

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта"

На правах рукописи

Кириенкова Елена Витальевна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ГОРМОНОВ
ГАСТРОПАНКРЕОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В РАЗВИТИИ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

14.03.03 - патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание
ученой степени доктора
медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
Л.С.Литвинова

КАЛИНИНГРАД 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 19 |
| 1.1. Морфологические особенности жировой ткани | 19 |
| 1.2. Адипогенез | 21 |
| 1.3. Метаболические свойства белой жировой ткани | 23 |
| 1.4. Патогенез ожирения | 27 |
| 1.5. Состояние иммунокомпетентных клеток в жировой ткани при ожирении. Развитие системного воспаления при ожирении. | 29 |
| 1.6. Особенности развития инсулинового сигнала | 34 |
| 1.6.1. Механизм глюкозотоксичности в развитии инсулинорезистентности | 35 |
| 1.6.2. Роль повышенного липолиза в развитии инсулинорезистентности | 35 |
| 1.6.3. Роль оксидативного стресса в развитии инсулинорезистентности | 37 |
| 1.6.4. Роль воспаления в развитии инсулинорезистентности при ожирении. | 38 |
| 1.6.5. Участие медиаторов ЖКТ, жировой ткани в реализации инсулинового сигнала. | 45 |
| 1.7. Нарушение обмена веществ при ожирении, ассоциированном с СД 2 типа | 52 |
| 1.7.1. Нарушения углеводного обмена | 52 |
| 1.7.2. Нарушения липидного обмена при ожирении | 54 |
| 1.8. Методы лечения ожирения | 56 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ | 65 |
| 2.1. Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам | 65 |
| 2.2. Материал исследования | 76 |
| 2.3. Методы исследования | 77 |
| 2.3.1. Исследование биохимических показателей | 77 |
| 2.3.1.1. Исследование углеводного обмена | 77 |
| 2.3.1.2. Исследование липидного обмена | 78 |
| 2.3.1.3. Исследование белкового обмена | 79 |
| 2.3.2. Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови | 80 |
| 2.3.3. Определение инсулина, лептина, С-пептида, адипонектина, адипсина, GIP, GLP 1 в плазме крови | 81 |
| 2.3.4. Выделение тотальной РНК из жировой ткани | 82 |
| 2.3.5. Обратная транскрипция образцов тотальной РНК | 84 |
| 2.3.6. Определение уровней относительной экспрессии генов методом количественной ПЦР в режиме реального времени | 84 |

| | | |
|---|--|------------|
| 2.3.7. | Методы статистического анализа данных | 86 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | | 88 |
| 3.1 | Изучение показателей углеводного и липидного обменов и индикаторов инсулинорезистентности в группе больных с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ | 88 |
| 3.2 | Изучение показателей адипокинов (лептина, адипонектина, адипсина) в плазме крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ | 98 |
| 3.3 | Оценка уровня молекул с провоспалительным действием (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ | 102 |
| 3.4 | Изучение тканеспецифической экспрессии мРНК генов адипокинов и провоспалительных молекул в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ | 105 |
| 3.5 | Изучение уровней лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны в плазме крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него натощак и после завтрака с ИМТ > 30 кг/м ² | 119 |
| 3.6 | Изучение биохимических показателей и индикаторов инсулинорезистентности у больных морбидным ожирением после гастрешунтирования | 123 |
| 3.7 | Изучение постпрандиальной динамики лептина, гормонов гастродуоденопанкреатической системы у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ | 126 |
| 3.8 | Изучение содержания провоспалительных молекул (IL-6, TNF α) в сыворотке крови у больных ожирением после ГШ | 129 |
| 3.9 | Сравнительный анализ содержания гормонов гастропанкреодуоденальной зоны (инсулина, грелина, GIP, GLP1, глюкагона) и адипокинов (лептина и адипонектина) в плазме периферической крови у пациентов с ожирением без СД 2 типа и после ГШ | 130 |
| 3.10 | Эффективность бариатрического вмешательства в компенсации углеводного обмена при ожирении | 133 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | | 140 |
| 4.1 | Особенности тканеспецифической продукции адипокинов и провоспалительных молекул в различных депо жировой ткани | 140 |
| 4.2 | Роль провоспалительных медиаторов - TNF α и IL-6 в развитии ИР | 143 |
| 4.3 | Роль адипокинов (адипсина, лептина, адипонектина) в изменении метаболизма в процессе развития ИР при ожирении | 152 |
| 4.4 | Исследование взаимосвязей между адипокинами у больных ожирением с СД 2 типа и без него | 162 |
| 4.5 | Исследование взаимосвязей между провоспалительными | 165 |

| | | |
|-----|--|-----|
| | цитокинами и адипокинами у больных ожирением с СД 2 типа и без него | |
| 4.6 | Изучение постпрандиальной динамики лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных ожирением с СД 2 типа и без него | 167 |
| 4.7 | Эффективность бариатрического вмешательства в компенсации углеводного обмена при ожирении | 174 |
| 4.8 | Изучение постпрандиальной динамики лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных морбидным ожирением с СД 2 типа до и после ГШ | 178 |
| 4.9 | Анализ особенностей гормональной регуляции углеводного гомеостаза у больных ожирением с СД 2 типа через 18 мес после ГШ и в группе пациентов с ожирением без СД 2 типа | 187 |
| | ВЫВОДЫ | 199 |
| | СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 201 |

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК – жирные кислоты
ЖТ – жировая ткань
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинрезистентность
КПС - короноподобные структуры
кДНК – копияная дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛО – липидный обмен
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МО – метаболическое ожирение
ПЖТ – подкожная жировая ткань
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
СЖК – свободные жирные кислоты
СРБ – С-реактивный белок
УО – углеводный обмен
ХГГ – хроническая гипергликемия
ЭР – эндоплазматический ретикулум
ADIPOQ – ген, кодирующий адипонектин
CFD – комплемент фактор D, ген кодирующий адипсин
GLUT – 4 - транспортер глюкозы 4
GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1
HbA1c-гликированный гемоглобин
ИКК – киназный комплекс
IL-6 - интерлейкин 6
IRS –инсулиновый рецептор
LEP- ген, кодирующий лептин
MCP-1 – хемотаксический протеин-1 макрофагов (CCL2)
NFκB – ядерный фактор
STAT – сигнальные белки – трансдукторы и активаторы транскрипции
TLRs – толл – подобные рецепторы
TNFα – фактор некроза опухолей альфа
RANTES- хемокин, выделяемый Т-клетками при активации

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Впервые в истории человечества большее количество людей страдают от ожирения, чем от недоедания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 2,3 миллиарда взрослого населения планеты имеют избыточный вес, а в 2015 году статистические исследования показали, что за последнее десятилетие количество человек, больных ожирением, составило более 700 млн. Ожирение является прямой или косвенной причиной сахарного диабета 2 типа (СД 2), сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В связи с вышесказанным, интерес медицинского сообщества к изучению патогенеза ожирения и ассоциированного с ним СД 2 типа, вполне очевиден (Wajchenberg B.L., 2000; Fain J.M. et al., 2004; Manna P., Jain S.K., 2015; Jain S.K., 2015; Goh J. et al., 2016; De Lorenzo A. et al., 2016). В свою очередь, СД 2 типа в современной медицине является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем (Дедов И.И. и др., 2016; Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association)).

В настоящее время механизмы, способствующие отложению/депонированию жира именно в брюшной области, остаются невыясненными. Печень, мышцы и жировая ткань (ЖТ) являются ключевыми участниками в гомеостазе глюкозы. Установлено, что ЖТ модулирует гомеостаз глюкозы, в большей степени, за счет регуляции липидного гомеостаза (Walther T.C., Farese R.V. 2012). Расстройство метаболизма липидов приводит к нарушению инсулинового сигнала и развитию инсулинорезистентности (ИР), с последующей дизрегуляцией углеводного обмена (УО) на системном уровне (Samuel V.T., Shulman G.I., 2016).

В патогенезе инсулинорезистентности при СД 2 типа помимо инсулина, важная роль принадлежит гормонам гастропанкреодуоденальной зоны, провоспалительным молекулам и адипокинам (адипонектин, лептин, адипсин и др.) (Finan B. et al., 2013; Vejrazkova D. et al., 2016). В частности, гормоны гастро-дуоденальной зоны - глюкагоноподобный пептид (GLP) 1 и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP), вырабатываемые секреторными клетками тонкого кишечника и обладающие инкретиновыми свойствами, усиливают продукцию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови (Rehfeld J.F., 2018). Так, инкретиновый

эффект GIP и GLP1 обеспечивает 50% секреции инсулина от его общей продукции (Kim W., Egan J.M., 2008). GLP1 и GIP оказывают свое действие на синтез и секрецию инсулина, взаимодействуя со специфическими рецепторами GLP1R и GIPR (Coskun T. et al., 2018). При СД 2 типа инкретиновый эффект GLP1 и GIP снижается (Nielsen S.T. et al., 2015). Данный факт может быть связан с нарушением регуляции продукции инкретинов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), либо у больных СД 2 типа имеет место быть нарушение чувствительности рецепторов – GIPR, GLP1R или их синтеза (Puddu A. et al., 2015). В связи с этим, для достижения терапевтической эффективности в лечении СД 2 типа может быть использована активация некоторых рецепторных систем. Так, агонисты рецепторов основных инкретиновых гормонов - GLP1R и GIPR обладают антигипергликемической и инсулинотропной эффективностью (Challa T.D. et al., 2012). В 2014 году в схему лечения ожирения был включен лираглутид, агонист GLP1R (Isaacs D. et al., 2016). Однако роль GIP в регуляции углеводного обмена не однозначна (Finan B. et al., 2013).

Доказана четкая взаимосвязь GIP и GLP1 с продукцией модуляторов липидного и углеводного обменов - лептина и грелина (Egan J.M., 2008; Karim R. et al., 2015; Ronveaux C.C. et al., 2015). Изучение метаболических эффектов адипокинов позволили объяснить патогенетические аспекты развития заболеваний, ассоциированных с ожирением (СД 2 типа, атеросклероз, ИБС). Так, адипсин (фактор комплемента D) синтезируется в процессе *липолиза* и оказывает стимулирующее действие на *центр голода*, а продукция *лептина* усиливается в постпрандиальный период в процессе липогенеза в адипоцитах и возбуждает *центр насыщения* (Lo J.C. et al., 2014). В инсулинзависимых тканях (мышцы и ЖКТ) лептин повышает чувствительность клеток к гормону и подавляет поступление в них триглицеридов (ТГ) (Unger R.A., 2005, Vejrazkova D. et al., 2016; Hong X. et al., 2016). Адипонектин является уникальным протектором развития метаболической дисфункции при ожирении, обладая способностью повышать чувствительность жировой и мышечной ткани к инсулину и модулировать продукцию фактора транскрипции NF-κB, фактора некроза опухоли (TNF) α, IL-6 – провоспалительных цитокинов и хемокинов - участников воспалительной реакции (Yamauchi T. et al., 2003, Dadson K., Liu Y. et al, 2011; Heiker J.T., 2013; Wang Z.V., Scherer P.E., 2016).

В свою очередь, грелин является гормоном, отвечающим за формирование чувства голода, снижая секрецию инсулина, стимулирует развитие резистентности к инсулину у людей с метаболическими дисфункциями (Poher A.L., Tschöp M.H., 2018).

Ожирение сопровождается развитием воспаления в ЖТ, при этом степень воспаления коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности и течением СД 2 типа (Hotamisligil G.S., 2006; Olefsky J.M., Glass C.K., 2010; Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011; Kotas M.E., Medzhitov R., 2015). Адипоциты ЖТ продуцируют провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6 и др.), которые наряду с лептином, вызывают развитие инсулинорезистентности и способствуют усугублению нарушений липидного обмена (Reilly S.M., Saltiel A.R., 2017; Lloret A. et al., 2019). Активация провоспалительных механизмов приводит, по мнению многих исследователей, к развитию ИР – вторичному, по отношению к ожирению, состоянию (Hirabara S.M. et al., 2012; Mathis D., 2013).

Разнообразие существующих механизмов развития инсулинорезистентности объясняет интерес ученых к разработке методик/стратегий для лечения нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа. Механизмы, поддерживающие нормальную толерантность к глюкозе у больных абдоминальным ожирением без СД 2 типа, не известны. В связи с этим, изучение взаимоотношений между адипокинами, гормонами гастропанкреодуоденальной зоны и провоспалительными цитокинами необходимо для выяснения механизмов компенсации, обеспечивающих нормальную толерантность к глюкозе. Высокая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность бариатрического (метаболического) хирургического лечения позволяет включить новый метод лечения СД 2 типа в Стандарты лечения неконтролируемого диабета в 2017 (Global Health Observatory).

Научная концепция представленного диссертационного исследования заключается в изучении особенностей нарушения углеводного и липидного обменов в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Выявление механизмов, обеспечивающих сохранение (у больных ожирением без СД 2 типа) и восстановление нормальной толерантности к глюкозе (у больных после ГШ) при

ожирении, позволят вскрыть недостающие звенья патогенеза СД 2 типа и контролировать чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину.

