra, A. Humphreys [et al.] // *Obes. Surg.* – 2019. – Vol. 29, № 12. – P. 3907-3911. – doi: 10.1007/s11695-019-04095-w.
148. Metabolic effects of bariatric surgery / F. Schlottmann, M. M. Galvarini, N. H. Dreifuss [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 944-948. – doi: 10.1089/lap.2018.0394.
149. Metabolic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass in patients with morbid obesity: Five years of follow-up, a before and after study / C. Rodríguez-Álvarez, A. O. Acosta-Torrecilla, E. González-Dávila, Á. Arias // *Int. J. Surg.* – 2020. – Vol. 74. – P. 5-10. – doi: 10.1016/j.ijssu.2019.12.019.
150. Mohapatra, S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery / S. Mohapatra, K. Gangadharan, C. S. Pitchumoni // *Dis. Mon.* – 2020. – Vol. 66, № 2. – P. 100866. – doi: 10.1016/j.disamonth.2019.06.008.
151. Morbid obesity and dyslipidaemia: The impact of bariatric surgery / E. Climent, D. Benaiges, A. Goday [et al.] // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 79-86. – doi: 10.1016/j.arteri.2019.11.001.
152. Nguyen, N. T. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art / N. T. Nguyen, J. E. Varela // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 160-169. – doi: 10.1038/nrgastro.2016.170.
153. Nutritional status of bariatric surgery candidates / A. Al-Mutawa, A. K. Anderson, S. Alsabah, M. Al-Mutawa // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 67. – doi: 10.3390/nu10010067.
154. Opioid-like peptides and ghrelin mitigation of bariatric results depends on obesity level / M. Dyaczyński, M. Drożdż, L. Wylężek [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2020. – Vol. 71, № 1. – P. 27-33.
155. Overweight and obesity in the Russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors / A. Kontsevaya, S. Shalnova, A. Deev [et al.] // *Obes. Facts.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 103-114. – doi: 10.1159/000493885.

156. Poher, A.-L. Ghrelin regulation of glucose metabolism / A.-L. Poher, M. H. Tschöp, T. D. Miller // *Peptides*. – 2018. – Vol. 100. – P. 236-242. – doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.015.
157. Preventing metabolic syndrome in morbid obesity with resistance training: Reporting interindividual variability / P. Delgado-Floody, C. Álvarez, E. Lusa Cadore [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 29, № 12. – P. 1368-1381. – doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.002.
158. Purnell, J. Q. Bariatric/metabolic surgery for diabetes: lessons from the past and present / J. Q. Purnell, B. M. Wolfe // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 186-188. – doi: 10.2337/dci18-0031.
159. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans / R. L. Batterham, D. H. Ffytche, J. M. Rosenthal [et al.] // *Nature*. – 2007. – № 450 (7166). – P. 106-9.
160. Rauh, M. Simultaneous quantification of ghrelin and desacyl-ghrelin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in plasma, serum, and cell supernatants / M. Rauh, M. Gröschl, W. Rascher // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 5. – P. 902-910. – doi: 10.1173/clinchem.2006.078956.
161. Reaven, G. M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *Panminerva Med.* – 2005. – Vol. 47, № 4. – P. 201-10.
162. Revisiting the ghrelin changes following bariatric and metabolic surgery / C. Tuero, V. Valenti, F. Rotellar [et al.] // *Obes. Surg.* – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 2763-2780. – doi: 10.1007/s11695-020-04601-5.
163. Schlottmann, F. Bariatric surgery and gastroesophageal reflux / F. Schlottmann, F. A. M. Herbella, M. G. Patti // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 953-955. – doi: 10.1089/lap.2018.0396.
164. Ślupecka, M. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation influences obestatin and ghrelin concentrations in milk and plasma of Wistar rat dams and their offspring / M. Ślupecka, K. Romanowicz, J. Woliński // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 5739763. – doi: 10.1155/2016/5739763.

165. The effect of bariatric surgery on long-term depression treatment in patients with obesity / V. A. Smith, M. L. Maciejewski, T. S. Z. Berkowitz [et al.] // *Ann. Surg.* – 2022. – Vol. 276, № 2. – P. 318-323. – doi: 10.1097/SLA.0000000000005520.

166. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review / P. C. Angeles, I. Robertsen, L. T. Seeberg [et al.] // *Obes. Rev.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 1299-1311. – doi: 10.1111/obr.12869.

167. The influence of pretreatment with ghrelin on the development of acetic-acid-induced colitis in rats / D. Maduzia, A. Matuszyk, D. Ceranowicz [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 875-885.

168. Tschöp, M. Ghrelin induces adiposity in rodents / M. Tschöp, D. L. Smiley, M. L. Heiman // *Nature*. – 2000. - № 407 (6806). – P. 908-13.

169. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep / K. Spiegel, E. Tasali, R. Leproult [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 486-93.

170. Type 2 diabetes modifies skeletal muscle gene expression response to gastric bypass surgery / W. J. Pories, M. D. Barberio, G. L. Dohm [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2021. - № 12. – P. 728593.

171. Van Cauter, E. Sleep disturbances and insulin resistance / E. Van Cauter // *Diabet. Med.* – 2011. – Vol. 28, № 12. – P. 1455-62.