Степень разработанности темы. ЖТ представляет собой сложный, высокоактивный метаболический и эндокринный орган. Помимо адипоцитов, ЖТ содержит соединительную и нервную ткани, стромоваскулярные и иммунные клетки. Все клеточные компоненты ЖТ функционируют как единое целое. ЖТ не только реагирует на традиционные афферентные сигналы от нервной и эндокринной, но также экспрессирует и секретирует факторы с важными эндокринными функциями - лептин, адипонектин, компоненты комплемента, ингибитор активатора плазминогена-1, пептиды ренин-ангиотензиновой системы, резистин и др. (Jung U.J., Choi M.S., 2014). На наш взгляд, важно оценить роль системного воздействия адипокинов на УО. Адипоциты инициируют воспалительный ответ, который, по своей сути, не является адаптивным. Доказана взаимосвязь между воспалением жировой ткани и развитием инсулинорезистентности (Hirabara S.M. et al., 2012; Mathis D., 2013; Lee B.C., Lee J., 2014). Нет сомнений в том, что сопутствующие ожирению заболевания, такие как СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ), стеатогепатит, ССЗ связаны с развитием хронического субклинического воспаления в ЖТ (Hirabara S.M. et al., 2012; Donath M.Y. et al., 2013; Fuentes E. et al., 2013; Mathis D., 2013; Lee B.C., Lee J., 2014). Учитывая тот факт, что воспалительная реакция развивается в ткани, занимающей до 50% и более от общей массы тела (Lee B.C. et al., 2016; Forny-Germano L. et al., 2019), понимание особенностей течения и системные последствия воспалительного ответа может потенцировать разработку новых подходов к лечению ассоциированных с ожирением заболеваний.

Доказано, что инициация воспалительного каскада осуществляется через активацию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в адипоцитах (Saad M.J. et al., 2015). Одним из важных воспалительных триггеров в висцеральной жировой ткани являются липополисахарид (ЛПС) и свободные жирные кислоты (СЖК), циркулирующий уровень которых повышается у больных ожирением. СЖК, образующиеся в процессе липолиза висцеральных адипоцитов, способствуют развитию воспалению, связываясь с TLR, в частности с TLR4 и TLR2 (Lee J.Y. et

al., 2004; Nguyen M.T. et al., 2007), активируя NF-κB сигнальный путь (Saad MJ. et al., 2015). Увеличенные в размере адипоциты продуцируют моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), привлекающий моноциты в ЖТ. Гипертрофированные адипоциты, в результате запуска апоптоза резидентными иммунокомпетентными клетками, погибают (Huber J. et al., 2008). Внутриклеточные сигнальные пути, в ответ на воздействие инсулина и метаболитических флогенов, имеют «точки соприкосновения». Провоспалительные цитокины нарушают реализацию инсулинового сигнала путем активации серинкиназы, повышающей фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора, что, в конечном итоге, приводит к развитию инсулинорезистентности. Воспаление ЖТ сопровождается изменением функциональной активности адипоцитов и макрофагов, что влияет на адипокиновую продукцию. Провоспалительные медиаторы и адипокины играют ведущую роль в патогенезе ИР и СД 2 типа, поэтому новые сведения о клеточных механизмах их участия в формировании инсулинорезистентности при ожирении вызывают большой интерес у научного сообщества (Gómez-Hernández A. et al., 2016). В патогенезе развития СД 2 типа участвует сеть медиаторов с одно- и разнонаправленным механизмом действия. В связи с этим, необходимо проведение системной оценки функциональной активности молекул, которые играют важную роль в развитии ИР и метаболитических нарушений при ожирении.

В связи с имеющимися противоречивыми сведениями об экспрессии генов, отвечающих за продукцию адипокинов, возникает необходимость исследования данных показателей в различных типах ЖТ у больных ожирением с СД 2 типа и без него. Как уже упоминалось ранее, висцеральная жировая ткань (ВЖТ) играет решающую роль в патогенезе развития инсулинорезистентности при ожирении (Fain J.N. et al., 2004; Ozcelik F. et al., 2016; Garrido-Sánchez L. et al., 2016; Forny-Germano L. et al., 2019), в то время как роль подкожной жировой ткани (ПЖТ) в регуляции углеводного обмена (УО) изучена не достаточно.

На сегодняшний день разработаны терапевтические (Дедов И.И., 2013) и хирургические (бариатрические) (Koliaki C. Et al., 2017) методы коррекции СД 2 типа. Способность бариатрических операций снижать индекс массы тела (ИМТ) и клинические проявления СД 2 типа (Madsbad S. et al., 2014), а также уменьшать

кардиометаболические факторы риска (Beamish AJ et al., 2016), поставила вопрос о том, могут ли наиболее выраженные биохимические изменения, вызванные хирургическим вмешательством, быть сопоставимы с результатами терапевтической тактики лечения. Реконструкция ЖКТ вызывает функциональную тонкую перестройку выработки гормонов кишечника, желчных кислот, состояния микрофлоры кишечника (Seeley R.J. et al., 2015). Каждый тип бариатрических операций требует всестороннего анализа механизмов, вызывающих положительную динамику углеводного обмена у прооперированных пациентов. Молекулярные механизмы перестройки метаболизма могут значительно различаться у *прооперированных* пациентов в зависимости от типа вмешательства, подчеркивая сложность, связанную с попыткой повторения эффектов бариатрической хирургии консервативным лечением (Yanovski SZ, Yanovski JA., 2018).

Целью исследования явилось изучение роли тканеспецифической продукции адипоцитами медиаторов с метаболической и провоспалительной активностью во взаимосвязи с секрецией гормонов гастропанкреодуоденальной зоны в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2-го типа и без него; выявление механизмов восстановления нормальной толерантности к глюкозе у больных ожирением с СД 2 типа после гастрощунтирования.

Задачи исследования:

1. Оценить содержание адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина) и провоспалительных медиаторов (IL-6, TNF α) в периферической крови, а также уровень экспрессии мРНК генов *ADIPOQ2*, *CFD*, *LEP*, *IL6* и *TNFA* в висцеральной и подкожной жировой ткани у больных ожирением с СД 2 типа и без него.
2. Установить роль адипокинов и провоспалительных медиаторов в поддержании индикаторов углеводного и липидного обменов в референсном диапазоне у больных ожирением без СД 2 типа.

3. Определить значение тканеспецифической секреции адипонектина, адипсина лептина, IL-6, и TNF α клетками жировой ткани в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением.
4. Выявить особенности тощакового и постпрандиального содержания гормонов гастропанкреодуоденальной зоны (инсулин, грелин, GIP, GLP1 и глюкагон) и лептина в периферической крови у больных ожирением с СД 2-го типа (до и после гастрощунтирования) и без него.
5. Оценить роль гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и адипокинов в механизмах нарушения пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и без него и в механизмах его нормализации у пациентов с ожирением, сопровождающимся СД 2 типа, после гастрощунтирования.
6. Установить общие закономерности и особенности регуляции углеводного обмена у больных ожирением с СД 2-го типа после гастрощунтирования.

Научная новизна исследования

Научную ценность представляют данные об особенностях продукции адипокинов и провоспалительных медиаторов в различных типах жировой ткани в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Впервые показана роль подкожной жировой ткани в поддержании референсных значений глюкозы в крови у больных ожирением без СД 2 типа, в то время как висцеральная жировая ткань (брыжейка тонкого кишечника) вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности при ожирении. Приоритетными являются данные о том, что нормальный сывороточный уровень глюкозы у больных ожирением ($<40 \text{ кг}/\text{м}^2$) зависит от системного и ауто- и паракринного действия адипонектина, адипсина и IL-6, тогда как при морбидном ожирении ($\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$) – от эффекта адипонектина. Продемонстрировано, что в развитии инсулинорезистентности при ожирении первостепенная роль принадлежит лептину и провоспалительному медиатору - TNF α . Впервые доказана двойственная роль IL-6 при ожирении в регуляции углеводного обмена: протекторная – в группах больных ожирением без СД 2 типа и потенцирующая развитие ИР – в группах больных ожирением с СД 2 типа.

Новыми являются сведения о снижении показателей уровней относительной экспрессии мРНК гена *LEP* в образцах висцеральной (БС, БР) и подкожной

жировой ткани в группах больных морбидным ожирением с СД 2 типа и без него, что свидетельствует об изменении функциональной активности клеток ЖТ. Впервые показана важная роль ПЖТ в формировании сывороточного уровня лептина. Плазменный уровень адипсина при СД 2 типа формируется за счет его образования в висцеральной жировой ткани (БР и БС), а в группе больных ожирением без СД 2 типа, основной вклад в плазменное его содержание вносит ПЖТ. У всех больных ожирением с СД 2 типа выявлено нарушение реципрокных взаимосвязей между лептином и адипсином. При ожирении плазменный уровень адипонектина коррелирует с показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в образцах ПЖТ независимо от состояния углеводного обмена. Снижение плазменного содержания адипонектина (относительно контроля) у пациентов с ожирением III ст. ожирения с СД 2 типа и без него, хотя и более выраженное у больных, страдающих СД 2 типа, свидетельствует о том, что чувствительность клеток к инсулину зависит не только от уровня адипонектина в крови. Впервые оценена роль инкретинов и грелина в двух клинических моделях ожирения. Первая модель включала больных ожирением с СД 2 типа и без него, вторая – больных ожирением с СД 2 типа до и после хирургического лечения ожирения - гастрощунтирования. Полученные данные свидетельствуют о различном вкладе инкретинов в поддержание уровня глюкозы в сыворотке в пределах референсных значений у больных ожирением без СД 2 типа и пациентов с СД 2 типа после ГШ. Впервые выявлено повышение *тощакового* плазменного содержания GIP и GLP1 у пациентов после ГШ, на фоне нормального уровня глюкозы, в отличие от больных ожирением без СД 2 типа, подтверждающее важную роль GIP и GLP1 в нормализации сывороточного уровня глюкозы на фоне реконструкции ЖКТ. Тощаковый и постпрандиальный уровень инсулина у больных после ГШ положительно ассоциированы с GIP и GLP1, а у пациентов с ожирением без СД 2 типа с лептином и GLP1. Корреляции подтверждают инсулинотропный эффект не только GLP1, но и GIP у больных до и после ГШ.

Приоритетными являются данные, свидетельствующие, что у больных ожирением с СД 2 типа и без него, дисбаланс гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и адипокинов, выражающийся отсутствием снижения постпрандиального уровня грелина и повышением тощакового

содержания лептина, а также (при ожирении без СД 2 типа) уменьшением тощакового уровня GLP1 и концентрации глюкагона в периферической крови, обуславливает нарушение формирования чувства насыщения. Принципиальным является выявленное нами восстановление регуляции пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа после гастрошунтирования, опосредованное снижением постпрандиального уровня грелина и тощакового содержания лептина (по сравнению с дооперационными значениями), на фоне высокой концентрации GLP1 натощак.

Теоретическое и практическое значение работы. Представлены данные фундаментального характера о функциональной активности подкожной и висцеральной ЖТ, характеризующей особенности продукции адипокинов и провоспалительных медиаторов, *их роли в формировании ИР при ожирении*. Показана глюкозозависимая секреция инкретинов (GIP и GLP1) у больных ожирением с СД 2 типа и без него. Определена роль инкретинов в нормализации углеводного обмена у больных ожирением с СД 2 типа после гастрошунтирования.

Практическая значимость работы заключается в получении новых сведений о роли тканеспецифической продукции медиаторов и провоспалительных медиаторов ЖТ в нарушении обмена веществ, а также в выявлении механизмов нарушения пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и без него, что может послужить основой для разработки и внедрения современных технологий профилактики и/или лечения ожирения и инсулинорезистентности, учитывая (пато)физиологические особенности метаболизма ЖТ. Определены механизмы, обеспечивающие сохранение толерантности к глюкозе у больных ожирением. Выявленные взаимосвязи между гормонами гастропанкреодуоденальной зоны после хирургического лечения позволят разработать новые методы профилактики и/или лечения ожирения и инсулинорезистентности.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фундаментальной медицины Медицинского Института и Институте Живых Систем БФУ им. И. Канта г. Калининграда.

Методология и методы исследования

Высокотехнологичные методы исследования были выбраны на основании задач диссертационного исследования и проведены в Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта (в настоящее время Центр иммунологии и клеточных биотехнологий). При выполнении лабораторных исследований были использованы биоптаты жировой ткани, полученные при биопсии брыжейки тонкого кишечника, большого сальника и подкожной жировой ткани, а также венозная кровь здоровых доноров и больных ожирением, ранжированных по группам в зависимости от ИМТ и состояния углеводного обмена.

Основные методы исследования:

1. Комплексное исследование биохимических показателей (оценка углеводного, белкового и жирового обменов) (*методы биохимического анализа*);
2. Определение содержания адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина), гормонов (инсулина, С-пептида, глюкагона), гормонов гастро-дуоденальной зоны (лептина, грелина) и инкретинов (GIP, GLP1) в плазме крови (*проточная флуориметрия*).
3. Оценка концентрации провоспалительных молекул в сыворотке крови (IL-6 и TNF α) (иммуноферментный анализ);
4. Определение уровней относительной экспрессии мРНК генов *IL6*, *TNFA*, *ADIPOQ*, *CFD*, *LEP* в биоптатах жировой ткани разной локализации (метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени).
5. Результаты проведенного исследования подвергали статистической обработке.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ожирением без СД 2 типа поддержание уровня глюкозы в пределах референсных значений обусловлено действием IL-6, адипокинов (адипонектина и

адипсина) и позитивным влиянием инкретина GLP1 на лептин и глюкагон, обладающих противоположным механизмом регуляции углеводного обмена.

2. Высокая экспрессия генов *LEP*, *IL6* и *TNFA* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника в сочетании с повышенной концентрацией лептина и провоспалительных медиаторов (IL-6 и TNF α) в периферической крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него, определяет ключевую роль висцеральной жировой ткани в формировании инсулинорезистентности.

3. У больных ожирением, независимо от состояния углеводного обмена, выявлены патогенетические факторы нарушения пищевого поведения, обусловленные дисбалансом гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и адипокинов, что проявляется отсутствием снижения постпрандиального уровня грелина и повышением тощакового содержания лептина, а также (при ожирении без СД) уменьшением тощакового уровня GLP1 и концентрации глюкагона в периферической крови.

4. Ремоделирование желудочно-кишечного тракта при гастрощунтировании у больных ожирением с СД 2 типа восстанавливает чувствительность тканей к инсулину, приводит к снижению постпрандиального уровня грелина и тощакового содержания лептина при высокой концентрации GLP1 натощак, устраняя патогенетические факторы нарушения пищевого поведения.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют достаточная выборка больных, применение современных методов исследования, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на XVIII межгородской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012); II международной конференции «Биотехнология. Взгляд в будущее» (Казань, 2013); IV Международной научной Интернет-конференции «Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии» (Казань, 2013); I Международной конференции

молодых ученых биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов (Новосибирск, 2014); XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. Академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); 9-й Международной конференции по лечению сахарного диабета 2 типа; 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (Италия, Милан, 2015); IV Международной научно-практической телеконференции «Достижения в науке и технике» (Advances in Science and Technology) (Пенза, 2016); Московском международном бариатрическом конгрессе (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); 11-й Европейской конференции по биологии и медицинским наукам «Восток-Запад» (11th European Conference on Biology and Medical Sciences «East West») (Вена, 2016); «Human Genetics and Genetic Diseases: Novel Approaches on Current and Future Human Genetics» (Madrid, 2019); «3rd International Conference and Exhibition on Obesity and Dietary Management» (Амстердам, 2019); Пятая школа-конференция «Аллергология и клиническая иммунология для практикующих врачей» (Сочи, 2019). В работе приводятся фрагменты научно-исследовательских работ (ГК №П329 от 07 мая 2010 г.; Соглашение № 14.А18.21.0206; Соглашение № 14.А18.21.0206; Соглашение № 14.А18.21.0174), выполненных в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы. Работа осуществлена также при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7), Государственного задания (Соглашение от 27.12.2019, №075-03-2020-080 с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации) и Российского фонда фундаментальных исследований (№18-015-00084 А).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 51 печатных работ, из них 21 статья в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК РФ, 1 монография и 29 статей и тезисов в материалах конференций и симпозиумов.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 17 ссылок на отечественные и 408 ссылок на зарубежные источники.

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автором совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии и клеточных технологий БФУ им. И.Канта выполнены клинико-лабораторные исследования; получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации.

Автор выражает искреннюю благодарность к.м.н., Затолокину П.А. заведующему операционным блоком, врачу-хирургу высшей категории и к.м.н. Миронюк Н.И. за научную консультацию при анализе клинических данных.

Автор участвовал в формировании дизайна и разработке плана данного научного исследования. Представленные результаты были получены, обсуждены и сформулированы в выводах и положениях непосредственно автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Морфологические особенности жировой ткани

Адиipoциты являются основным клеточным компонентом жировой ткани и выполняют две важные метаболические функции — энергетическую, благодаря депонированию энергетического субстрата, и эндокринную, вследствие секреции адипокинов (метаболических гормонов). Помимо адипоцитов, в ЖТ присутствуют их клетки-предшественники (включая преадипоциты), сосудистые и иммунные клетки, фибробласты, образующие стромальную сосудистую фракцию жировой ткани. Клеточность зрелых адипоцитов составляет 20-40% от общей клеточности ЖТ. Однако, именно они формируют основной объем ЖТ (более 90%). Важно отметить, что численность клеток стромально-васкулярной фракции (преадипоциты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги) в 3-4 раза превышает количество адипоцитов в ЖТ (Kanneganti T.D. et al., 2012).

Кровеносные сосуды в ЖТ обеспечивают динамический гомеостаз притока питательных веществ и кислорода к адипоцитам, обеспечивающий продукцию ими адипокинов. В свою очередь, эндотелиальные и мышечные клетки сосудистой стенки чувствительны к белкам, секретируемым жировой тканью. Фибробласты вырабатывают внеклеточный матрикс, обеспечивая механическую поддержку клеточных элементов. При этом, его избыток может привести к дисфункции ЖТ. Факторы, которые секретируются различными клеточными компонентами, имеют решающее значение для поддержания гомеостаза в ЖТ и в организме, в целом.

Было показано, что при ожирении происходит снижение плотности капиллярной сети в ЖТ, что способствует развитию локальной гипоксии (Pasarica M, Sereda O.R. et al., 2009; Ye J, Gao Z. et al., 2007). Теоретически, нарушение кровотока в ткани препятствует поступлению питательных веществ, нарушению внутриклеточного метаболизма и развитию резистентности адипоцитов к инсулину. Возможно, что ограничение кровотока в ЖТ может провоцировать ишемический некроз адипоцитов, рекрутирование макрофагов и развитие воспаления. Кроме того, ожирение приводит к снижению образования

адипонектина, являющегося противовоспалительным фактором. Подавление образования адипонектина вызывает развитие эндотелиальной дисфункции (Takaoka M., Nagata D. et al., 2009). При этом, активированный эндотелий сосудов способен к продукции молекул адгезии и хемотаксическим факторам, запускающим воспалительную инфильтрацию ЖТ.

Таким образом, можно утверждать, что ожирение благоприятствует развитию порочного цикла, в результате которого дисфункция эндотелиальных клеток в жировой ткани приводит к расстройству метаболического гомеостаза, что проявляется дизрегуляцией продукции адипокинов, некрозом адипоцитов и воспалением (Hosogai N., Fukuhara A. et al., 2007). В свою очередь, метаболические нарушения способствуют дисфункции эндотелиальных клеток, как в ЖТ, так и в системном кровообращении, влияя на функциональное состояние адипоцитов. Поскольку существует тесная взаимосвязь между адипогенезом и ангиогенезом при ожирении (Nishimura S., Manabe I. et al., 2007), роль адипокинов в регуляции ангиогенеза очень важна.

Фибробласты жировой ткани при ожирении продуцируют избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса, препятствующих увеличению объема жировой ткани и способствующих метаболической дизрегуляции (Khan T., Muise E.S. et al., 2008). Таким образом, межклеточное взаимодействие в жировой ткани регулирует выполнение ее метаболических функций.

Очевидно, что помимо массы ЖТ и ее клеточного состава, важное значение имеет метаболический фенотип жировой ткани (Kim J.Y., van de Wall E., 2007). Больных ожирением, сопоставимых по массе тела, можно разделить на две категории: первую составляют пациенты, имеющие нарушение метаболического контроля и сформированную инсулинорезистентность, вторую – пациенты, имеющие нарушение метаболического контроля, но при этом, чувствительность к инсулину остается сохранной. Последние имеют более низкие уровни экспрессии провоспалительных медиаторов (Arovian C.M., Vigornia S. et al., 2008).

Учитывая тот факт, что главной функцией функцией макрофагов является фагоцитоз апоптотических адипоцитов, наличие короноподобных структур (КПС)

является доказательством развития воспаления в ЖТ. В соответствии с данным фактом предполагают, что индукция апоптоза адипоцитов приводит к накоплению макрофагов в жировых тканях (Pajvani U.B., Trujillo M.E. et al., 2005). Однако этот процесс может быть более сложным, поскольку при ожирении гибель адипоцитов не увеличивается (Spalding K.L., Arner E. et al., 2008).

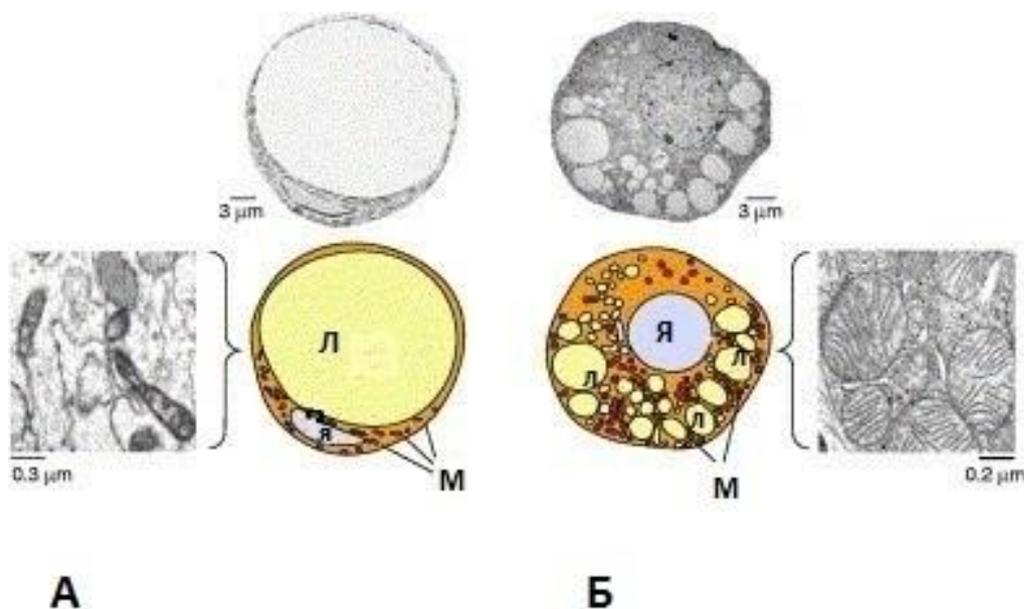


Рисунок 1. Морфологические особенности адипоцита в жировой ткани (А): Л-липиды в альвеоле; Я- ядро адипоцита на периферии клетки; М- митохондрии; Строение адипоцита бурой жировой ткани (Б): Л-липиды в виде множества капель в альвеоле; Я- ядро адипоцита в центре клетки; М-несколько хорошо сформированных митохондрий (<http://www.dpsnutrition.net/i/16587/evomuse-defuse-240-cap.htm>).

1.2 Адипогенез

Адипоциты формируются из существующего пула клеток-предшественниц, которые находятся вдоль периваскулярного пространства (Cawthorn W.P., Scheller E.L., 2012). Пул коммитированных преадипоцитарных фибробластов поддерживается путем саморепликации (Staszkiwicz J., Gimble J.M., 2008). После активации транскрипционных путей, контролирующей дифференцировку адипоцитов (Rosen E.D., Spiegelman B.M., 2001; Farmer S.R.,

2006; Tontonoz P., Spiegelman B.M., 2008), преадипоциты дифференцируются в зрелые адипоциты (Altiook S., Xu M., 1997). Адипогенез запускается при помощи активации транскрипционных факторов, к которым относятся рецепторы активации пролиферации пероксисом γ (PPAR γ) и ССААТ-связывающего белка - α ((ССААТ/enhancer binding protein- α) (C/EBP α)) (Farmer S.R., 2006, Tontonoz P, Hu E, Spiegelman B.M.,1994). Недавно было обнаружено, что терминальный эмбриональный адипогенез зависит не от C/EBP α , а от PPAR γ (Wang Q.A., Tao C. et al.,2015). Тем не менее, C/EBP α имеет решающее значение для всех стадий адипогенеза во взрослом организме - регенерации и увеличении массы белой ЖТ (Wang QA, Tao C. et al., 2015). Одним из регуляторов адипогенного транскрипционного каскада является белок C2H2 ZFP4 (Vishvanath L., MacPherson K.A. et al., 2015; Gupta R.K., Arany Z. et al, 2010), активирующий PPAR γ (Gupta R.K., Arany Z. et al, 2010). Недавно была обнаружена популяция клеток, экспрессирующих ZFP4 (Vishvanath L., MacPherson K.A. et al., 2015), которые считаются предшественниками адипоцитов (Vishvanath L, MacPherson K.A. et al., 2015). Это исследование предоставляет генетические доказательства того, что периваскулярные жировые клетки являются источником адипоцитов белой ЖТ при ожирении (Vishvanath L., MacPherson K.A. et al.,2015).

Клеточность адипоцитов на протяжении всей жизни зависит от баланса между адипогенезом и их апоптозом, при наличии постоянного источника клеток-предшественниц адипоцитов. Общее количество адипоцитов является статичным показателем в зрелом возрасте, даже при ожирении. Данный показатель устанавливается в детстве и в подростковом возрасте, а средняя продолжительность жизни адипоцитов у взрослых людей составляет около 10 лет, при этом ежегодно обновляется 10% подкожных адипоцитов (Spalding K.L., Arner E., 2008). Учитывая, что количество адипоцитов определяется в детском возрасте, изменить их число во взрослом состоянии невозможно.

Уникальной характеристикой белой ЖТ является ее необычайная способность изменять свои размеры путем ремоделирования с помощью ряда механизмов, что приводит к изменению ее функции и развитию воспаления. Так, в белой ЖТ изменяется состав внеклеточного матрикса, васкуляризация, размер и

количество адипоцитов, уровень окислительного стресса, секреторная активность адипоцитов и иммунных клеток (Sun K. et al., 2011). Расширение белой ЖТ достигается за счет увеличения ранее существующих адипоцитов (накопление липидов - гипертрофия) или за счет увеличения числа адипоцитов (поступление преадипоцитов из резидентных пулов клеток-предшественников - гиперплазия). Гиперплазия представляет собой формирование адипоцитов *de novo* (адипогенез) (Rutkowski J.M. et al., 2015). При ожирении в белой ЖТ появляются морфо - функциональные нарушения, которые не позволяют ткани адекватно увеличиться с целью накопления избытка циркулирующих в крови ТГ (триглицериды). Вышесказанное приводит к системному нарушению липидного гомеостаза и отложению эктопического жира в других тканях и органах, которые играют важную роль в регуляции гомеостаза (печень, скелетные мышцы и поджелудочная железа). Следствием описанных патофизиологических событий является формирование прогрессирующей резистентности к инсулину и повышенному риску развития СД 2 типа.

1.3 Метаболические свойства белой жировой ткани

Первоначально белая ЖТ рассматривалась как энергетическое депо, которое при голодании может служить источником свободных жирных кислот (СЖК) для удовлетворения потребности организма в энергии. Исследования последних двух десятилетий показали, что белая ЖТ является чрезвычайно сложным эндокринным органом, который является «главным регулятором» системного энергетического гомеостаза (Scherer P.E., 2006 , Rosen E.D., Spiegelman B.M., 2014). Белая ЖТ является источником адипокинов, провоспалительных медиаторов; выполняет важные функции в механической защите внутренних органов и терморегуляции (Rutkowski J.M. et al., 2015). В организме человека белая ЖТ находится в виде интраабдоминального висцерального пула (вокруг сальника, кишечника и околопочечной области), нарушение регуляции которого связано с риском метаболических заболеваний (Frayn K.N. et al., 2003), и подкожного депо белой ЖТ (области ягодиц, бедер и живота), оказывающее защитное воздействие на энергетический гомеостаз (Lee M.J. et al., 2012).

Увеличение массы висцеральной ЖТ повышает риск развития СД 2 типа. Это определяется свойствами эндокринной функции висцеральной ЖТ, обусловленными особенностями анатомического расположения. Гормоны висцеральной жировой ткани (адипокины) секретируются в систему портальной вены и очень быстро поступают в печень, тогда как гормоны подкожной ЖТ секретируются в системный кровоток. Следовательно, адипокины висцеральной ЖТ имеют относительно большее влияние на метаболическую функцию печени, чем адипокины подкожной ЖТ. Кроме того, различные типы ЖТ имеют свои функциональные особенности, проявляющиеся специфическими свойствами экспрессии и секреции различных адипокинов. Например, экспрессия и секреция IL-6 и PAI-1 относительно выше в висцеральной ЖТ, тогда как уровень лептина и адипонектина превалирует в ЖТ подкожной клетчатки (Coelho M. et al., 2013). Далее, адипоциты различных типов ЖТ отличаются друг от друга особенностями экспрессии рецепторов, от которых зависит их способность реагировать на афферентные сигналы. В частности, экспрессия адренергических, глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов выше в висцеральной ЖТ, чем в подкожной ЖТ (Lee RA et al., 2018).

Приблизительно от 60 до 85% веса белой ЖТ составляют липиды, которые на 90-99% являются ТГ. Оставшаяся масса белой ЖТ состоит из воды (от 5 до 30%) и белка (от 2 до 3%). Белая ЖТ не так богато васкуляризирована, как бурая ЖТ, но каждый адипоцит в белой ЖТ контактирует, по крайней мере, с одним капилляром.

Такое кровоснабжение обеспечивает активный метаболизм адипоцита. Кровоток к жировой ткани варьирует в зависимости от веса тела и питания, увеличиваясь во время голодания. Существуют гендерные различия нормальных значений массы ЖТ у мужчин 9-18%, у женщин 14-28% от веса тела (Hausman D.V. et al., 2001).

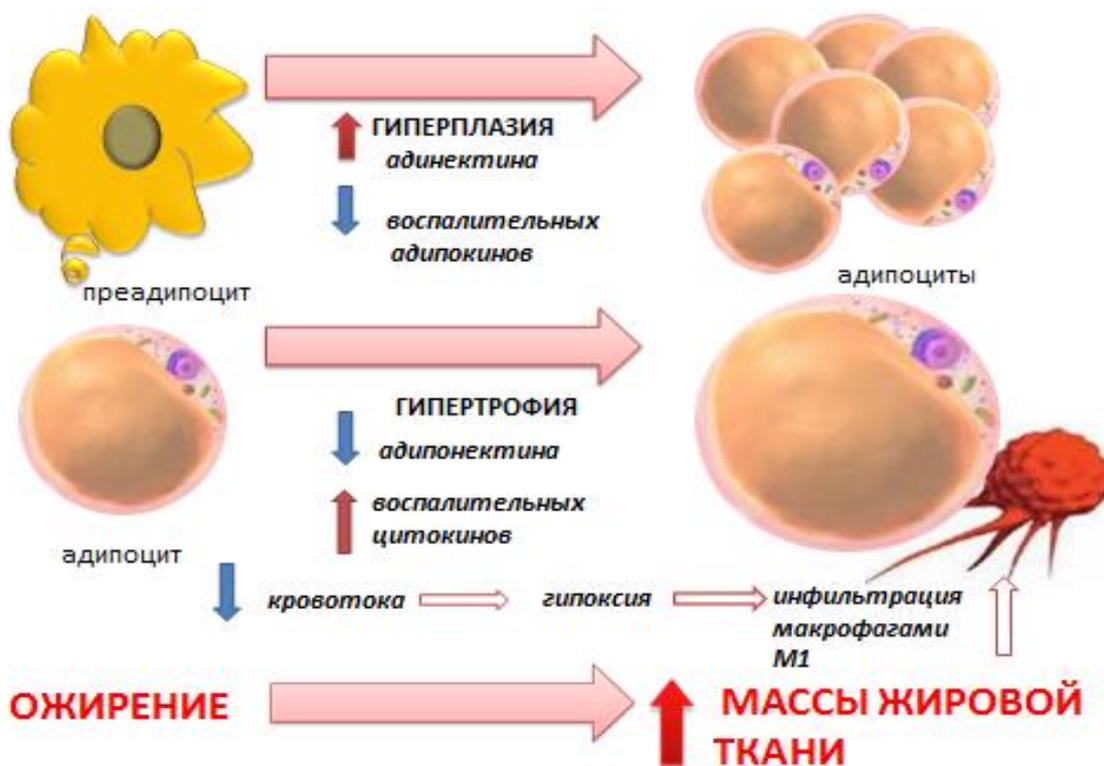


Рисунок 2. Морфологические особенности гипертрофии и гиперплазии. Ожирение сопровождается увеличением размера адипоцитов и их количества. Гиперплазия представляет собой увеличение количества адипоцитов. Гипертрофированные адипоциты характеризуются понижением продукции адипонектина и повышением секреции провоспалительных адипокинов. Гиперплазия и гипертрофия адипоцитов нарушает кровотоки в жировой ткани с последующим развитием гипоксии и инфильтрацией (M1) макрофагов (адаптировано из Titos E. et al., 2012 <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2012.00257/full>)

Средний объем адипоцитов в абдоминальной ПЖТ у больных ожирением коррелирует с инсулинорезистентностью (Yang et al., 2012). У больных с гиперпластическим ожирением ПЖТ, показатели глюкозы, инсулина и липидов в крови были более благоприятные в сравнении с таковыми у пациентов с гипертрофическим типом ожирения (Hoffstedt J.1. et al., 2010). Представленные данные показывают, что гипертрофия подкожных адипоцитов сопровождается метаболической дисфункцией и появлением метаболических факторов риска развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. У больных с абдоминальным ожирением также выявлялись метаболические нарушения, сопровождающиеся более высоким уровнем ТАГ, ЛПОНП и ЛПНП в плазме

(Veilleux et al., 2011). Доказано, что увеличение размеров адипоцитов ВЖТ на 10% сопровождается четырехкратным увеличением риска гипертриацилглицеридемии (Veilleux et al., 2011), а увеличение количества адипоцитов ВЖТ – всего лишь в 1,55 раза (Veilleux et al., 2011). У женщин с патологическим ожирением (независимо от возраста, ИМТ, массы жировой ткани или распределения жировой ткани) размер адипоцитов ВЖТ положительно связан с аполипопротеином В плазмы, общим холестерином, холестерином ЛПОНП и триацилглицеридами (Hoffstedt et al., 2010). Таким образом, гипертрофия адипоцитов ВЖТ вызывает нарушение углеводного и жирового обменов.

У человека масса ВЖТ зависит от конституциональных особенностей в большей степени, чем масса ПЖТ (Perusse L. et al., 1996; Wu J. et al., 2013). Показана корреляционная взаимосвязь между массой ЖТ брыжейки и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии (Liu К.Н., 2005). Установлено, что каждый миллиметр брыжеечного жира повышает риск развития метаболического синдрома (МС) в 1,3 раза (Liu К.Н., 2006).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) (Ross R. et al., 2000), компьютерная томография (КТ) (Ravussin E. et al., 2002) и ультразвук (Kim S.K. et al., 2004) доказали, что рост объема ВЖТ предшествует появлению компонентов метаболического синдрома (МС): ИР, СД 2 типа и гипертонии (Blair D. et al., 1984; D. V. Carr et al., 2004).

Адипоциты ВЖТ имеют большее количество адренорецепторов в сравнении с адипоцитами ПЖТ. Поэтому в ВЖТ наблюдается более высокая скорость липолиза под влиянием катехоламинов (Zierath J.R. et al., 1998). ВЖТ характеризуется повышенной продукцией IL-6, TNF α и (PAI-1) в сравнении с ПЖТ (Wagenknecht L.E. et al., 2003).

Потеря 5-10% массы ВЖТ у больных ожирением приводит к снижению риска развития ИБС и метаболических нарушений, в некоторых случаях - к нормализации показателей углеводного обмена у больных СД 2 типа (Lindstrom J. et al., 2003). Изучение уровней провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции у больных женщин ожирением свидетельствует о нормализации

данных показателей на фоне снижения ИМТ (Giugliano G. et al., 2004). Хирургическое лечение больных ожирением, в процессе которого была удалена ВЖТ, приводило к снижению плазменных уровней инсулина (Thorne A. et al., 2002) в отличие от больных, которым была проведена липосакция с удалением ПЖТ (Klein S. et al., 2004). Снижение веса пациентов сопровождается уменьшением объема ВЖТ и жировых депо в органах и тканях, не приспособленных к депонированию жира (печень, мышечная ткань), что приводит к снижению риска инсулинорезистентности (Goodpaster V.H. et al., 1999; Blüher M. et al., 2016).

1.4 Патогенез ожирения

Ожирение - заболевание, возникающее при повышении ИМТ в течение длительного периода, когда избыточный вес человека может повлиять на его здоровье и привести к развитию СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (Галстян Г.Р. и др., 2017). Патогенез ожирения является многофакторным процессом, в реализации которого играют роль генетическая предрасположенность, гормональные расстройства и нарушения пищевого поведения. К генам – кандидатам, способным участвовать в патогенезе ожирения, относят ген бета-3-адренергического рецептора, ген гамма-2 рецептора - активатора пролиферации пероксисом, ген рецептора меланокортина-4 и другие генетические полиморфизмы. (Clement K. et al., 1995; Ristow M. et al., 1998). В патогенезе ожирения участвуют также гормоны ЖКТ, адипокины и другие гормоны общего действия (глюкокортикоиды, эстрогены).

В модуляции пищевого поведения принимают большое количество гастро-дуоденальных гормонов и адипокинов, отвечающих за подавление чувства голода и развитие состояния насыщения. Грелин - это циркулирующий пептидный гормон, образующийся в желудке, и единственный из гормонов ЖКТ, который отвечает за стимуляцию аппетита (Tschöp M. et al., 2001). В связи с этим, грелин. Внутривенная инфузия грелина здоровым добровольцам приводила к увеличению потребления пищи на 30%, без изменений в эвакуаторной функции желудка (Kitazawa T. et al., 2019).

Пептид YY (PYY) секретируется L-клетками дистального отдела тонкой и толстой кишки; освобождаясь постпрандиально, снижает желудочную секрецию и потребление пищи (Degen L. et al., 2005). Холецистокинин, вырабатываемый в желчном пузыре, поджелудочной железе и желудке, концентрируется в тонкой кишке и регулирует моторику желчного пузыря и кишечника, экзокринную секрецию поджелудочной железы, эвакуацию желудка. Холецистокинин также действует на центр насыщения, увеличивая чувство сытости и снижая аппетит.

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP1), представляющий собой 6–29-аминокислотный сегмент глюкагона, усиливает чувство насыщения и снижает потребление пищи при внутривенном его введении людям (Flint A. et al., 1998).

Лептин вырабатывается адипоцитами, транспортируется через гематоэнцефалический барьер и связывается со специфическими рецепторами на нейронах гипоталамуса, подавляя аппетит. В эксперименте было показано, что у мышей с дефицитом лептина или отсутствием рецепторов к лептину, развивается ожирение. Кроме того, дефицит лептина снижает расход энергии. Истинный дефицит лептина у людей встречается редко, однако у больных ожирением, как правило, выявляется лептинорезистентность (Gruzdeva O. et al., 2019).

Скорость липолиза контролирует гормон-зависимая липаза. Фермент активируется катехоламинами с участием цАМФ-зависимого фосфорилирования. Инсулин, напротив, подавляет липолиз и стимулирует липогенез, активируя гидролиз цАМФ. В связи с этим, на фоне инсулинорезистентности в адипоцитах происходит накопление ТАГ. У больных ожирением повышается продукция инсулина, стимулирующая липогенез, и развивается порочный круг, не разорвав который, невозможно предотвратить развитие СД 2 типа.

Выше описаны аспекты развития первичного ожирения, вызванные расстройством нейрогуморальных связей между гипоталамусом (пищевым центром) и жировой тканью. В клинике довольно часто у больных развивается вторичное ожирение, причиной которого являются дисфункция эндокринной системы (гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа и надпочечники).

1.5 Состояние иммунокомпетентных клеток в жировой ткани при ожирении. Развитие системного воспаления при ожирении

Как уже упоминалось ранее, в процессе развития ожирения адипоциты увеличиваются в размерах и количестве, чтобы в ответ на развивающуюся гиперинсулинемию удовлетворить анаболический эффект гормона. Однако в большинстве случаев эти клетки в конечном итоге гипертрофируются до такой степени, при которой дальнейшее анаболическое действие гормона не реализуется из-за механических ограничений, в ответ на увеличение клеток ЖТ. Достижение порога гипертрофии представляет собой своеобразный стресс для адипоцитов, инициирующий воспалительную реакцию. Увеличенные в размере адипоциты продуцируют хемокин MCP-1, привлекающий в ЖТ моноциты. Гипертрофированные адипоциты погибают в результате запуска апоптоза резидентными иммунокомпетентными клетками. Апоптотические адипоциты, окруженные F4/80-позитивными иммунными клетками, хорошо видны в центрах КПС (Cinti S. et al., 2005). Макрофаги, окружающие некротические адипоциты, и, вероятно, играют главную роль в поглощении высвобожденных липидов из мертвых адипоцитов. Считается, что как у мышей, так и у людей почти 90% всех макрофагов в ЖТ при ожирении локализируются в КПС (Huber J. et al., 2008).

Существует точка зрения, что при ожирении происходит увеличение проницаемости кишечника, приводящее к повышению уровня циркулирующего липополисахарида (ЛПС), продуцируемого грамотрицательными бактериями кишечника (Canani P.D. et al., 2008). ЛПС может инициировать воспалительный каскад через активацию Toll-подобный рецептора 4 (TLR4) в адипоцитах (Saad M.J. et al., 2015). Полученный из кишечника ЛПС может быть важным воспалительным триггером, особенно в висцеральном жире. В связи с вышесказанным, развитие воспаления ЖТ брыжейки, которая окружает кишечник, закономерно в ответ на переизбыток (Kim J.Y. et al., 2007, Wernstedt Asterholm I., et al., 2014). В свою очередь, увеличение данного жирового депо может быть защитно-приспособительным процессом, который предотвращает системное распространение антигенов кишечного происхождения. Подобное заключение сделано на основании данных, полученных в экспериментах на мышах с дефектным развитием брыжейки и появлением тяжелых метаболических процессов

на фоне высококалорийной диеты, проявляющееся развитием инсулинорезистентности (Wernstedt Asterholm I., et al., 2014). В соответствии с этой теорией, у больных СД 2 типа наблюдаются более высокие циркулирующие уровни ЛПС в сравнении с пациентами без СД 2 типа (Jayashree V. et al., 2014).

СЖК, образуемые в процессе липолиза висцеральных адипоцитов, способствуют воспалению, связываясь с TLR, такими как TLR4 и TLR2 (Nguyen M.T. et al., 2007; Lee J.Y. et al., 2004), активируя NF-κB сигнальный путь (Saad M.J. et al., 2015) . Показано, что в ЖТ больных ожирением наблюдается повышение экспрессии как TLR2, так и TLR4, что указывает на развитие воспалительного сигнала, ассоциированного с ожирением (Ghanim H. et al., 2008 ; Vitseva O.I. et al., 2008). Кроме того, СЖК взаимодействуют с шаперонами, такими как FABP4, которые стимулируют развитие провоспалительного сигнала в макрофагах (Makowski L. et al., 2005).

По мере повышения массы наблюдается снижение ее перфузии и развитие гипоксии, которая может инициировать воспаление (Lee Y.S. et al., 2014). Тем не менее, несмотря на существенные доказательства связи между гипоксией и воспалением, остается неясным, является ли гипоксия просто следствием увеличения массы жировой ткани или причиной метаболического заболевания, связанного с ожирением.

Другим потенциальным механизмом индукции воспаления является механическое воздействие на адипоцит. Адипоциты взаимодействуют со своей базальной мембраной экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ) и встраиваются в плотную сеть белков ЕСМ, в частности коллагена 1, которого достаточно в жировой ткани (Williams A.S. et al., 2015). Повышение депонирования триглицеридов в адипоцитах, зафиксированных в ЕСМ, может вызывать механическое повреждение клеток.

Все виды жировых депо (белая, коричневая и бежевая ЖТ) содержат иммунные клетки, которые поддерживают целостность и гормональную чувствительность адипоцитов. У животных с нормальным весом иммунокомпетентные клетки обеспечивают развитие иммунного ответа при

участии Т-хелперов 2 типа (Th2), одним из главных регуляторов которого является IL-33, секретируемый, главным образом, эпителиальными клетками. IL-33 индуцирует врожденные лимфоидные клетки (ILC2) для генерации цитокинов, таких как IL-5 и IL-13. Последние, в свою очередь, могут активировать эозинофилы (Doherty T.A., 2015; Moro K., 2010), которые секретируют IL-4, обеспечивающий поддержание макрофагов в M2-поляризованном состоянии (Molofsky A.V. et al., 2013).

Многочисленные исследования показали, что под влиянием PPAR γ и PPAR δ , M2-макрофаги индуцируют экспрессию генов, кодирующих такие противовоспалительные белки как аргиназа Odegaard J.I. et al. 2007; Kang K. et al., 2008). Кроме того, IL-10 (который продуцируется макрофагами M2) сохраняет чувствительность адипоцитов к инсулину и, в свою очередь, подавляет липолитические сигналы (Fujisaka S. et al., 2009). Таким образом, в условиях нормального энергетического баланса адипоциты и иммунные клетки координируют накопление или мобилизацию энергии, учитывая потребности организма.

В отличие от животных без ожирения, в ЖТ животных, страдающих ожирением, иммуннокомпетентные клетки обеспечивают иммунный ответ при участии Т хелперов 1 типа (Th1), в реализации которого основным медиатором является TNF α , секретируемый адипоцитами и иммунными клетками. Многочисленные исследования показывают, что при ожирении изменяется количество и свойства макрофагов. В частности, на фоне ожирения регистрируется увеличение общего количества макрофагов как у грызунов, так и у людей (Dominguez H. et al., 2005), главным образом, из-за рекрутирования M1-макрофагов (провоспалительный фенотип), секретирующих TNF α и IL-1. Сочетание повышения общего количества макрофагов и увеличение соотношения M1 к M2 макрофагов, является отличительным признаком воспаления ЖТ при ожирении и приводит к развитию резистентности к инсулину и метаболических заболеваний (Patel S.D. et al., 2004; Ofei F. et al., 1996).

В результате метаболической активации макрофаги ЖТ экспрессируют различный набор поверхностных маркеров (Gonzalez-Gay M.A. et al.,

2006). Неудивительно, что механизмы активации субклинического воспаления при ожирении отличаются от механизмов, запускающих воспалительную реакцию на инфекционный флогген. Провоспалительные макрофаги ЖТ отличаются от классически активированных макрофагов по их более высокой экспрессии генов, кодирующих белки, участвующих в метаболизме липидов (Lo J. et al., 2007). Кроме того, зафиксированы взаимодействия между сигнальными путями, контролирующими воспаление и обмен веществ. Например, активный в макрофагах ЖТ ядерный рецептор PPAR γ , чувствительный к липидам, может ограничивать воспаление и поддерживать ЖТ в состоянии хронического воспаления (Marra M. et al., 2007).

Важно отметить, что инфильтрация Т-эффекторных клеток предшествует накоплению макрофагов в ЖТ. Ожирение также связано с увеличением числа клеток CD4⁺ Th1 типа по сравнению с субпопуляцией Th2 и регуляторных клеток (Treg) (Sabio G. et al., 2008). Предполагают, что уменьшение количества Treg клеток при ожирении способствует развитию воспаления ЖТ (Mooney R. A., 1985).

Показано, что накопление В-клеток предшествует накоплению Т-клеток во время развития ожирения (Frasca D., Blomberg V.B., 2017). Эти данные свидетельствуют о возможном участии В-клеток в процессе презентации антигена, продукции провоспалительных цитокинов и, таким образом, в развитии воспаления в ЖТ. В ЖТ идентифицируют различные субпопуляции В-клеток. В то время как В2 клетки оказывают провоспалительное действие в ЖТ, клетки В1 α экспрессируют противовоспалительный цитокин IL-10 и предотвращают развитие воспаления ЖТ при ожирении (Acosta JR. et al., 2019). В-клетки являются не единственными антиген-презентирующими клетками, которые влияют на дифференцировку Т-клеток при ожирении. Первичные адипоциты у больных ожирением также способны осуществлять презентацию антигена МНС II на первых стадиях ожирения (Xiao L. et al., 2015). Адипоциты могут также представлять антигены, которые активируют НК клетки через CD1, подавляя воспаление, индуцированное ожирением (Park Y.J. et al., 2018).

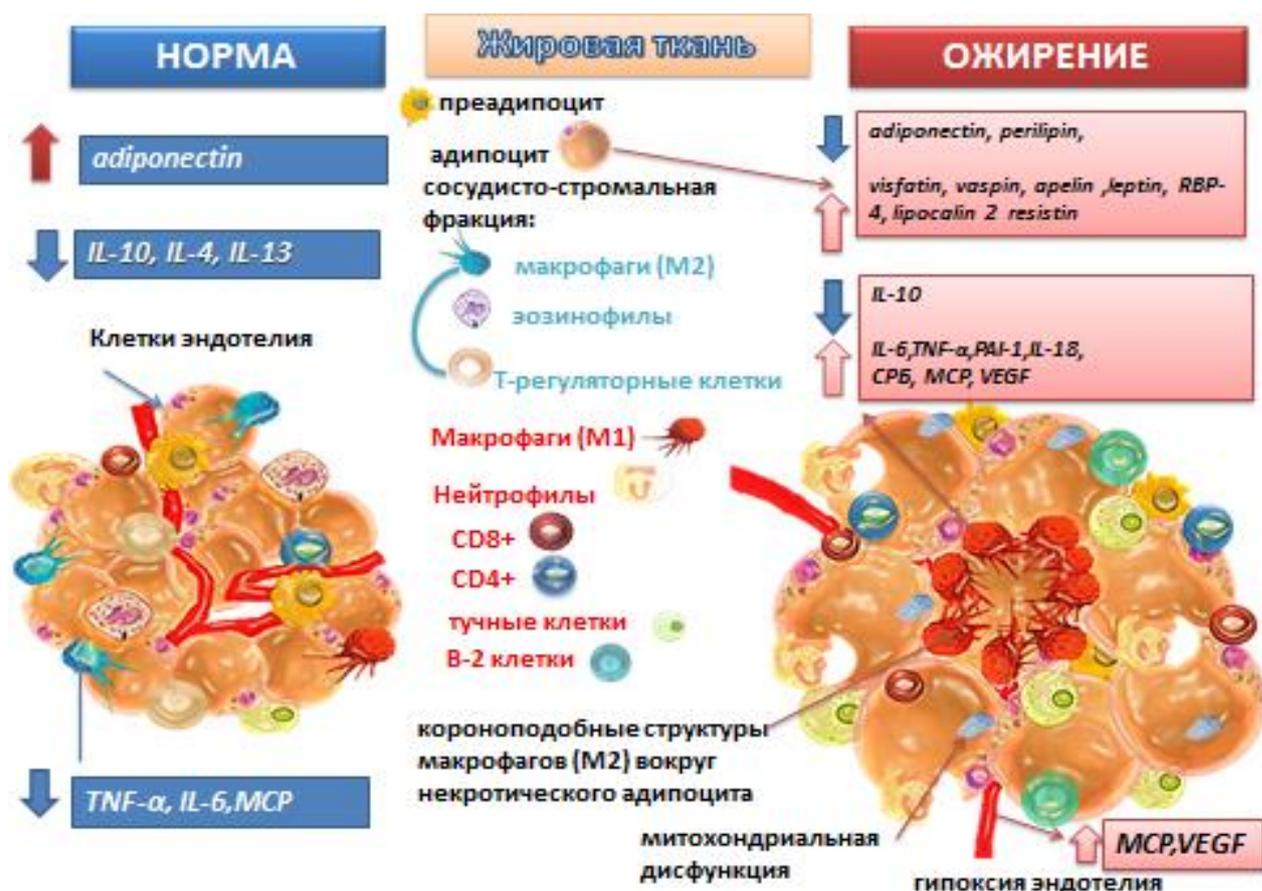


Рисунок 3. Патогенез миграция иммунокомпетентных клеток в жировую ткань на фоне ожирения (адаптировано из Maeve A. McArdle, 2013 <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fendo.2013.00052/full>)

Гипертрофия жировой ткани приводит к гипоксии, вызывающей развитие окислительного стресса с последующей активацией белкового синтеза в ЭР и развитием провоспалительного ответа, который сопровождается поступлением различных медиаторов в системное кровообращение (Hotamisligil G.S., 2010).

Существует несколько возможных путей активации белкового синтеза в ЭР при окислительном стрессе: **1**- высвобождение NF-κB включает экспрессию генов провоспалительных медиаторов - IL-1 и TNFα, IL-8, IL-6 и белка хемоаттрактанта 1 моноцитов (MCP1) эндотелиальными клетками человека; **2** - одна из эндорибонуклеаз ЭР активирует c-Jun-N-терминальную киназу (JNK) и IκB киназу (IKK). Эти воспалительные киназы затем фосфорилируют и активируют нижестоящие медиаторы воспаления. Дендритные клетки вырабатывают IFN-β и

IFN- α в ответ на сигналы от Toll-подобного рецептора (TLR) (Hotamisligil G.S. 2010).

1.6 Особенности развития инсулинового сигнала

Инсулин - анаболический гормон, который вырабатывается β -клетками поджелудочной железы и контролирует все направления метаболизма человека (White M.F., 2012). Его биосинтез, секреция и структура подробно рассмотрены Мишелем Вайссом и его коллегами (Weiss MA. et al., 2000, Groot LJ. et al., 2014). Инсулин действует на определенный рецептор клеточной мембраны. В 1982 году группа Оры Розена продемонстрировала тесную связь тирозинкиназы с рецептором инсулина. Показано, что сам рецептор инсулина представляет собой тирозинкиназу - фермент, который катализирует перенос γ -фосфата АТФ на тирозин в белковых субстратах, первым из которых является сам рецептор (Petruzzelli L.M. et al., 1982).

Инсулинорезистентность-это неспособность инсулинзависимых тканей (жировая, мышечная) реагировать на физиологические концентрации инсулина. Метаболические последствия инсулинорезистентности проявляются в снижении неоксидантной утилизации глюкозы, а также в снижении подавления липолиза и глюконеогенеза в печени. Несмотря на то, что ИР может привести к развитию СД 2 типа, первоначально она развивается как физиологическая (защитно-приспособительная) реакция, которая противостоит анаболическому действию инсулина и препятствует чрезмерному липогенезу в адипоцитах при ожирении.

Гиперинсулинемия, развивающаяся в ответ на повышение уровня глюкозы, также снижает экспрессию субстратов инсулинового рецептора (IRS1 и IRS2) как в культивируемых клетках, так и в тканях мышей, благодаря повышенной деградации (убиквитинированию) и снижению синтеза IRS1 и IRS2, что приводит к развитию резистентности к инсулину (Taniguchi C.M. et al., 2006). IRS1 имеет более 70 потенциальных сайтов серинового фосфорилирования, фосфорилирование которых, в целом, негативно регулирует передачу сигналов IRS (Taniguchi C.M. et al., 2006; Zick Y. et al., 2005). Многие из IRS-киназ, такие как ERK, S6-киназа и JNK, активируются инсулином, что позволяет предположить, что

фосфорилирование серина IRS является механизмом отрицательной обратной связи в сети передачи сигналов инсулина (Taniguchi C.M. et al., 2006). Рецептор TNF α , вовлеченный, главным образом, в процессы апоптоза и воспаления, индуцирует фосфорилирование серина IRS1 через JNK (Taniguchi C.M. et al., 2006) и развитие резистентности к инсулину у людей, животных *in vitro* (Hotamisligil G.S., 1999).

1.6.1 Механизм глюкозотоксичности в развитии инсулинорезистентности

Уровень глюкозы в супрафизиологических концентрациях способен изменять чувствительность к инсулину в мышцах и жировой ткани, а также снижать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (Leahy et al., 2000). Гипергликемия, вызванная снижением транспорта глюкозы в скелетных мышцах, ухудшает действие инсулина в ЖТ и печени и вызывает резистентность к инсулину несколькими путями, которые, как полагают, связаны с окислительным стрессом (Tangvarasittichai S., 2015). Конечные продукты прогрессирующего гликозилирования ингибируют передачу сигналов инсулина за счет увеличения фосфорилирования Ser-307 IRS-1 и образования аддуктов метилглиоксаля-IRS-1 (Boucher J. et al., 2014).

Гипергликемия активирует протеинкиназу C (PKC), вызывая синтез диацилглицерола *de novo* (Xia et al., 1994). При этом образуется мультимолекулярный комплекс, включающий рецептор AGE / IRS-1 / Src, в котором при активации PKC- α увеличивается фосфорилирование IRS-1 Ser-307 (Boucher J. et al., 2014).

1.6.2 Роль повышенного липолиза в развитии инсулинорезистентности

Механизм развития инсулинорезистентности при ожирении может быть различным в зависимости от вида ткани, однако в целом, он связан с перегрузкой организма липидами.

В печени и мышцах у тучных пациентов процесс запускается повышением уровня СЖК в крови. В результате накапливаются токсичные липиды, в основном

церамиды и диацилглицерин (DAG). Увеличенное количество церамидов вызывает стимуляцию PP2A (протеинфосфатаза 2A), что приводит к остановке развития инсулинового сигнала через дефосфорилирование АКТ (протеинкиназа В. С другой стороны, DAG активирует изоформы протеинкиназы С (PKC (ϵ и θ)) (Hua Q.X. Et al, 1991, Samuel et al., 2010), которые блокируют передачу сигналов в мышцах или в печени. Активация изоформ PKC приводит к повышенной экспрессии NF κ B, который участвует в ответе воспалительных клеток. Впоследствии, NF κ B активирует синтез провоспалительных цитокинов и индуцированные стрессом серин-треонинкиназы, такие как JNK, которые способны блокировать сигнальный путь инсулина посредством неправильного фосфорилирования IRS. Кроме того, увеличение концентрации липидов в клетках приводит к агрегации токсических метаболитов, полученных в результате неполного окисления, и, как следствие, к повышенному синтезу свободных радикалов. Это также связано с повышенной активацией киназ, вызванной стрессом. В целом, эти события приводят к снижению активации PI3K (Фосфоинозитид-3-киназа) и развитию резистентности к инсулину (Hua Q.X. et al., 1991, Ludvigsen S. et al., 1998; Menting J.G. et al., 2014).

Одной из особенностей метаболического ожирения является эктопическое накопление липидов - свободных жирных кислот (СЖК), что и вызывает резистентность к инсулину, запуская несколько механизмов.

Повышенный гидролиз циркулирующих ТГ, вследствие сверхэкспрессии липопротеинлипазы в скелетной мускулатуре, приводит к развитию резистентности к инсулину в мышечной ткани (Ferreira L.D. et al., 2001), тогда как повышенное депонирование липидов в сердце или печени способствует формированию липотоксической кардиомиопатии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ) (Chiu H.C. et al., 2005; Koonen D.P. et al., 2007).

При ожирении уровень циркулирующего пула СЖК повышается и вызывает фосфорилирование JNK, ингибитора киназы ядерного фактора каппа ИКК. Описанный внутриклеточный каскад стимулирует фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора -1 (IRS-1) и ингибирует передачу сигнала инсулина (Schenk S. et al., 2008). Пальмитиновая жирная кислота (ПЖК) играет

особую роль в развитии резистентности к инсулину, поскольку она вызывает стресс эндоплазматического ретикулаума (ER), продукцию цитокинов и активирует JNK (Shi H. et al., 2006).

Кроме того, пальмитиновая жирная кислота активирует передачу сигналов NF-κB, в то время как ингибирование этого пути устраняет индуцированную данным метаболитом резистентность к инсулину (Korbecki J, Bajdak-Rusinek K.,2019).

Повышенная плазменная концентрация сфинголипидцерамида, с которым связано развитие тяжелой инсулинорезистентности, наблюдается у пациентов с ожирением и СД 2 типа. Было показано, что церамид индуцирует резистентность к инсулину за счет активации PKC и JNK (Schenk S. et al., 2008). Ингибирование синтеза церамида повышает чувствительность клеток к инсулину (Campana M. et al., 2018).

Помимо киназ - PKC и JNK, на передачу сигналов инсулина влияет изменение мембранно-липидного состава мембраны. Увеличение отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным, наблюдается у пациентов с СД 2 типа и, вероятно, снижает текучесть мембран и чувствительность к инсулину (Bakan E et al., 2006). Более того, увеличение соотношения фосфатидилхолина к фосфатидилэтаноламину в эндоплазматической сети приводит к активации стресса ЭР и развитию резистентности к инсулину (Fu S et al., 2011).

1.6.3 Роль оксидативного стресса в развитии инсулинорезистентности

Митохондриальная дисфункция и формирование АФК. Несмотря на то, что невысокий уровень активных форм кислорода (АФК) может усиливать действие инсулина (Pereira E.J.et al., 2016), высокая концентрация АФК вызывает окислительный стресс. Образование АФК является побочным продуктом дыхательной цепи, свидетельствующее о дисфункции митохондрий (Zorov D.V. et al., 2014). Повышенные уровни АФК наблюдаются при ожирении и СД 2 типа и могут быть вызваны увеличением потока метаболитов в митохондрии, изменениями в митохондриальных белках и снижением экспрессии антиоксидантных ферментов (Fakhruddin S., Alanazi W. et al., 2017). Усиление

окислительного стресса приводит к активации стресс-киназ, которые индуцируют резистентность к инсулину путем серинового фосфорилирования белков IRS (Henriksen E.J. et al., 2011). Помимо АФК, развитие инсулинорезистентности может быть вызвано повышением интенсивности деления митохондрий, предотвращение которого восстанавливает чувствительность к инсулину (Jheng H.F. et al., 2012; Williams M., Caino M.C., 2018). Нарушение окисления митохондриальных ЖК в печени также может привести к повышению содержания диацилглицеридов, что приводит к активации PKC-ε и снижению фосфорилирования IRS-2 и активности PI3-киназы (Boucher J. et al., 2014).

Адаптивный ответ эндоплазматического ретикулума (ЭР) на стресс представляет собой синтез адекватного количества белка нормального строения. Три важнейших пути активации белкового синтеза (PERK, IRE1α и ATF6) описаны при ожирении (Ghemrawi R. et al., 2018). Мыши с ожирением проявляют повышенную активность PERK и IRE1α в жировой ткани и печени, вызывая активацию JNK и IKK и резистентность к инсулину путем фосфорилирования IRS-1 на Ser-307 (Kim O.K. et al., 2015). Фактор транскрипции XBP-1 активируется сплайсингом во время стресса ЭР и увеличивает экспрессию генов молекулярных шаперонов для восстановления гомеостаза ЭР. Сверхэкспрессия сплайсированного XBP-1 снижает реакцию на стресс ЭР, снижает активацию JNK и увеличивает передачу сигналов инсулина за счет снижения фосфорилирования серина IRS-1 (Hosoi T. et al., 2018).

1.6.4 Роль воспаления в развитии инсулинорезистентности при ожирении

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что сопутствующие ожирению заболевания, такие как СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, астма, рак, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания, связаны с развитием хронического субклинического воспаления ЖТ (Hotamisligil G.S. 2006; Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011; Olefsky J.M., Glass C.K., 2010). Причина этого воспаления и причинно-следственная связь между воспалением и осложнениями ожирения до конца не выяснены. Однако нет сомнений в том, что ожирение вызывает воспаление, и что степень воспаления коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности и течением

СД 2-го типа (Hotamisligil G.S. 2006; Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011; Olefsky J.M., Glass C.K., 2010; Kotas M.E., Medzhitov R., 2015). Поэтому понимание особенностей течения воспалительного ответа может способствовать разработке новых подходов к лечению ассоциированных с ожирением заболеваний.

Одним из патогенетических факторов воспаления при ожирении является активация Toll-подобного рецептора (TLR) (TLR-2 и TLR -4). TLRs относятся к компонентам неспецифического (врожденного) иммунитета и, как правило, активируются патоген-ассоциированными молекулярными структурами, такими как ЛПС, индуцируя развитие воспаления активацией NF-κB пути (Rogero M.M., Calder P.C., 2018). После активации NF-κB сигнального пути в адипоцитах усиливается синтез и секреция хемокинов, таких как MCP1 (также известный как CCL2), что приводит к инфильтрации провоспалительных макрофагов. TLRs экспрессируются повсеместно, а TLR-4 при ожирении - преимущественно в скелетных мышцах и ЖТ (Reyna S.M. et al., 2008). Известно, что в адипоцитах висцеральной ЖТ активируется процесс липолиза, приводящий к повышению содержания СЖК в крови. Интересно, что насыщенные ЖК также способны активировать этот путь (Rogero M.M., Calder P.C., 2018), что подтверждает их потенциальную роль и TLR рецепторов в воспалении при ожирении. Показано, что мышцы с пониженным уровнем TLR-2- или TLR-4-сигнальных белков (Himes R.W., Smith C.W., 2010) защищены от развития инсулинорезистентности при ожирении.

Известно, что воспаление ЖТ приводит к развитию ИР (Kotas M.E., Medzhitov R., 2015). По некоторым наблюдениям, у больных ожирением с ИР наблюдаются признаки воспалительного процесса ЖТ, тогда как у пациентов с ожирением с нормальной чувствительностью к инсулину они отсутствуют (Hardy O.T. et al., 2011). Внутриклеточные сигнальные пути в ответ на воздействие инсулина и метаболитических флогогенов, имеют «точки соприкосновения». Ингибирование передачи воспалительных сигналов нокаутом ключевых этапов NF-κB пути – JNK, NF-κB, а также многих провоспалительных сигнальных молекул и цитокинов предотвращают развитие резистентности к инсулину в эксперименте (Vandanmagsar B. et al., 2011; Nakamura T. et al., 2010). Ключевыми провоспалительными молекулами, вызывающими развитие

резистентности к инсулину, являются TNF и IL-1, IL-6, которые локально секретируются провоспалительными макрофагами ЖТ. Возможно, на развитие ИР оказывают влияние хемотаксический эйкозаноид LTB₄ (Li P. et al., 2015) и хемоаттрактант галектин (Li P. et al., 2016), продуцируемые макрофагами в ответ на активацию воспалительного сигнала.

Как уже упоминалось ранее, одним из ключевых медиаторов является (TNF α). Большая часть TNF α в ЖТ синтезируется макрофагами (Arango Duque G., Descoteaux A., 2014) и лишь в ограниченном количестве – адипоцитами (Hotamisligil G.S., et al., 1993). Его роль в развитии ВЖТ при ожирении многогранно. TNF- α , являясь ведущим провоспалительным цитокином, стимулирует секрецию других цитокинов в макрофагах и эндотелиальных клетках (в том числе и IL-6), запускает арахидоновый каскад с образованием простагландинов и тромбоксана, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и тромбоза. TNF- α повышает экспрессию хемокина MCP-1 в адипоцитах и макрофагах, запуская миграцию провоспалительных макрофагов (Zhu J., et al., 2008).

Важная роль TNF α в развитии воспаления предполагает его участие в развитии ИР в тканях (Hotamisligil G.S., et al., 1993; Hotamisligil G.S., 2003). По сути, TNF α - важный патогенетический фактор ожирения, участвующий в развитии ИР. Доказательством данного факта является снижение чувствительности клеток к инсулину после экспозиции их с TNF α (Ruan H., Lodisch H.F., 2003).

TNF α снижает чувствительность клеток к инсулину, подавляя активность генов, контролирующих усвоение и депонирование СЖК и глюкозы, и повышая экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию факторов липо- и адипогенеза (Ruan H. et al., 2002). TNF α приводит к деградации субстрата инсулинового рецептора -1 и -2, активируя серинкиназу и фосфорилирование серина и подавляя активность тирозинкиназы (De Alvaro C., et al., 2004). TNF α активирует синтез НЭЖК в печени, повышение уровня которых в крови нарушает инсулиновый сигнал (Ruan H., Lodisch H.F., 2003). Кроме того, несмотря на более высокую концентрацию TNF α в тканях в сравнении с кровью (Fernandez-Real J.M., Ricart W.,

2003), данный цитокин, угнетая секрецию адипонектина и повышая продукцию IL-6 способен к участию в системной регуляции клеток к инсулину (Шварц В., 2009).

Интерлейкин-6 (IL-6) – провоспалительный медиатор, источником которого являются преимущественно активированные моноциты/макрофаги, и, в небольшом количестве, фибробласты и эндотелиальные клетки (Akira S., et al., 1993; Naka T., et al., 2002). Биологический эффект IL-6 проявляется в регуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, активации синтеза в печени белков острой фазы (С-реактивного белка). Дуалистические свойства данного цитокина в отношении воспаления проявляются торможением синтеза TNF α (Tanaka T. et al., 2014). Интересно, что до 30% циркулирующего IL-6 синтезируется адипоцитами, (Mohamed-Ali V., Goodrick S., 1997). При этом, уровень его секреции в висцеральной ЖТ в 2-3 раза превышает таковой в подкожном жире (Wajchenberg V.L., 2000; Fain J.M., et al., 2004). Содержание этого медиатора в тканевой жидкости в 100 раз превышает таковую в крови (Soposakis V.R., et al., 2004), что свидетельствует, преимущественно, о его пара - аутокринном эффекте. Уровень IL-6 в крови изменяется в соответствии с ИМТ (Schmidt, Frank M et al., 2015).

Как и TNF α , IL-6 активирует фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора, снижая чувствительность к инсулину. Поэтому IL-6 способен вызывать ИР. Но, существуют важные отличия в механизмах действия TNF- α и IL-6.

Так, IL-6 обладает разнонаправленным действием на ткани и физиологические системы. В частности, в печени и ЖТ IL-6 вызывает ИР, а в нервной и мышечной тканях, напротив - повышает чувствительность клеток к инсулину. Еще в 1987 г. было показано, что IL-6 повышает поглощения глюкозы мышечными клетками (Hiscock N., et al., 2004) и синтез гликогена в мышечных клетках (Febbraio M. A., et al., 2003).

В условиях дефицита энергетического субстрата в мышечных клетках происходит повышенная секреция IL-6, который, как и инсулин, усиливает поступление глюкозы в ткань. Однако в печени IL-6 стимулирует выделение глюкозы, активируя гликогенфосфоорилазу и гликогенолиз (Tsigos C., et al., 1997).

Многочисленные научные данные свидетельствуют об изменении активности адипоцитов ЖТ у больных ожирением. Прежде всего, это выражается в повышении продукции адипоцитами провоспалительных медиаторов, расстройстве микроциркуляции с последующим развитием гипоксии и фиброза, в клеточной инфильтрации – провоспалительными макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Все признаки метаболического воспаления ЖТ прежде всего обусловлены изменением функциональной активности адипоцитов и макрофагов. Понимая роль медиаторов воспаления и адипокинов в патогенезе ИР, важно изучать клеточные механизмы их действия, снижающие чувствительность к инсулину при воспалении ЖТ(Рисунок4).

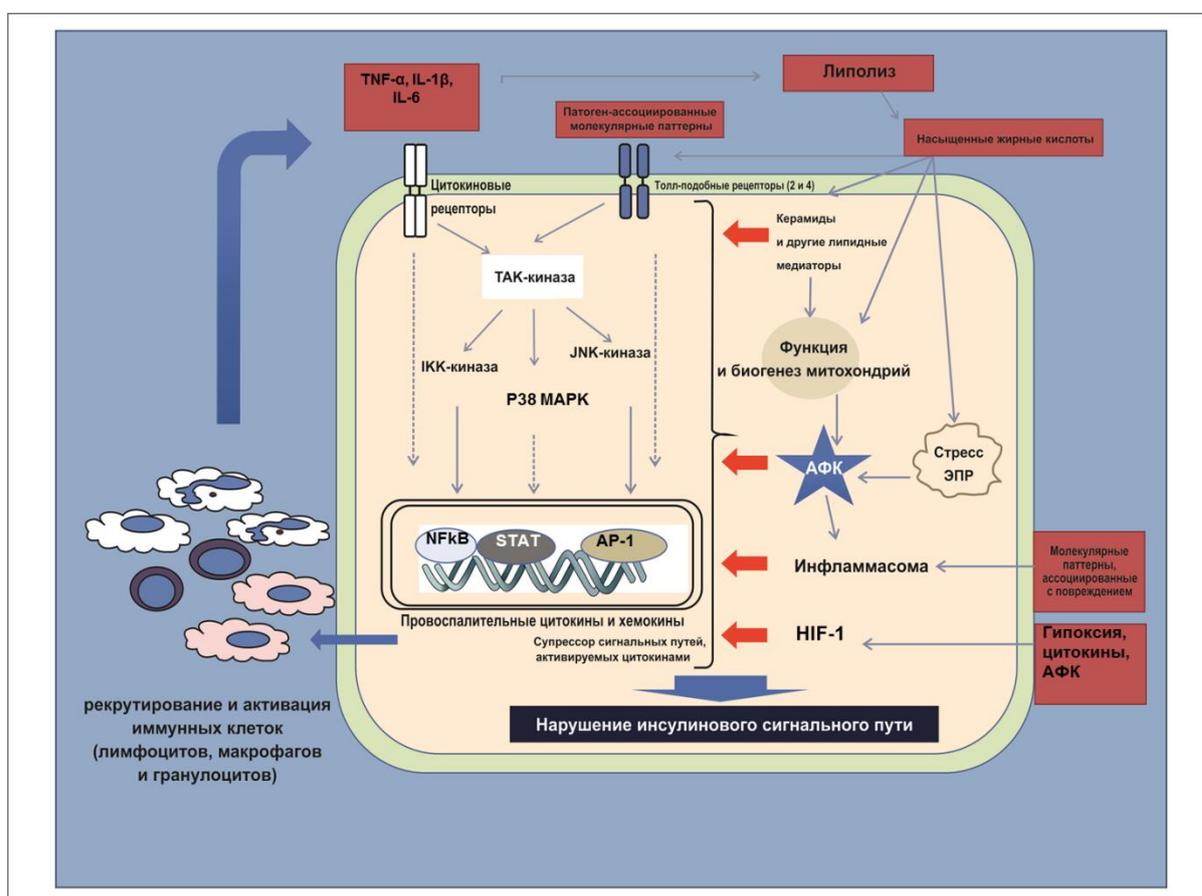


Рисунок 4. Клеточные механизмы активации воспаления и их влияние на развитие инсулинового сигнала при ожирении (адаптировано из Litvinova L.S., 2014).

У человека с нормальным ИМТ количество макрофагов составляет около 5% от общего количества клеток в жировой ткани, тогда как у больных ожирением их число возрастает до 50% [Weisberg S.P. et al., 2003]. Помимо увеличения

количества, макрофаги жировой ткани (МЖТ) изменяют свои свойства при ожирении. Макрофаги уникальны в своей способности к быстрой адаптации в изменяющейся среде, изменяя фенотип от противовоспалительного до провоспалительного. Показано, что макрофаги с фенотипом CD14⁺ в ЖТ ингибируют адипогенез при ожирении (Zaragosi L.E. et al., 2010).

Повышенная секреция адипоцитами хемокина MCP-1 стимулирует накопление макрофагов в ЖТ и вызывает развитие резистентности к инсулину. Удаление MCP-1 или его рецептора CCR2 улучшает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает воспаление у мышей в эксперименте (Boutens L., Stienstra R., 2016).

Предполагается, что большая часть макрофагов в жировой ткани мышей с ожирением имеют фенотип F4 / 80⁺CD11c⁺, т.е. являются «классически активированными» M1-макрофагами, для которых характерны высокий уровень экспрессии TNF α и индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) (Park Y.S. et al., 2016). Напротив, большинство макрофагов в мышечной ЖТ могут быть идентифицированы как макрофаги F4/80⁺CD206⁺CD301⁺CD11c⁻, напоминающие альтернативно активированный M2-фенотип, для которых характерна экспрессия генов, кодирующих противовоспалительные белки, включая аргиназу 1 и IL-10 (Park Y.S. et al., 2016). В ЖТ показано присутствие также макрофагов сбалансированного фенотипа «M0» F4 / 80⁺ CD206⁻ CD11c⁻ (Zeyda M. et al., 2010), что свидетельствует о большом разнообразии подтипов воспалительных макрофагов в ЖТ.

В отличие от провоспалительного фенотипа макрофагов человека в ЖТ животных с ожирением были обнаружены макрофаги «типа M2» со способностью к ремоделированию, которые все еще способны секретировать значительные количества провоспалительных цитокинов (Zeyda M. et al., 2007). Смешанный воспалительный фенотип макрофагов ЖТ у лиц с ожирением характеризуется наличием как CD206, так и CD11c на клеточной мембране - маркеров, используемых для ранжирования макрофагов на M2 и M1 типы (Springer N.L., 2019). Несмотря на противовоспалительные характеристики, популяция CD11c⁺CD206⁺ макрофагов связана с инсулинорезистентностью (Wentworth J.M. et

al., 2010). Интересно, что маркер M2-макрофагов CD163 был предложен как единственный маркер макрофагов, который значительно коррелирует с НОМА-IR (Fjeldborg K. et al., 2014).

Повышенная секреция адипоцитами хемокина MCP-1 стимулирует накопление макрофагов в ЖТ и вызывает развитие резистентности к инсулину. Удаление MCP-1 или его рецептора CCR2 улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает воспаление у мышей в эксперименте (Boutens L, Stienstra R., 2016). MCP-1 является одним из таких хемокинов, который, как известно, продуцируется в больших количествах адипоцитами и количество которого значительно увеличивается при ожирении (Arner E. et al., 2012). Действительно, сверхэкспрессия MCP-1 в жировой ткани способствует накоплению макрофагов (Kamei N. et al., 2006). Интересно, что присутствие C-C-хемокинового рецептора (CCR) 2 типа, который позволяет моноцитам реагировать на MCP-1, является типичной характеристикой вновь рекрутированных макрофагов, что позволяет их отличать от резидентных макрофагов в различных тканях (Epelman S. et al., 2014), включая ЖТ (Krinninger P. et al., 2014). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что при ожирении усиливается рекрутирование моноцитов.

Помимо повышенной секреции MCP-1 в ЖТ, ожирение характеризуется ростом количества молекул CCR2 на циркулирующих моноцитах (Krinninger P. et al., 2014), что обеспечивает их более высокую хемотаксическую активность, (Krinninger P. et al., 2014). Было показано что, CCR2⁺ тканевые макрофаги обладают более выраженными провоспалительными свойствами по сравнению с субпопуляцией CCR2⁻ и секретируют IL-1 β – провоспалительный фактор, отвечающий за развитие резистентности к инсулину (Vandanmagsar B. et al., 2011; Gao D. et al., 2013).

При ожирении наблюдается усиление костномозгового миелопоэза, что может косвенно стимулировать инфильтрацию моноцитов в ЖТ (Nagareddy P.R. et al., 2014]. Показано, что лептин способен активировать миелопоэз (Laharrague P. et al., 1998). Данный факт подтверждает роль ЖТ в регуляции костномозгового кроветворения. Приведенные данные свидетельствуют о том, что цитокины ЖТ стимулируют как дифференцировку моноцитов в костном мозге с последующим их

рекрутированием в ЖТ, так и инфильтрацию. Поляризация макрофагов в провоспалительном направлении может быть обусловлена действием внеклеточных и внутриклеточных факторов.

СЖК, системный уровень которых повышается при ожирении, взаимодействует с TLR4, обеспечивая активацию NF-kB сигнала (Pal D. et al., 2012). С другой стороны, в результате окислительного стресса эндоплазматического ретикулума происходит повышение внутриклеточных СЖК, которые усиливают провоспалительную передачу сигналов и индуцируют развитие инсулинорезистентности *in vivo* (Boden G. et al., 2008). Важно отметить, что перегруженные липидами макрофаги в ЖТ при ожирении могут вызвать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-1 (Pal D. et al., 2012) и способствовать развитию резистентности к инсулину.

Другие ткани, включая печень, также становятся ареной воспаления при ожирении (Rius B. et al., 2012). Воспаление в этих тканях может способствовать развитию резистентности к инсулину и метаболических заболеваний. Однако воспаление в ЖТ играет уникальную роль в патологии ожирения. При снижении ИМТ воспаление в печени исчезает, однако ЖТ, по-видимому, сохраняет воспалительное состояние, несмотря на потерю веса (Rius B. et al., 2012). Пролонгированное воспаление ЖТ может способствовать сохранению резистентности адипоцитов к инсулину, несмотря на значительную потерю веса (Longo M. et al., 2019).

1.6.5 Участие медиаторов ЖКТ, жировой ткани в реализации инсулинового сигнала

Инкретины. Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP1) секретируется нейроэндокринными L-клетками тонкого кишечника, тогда как глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP) -это пептид, секретируемый нейроэндокринными K-клетками тонкой кишки.

GLP 1 вместе с глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (GIP) являются инкретинами, усиливающими продукцию инсулина в ответ на

повышение уровня глюкозы в крови (Rehfeld J.F., 2018). В настоящее время интерес к инкретиновым гормонам обусловлен тем, что эффекты инкретинов снижаются или отсутствуют у пациентов с СД 2 типа. При СД 2 типа инкретиновый эффект GLP1 и GIP снижается. GLP1 оказывает свое действие, взаимодействуя с рецептором GLP1R, который принадлежит к семейству рецепторов, связанных с G-белком. GLP1R экспрессируется в поджелудочной железе, кишечнике и центральной нервной системе, а также в сердце, легких, сосудистой сети и периферической нервной системе (Mayo K.E., 2003). Активация GLP1R на β -клетках усиливает секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови (Marathe C.S. et al., 2013). Одновременно происходит подавление секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Кроме инсулиотропного эффекта на β -клетки, GLP 1 ингибирует апоптоз β -клеток, индуцируя их пролиферацию и увеличение их массы у грызунов (Ando H. et al., 2017). GLP 1 также ингибирует желудочную секрецию и замедляет эвакуацию желудка (Tong J., D'Alessio D., 2014), снижая постпрандиальный подъем уровня глюкозы.

Показано, что GIP стимулирует транскрипцию и трансляцию гена проинсулина, усиливает дифференцировку, пролиферации β -клеток, а также обладает митогенным и антиапоптотическим эффектом в отношении β -клеток (Flatt P.R., 2008). Внимание к GIP возросло, когда были выявлены специфические рецепторы к GIP –GIPR не только в поджелудочной железе и желудке, но и в ЖТ, тонкой кишке, коре надпочечников, легких, гипофизе, сердце, яичке, кости и мозге (Flatt P.R., 2008). Действие GIP на многочисленные клеточные мишени недостаточно изучены. Поэтому новые сведения о регуляторном влиянии данного инкретина на внутриклеточный метаболизм различных тканей предоставляют возможность разрабатывать новые подходы в лечении метаболических заболеваний.

Адипокины. Медиаторы ЖТ – адипокины играют важную роль в регуляции метаболических и иммунологических процессах не только в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы, ЖТ), но и во всем организме.

Роль адипокинов чрезвычайно важна в патофизиологии ожирения, инсулинрезистентности, сахарного диабета, атеросклероза. ЖТ продуцирует

большое количество адипокинов, список которых будет дополнен в ближайшее время (лептин, адипонектин, резистин, TNF α , IL-6 и др. Кроме того, адипоциты способны вырабатывать хемокины - MCP-1 и RANTES, обеспечивающие накопление макрофагов в ЖТ (Шварц В., 2009).

Первоначально, возникал вопрос, какие из клеток продуцируют повышенную продукцию цитокинов – адипоциты или макрофаги. Получены данные, свидетельствующие о повышенной секреции цитокинов и макрофагами, и адипоцитами у больных ожирением (Curat C.A., et al., 2006). При этом в ВЖТ концентрация некоторых медиаторов (TNF α , IL-6) более чем в 100 раз выше по сравнению с концентрацией в циркулирующей крови (Fernandez-Real J.M., Ricart W., 2003). Этот факт позволяет сделать заключение о пара- и аутокринных механизмах действия многих медиаторов ЖТ.

Адипонектин (А) является адипокином, продукция которого снижена при ожирении. Концентрация А в плазме здоровых женщин составляет 12-30 $\mu\text{г}/\text{мл}$, мужчин – 8-30 $\mu\text{г}/\text{мл}$, что более чем в 100 раз выше других адипокинов (Wurm S., et al., 2007).

Адипонектин является уникальным протектором развития метаболической дисфункции при ожирении. Было показано, что введение адипонектина мышам с СД 2 типа вызывало снижение гипергликемии за счет повышения чувствительности клеток к инсулину. Благоприятное влияние адипонектина на чувствительность к инсулину, по-видимому, частично обусловлено его способностью влиять на 5' активируемую аденозинмонофосфатом протеинкиназу (АМРК) в скелетных мышцах и печени (Ruderman NB. et al., 2013). Активация АМРК, в свою очередь, приводит к увеличению окисления жирных кислот и усиленному поступлению глюкозы в мышечную ткань и торможению глюконеогенеза в печени. Считается, что адипонектин активирует АМРК после взаимодействия со своими рецепторами AdipoR1 и AdipoR2 на клеточной поверхности (Ruderman N.B. et al., 2013). В связи с этим, дефицит AdipoR1 приводит к снижению индуцированной адипонектином активации АМРК, а значит, к увеличению продукции глюкозы и повышению резистентности к инсулину, тогда

как дефицит AdipoR2 вызывает снижение активности сигнальных путей PPAR α и повышенную резистентность к инсулину (Lee J.Y. et al., 2019).

Было показано, что в клетках скелетных мышц адипонектин повышает внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ и активность кальций / кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKK), АМРК и сиртуин 1 (SIRT1), что приводит к усилению экспрессии и активности коактиватора PPAR γ . Этот внутриклеточный сигнальный путь обеспечивает чувствительность клеток к инсулину, и поэтому при нарушении экспрессии AdipoR1, в частности, в мышечных клетках, развивается резистентность к инсулину (Sente T. et al., 2016). Однако другие экспериментальные исследования показали, что у мышей с дефицитом AdipoR2 не наблюдается метаболических нарушений и развития резистентности к инсулину при ожирении (Kadowaki T. et al., 2008). Таким образом, роль рецепторов адипонектина в регуляции метаболизма *in vivo* противоречива и не до конца изучена.

Физиологическая роль адипонектина заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину - в мышцах, печени и ЖТ. В печени адипонектин, как инсулин, подавляет ключевые ферменты глюконеогенеза – глюкоза-6-фосфатазы и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы (Combs T.P., et al., 2001), что приводит к синтезу глюкозы. Благодаря активации фактора транскрипции PPAR- α , адипонектин усиливает окисление жирных кислот в митохондриях печеночных и мышечных клеток (Yamauchi T. et al., 2002). Иными словами, адипонектин препятствует накоплению ТГ в клетках (Ravussin E., Smith S.R., 2002). Следовательно, адипонектин играет важную роль в сохранении чувствительности к инсулину мышечной ткани и печени. Кроме того, адипонектин усиливает транслокацию GLUT-4 (транспортера глюкозы) на клеточную мембрану, способствуя усвоению глюкозы клетками инсулинзависимых тканей [Ceddia R.B., et al., 2005]. Агонисты PPAR γ способствуют дифференцировке адипоцитов и секреции адипонектина (Ma X. et al., 2018) .

Уровни адипонектина в плазме и жировой ткани снижаются у больных ожирением по сравнению с группой здоровых (Achari A.E., Jain S.K., 2017). Клинические исследования свидетельствуют о влиянии уровня адипонектина на

метаболические процессы: во-первых, - плазменный показатель адипонектина отрицательно взаимосвязан с массой висцерального ЖТ (Guenther M. et al., 2014); во-вторых, плазменный показатель адипонектина снижается у больных СД 2 типа (Wang Y. et al., 2018); и в-третьих – при повышении плазменного показателя адипонектина риском развития СД 2 типа снижается (Tsuboi A. et al., 2018). Таким образом, адипонектин является уникальным адипокином, продукция которого высока в функционально полноценных адипоцитах здоровых людей, но снижена в гипертрофированных адипоцитах при ожирении.

Показано, что продукция адипонектина адипоцитами ингибируется провоспалительными факторами - TNF и IL-6 (Divella R. et al., 2016), гипоксией и окислительным стрессом (Maslov L.N. et al., 2018). С другой стороны, адипонектин влияет на секрецию основных участников воспалительной реакции - хемокинов и фактора транскрипции NF-κB, TNFα, IL-6 (Shi H., Berger E.A., 2018). В клинических экспериментах была выявлена взаимосвязь между адипонектином и провоспалительными медиаторами при заболеваниях, ассоциированных с ожирением. Так, показатель плазменного уровня адипонектина отрицательно коррелировал с содержанием СРБ у больных ожирением с СД 2 типа (Ouchi N. et al., 2003). Были обнаружены высокие уровни экспрессии мРНК TNFα в ЖТ и его концентрации в крови у адипонектин-дефицитных мышей (Achari A.E., Jain S.K., 2017); восстановление данных показателей наблюдалось при внутривенном введении адипонектина. Введение адипонектина ob/ob мышам подавляло развитие ожирения печени, в частности, за счет угнетения выработки TNFα (Xia J.Y. et al., 2015).

In vitro показана способность адипонектина ингибировать превращение макрофагов в пенистые клетки (Yanai H., Yoshida H., 2019), повышать их способность вырабатывать противовоспалительный цитокин IL-10, снижать образование АФК(ROs) и усиливать их дифференцировку в направлении M2 (Rocha V.Z., Folco E.J., 2011), а также играть роль опсоинов при фагоцитировании апоптотических адипоцитов макрофагами данного типа (Takemura Y. et al., 2007).

Таким образом, снижение продукции адипонектина приводит к растормаживанию секреции NF-κB, что способствует развитию воспаления ЖТ

(Ouchi N., Walsh K., 2007). В связи с этим, становится очевидным, снижение секреции адипонектина является одним из ведущим патогенетическим факторов развития СД 2 типа ассоциированным с ожирением. Поэтому, свойство адипонектина подавлять продукцию провоспалительных медиаторов может учитываться при разработке патогенетической терапии метаболических расстройств.

Лептин регулирует пищевое поведение, влияя на центр насыщения пищеварительного центра гипоталамуса. Лептин в постпрандиальный период связывается с рецепторами центра насыщения гипоталамуса и вызывает развитие чувства насыщения, подавляя чувство голода. В инсулинзависимых тканях (мышцы и ЖТ) лептин повышает чувствительность клеток к инсулину (Wang MY. et al., 2005). У мышей с недостатком лептина (мыши ob / ob) наблюдаются гиперфагия, ожирение и резистентность к инсулину, а введение лептина мышам ob/ob нормализует метаболические расстройства (Timper K., Brüning J.C., 2017). Введение лептина мышам с атрофией жировой ткани и низким показателем плазменного уровня лептина приводит к нормализации метаболических нарушений. Клинические исследования на больных с липодистрофией или врожденным дефицитом лептина выявили значительные метаболические улучшения. Плазменный уровень лептина положительно коррелирует с массой ЖТ и развитие ИР указывает на формирование резистентности к лептину при ожирении (Farr O.M. et al., 2015) .

Лептин по строению напоминает цитокины спиральной структуры (IL-2 и гормон роста 1) и обладает провоспалительными свойствами. Так, лептин стимулирует продукцию TNF и IL-6 и CC-хемокиновых лигандов (а именно CCL3, CCL4 и CCL5) макрофагами путем активации JAK2 (Janus kinase) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3) сигнальных путей (Paz-Filho G. et al., 2012).

Предполагают, что лептин воздействует на иммунокомпетентные клетки, запуская MAPK-, IRS1, PIP-3 и JAK-2 сигнальные каскады (Zhou Y., Rui L., 2013). Лептин стимулирует пролиферацию моноцитов, их миграционную способность и выработку АФК (Paz-Filho G. et al., 2012). Выявлена и обратная связь - повышение

уровня лептина в крови и ЖТ под влиянием провоспалительных факторов - TNF α и ЛПС (Daulatzai M., 2016). Кроме того, лептин увеличивает продукцию IL-2 и IFN γ , подавляет продукцию IL-4 мононуклеарными клетками, что приводит к стимуляции Т-клеточного варианта иммунного ответа (Mancuso P., 2016). Таким образом, лептин обладает провоспалительными свойствами.

При ожирении наблюдается снижение чувствительности нейронов пищевого центра к лептину либо нарушение его транспорта через гематоэнцефалический барьер. Данные механизмы обеспечивают развитие лептинорезистентности при ожирении (Kershaw E.E., Flier J.S., 2004). Лептинорезистентность нарушает пищевое поведение, приводящее к развитию алиментарного ожирения, неизбежно сопровождающееся гипергликемией и гиперинсулинемией, что способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Адипсин (фактор системы комплемента D) и белок, стимулирующий ацилирование (ASP). Адипсин (фактор комплемента D) является одним из компонентов комплемента, полученных из ЖТ, который необходим для ферментативной продукции белка, стимулирующего ацилирование, белка системы комплемента, который влияет как на липидный, так и на углеводный обмены (Lo JC. et al., 2014). Хотя первоначально было установлено, что у грызунов на фоне ожирения адипсин снижается (Flier J.S., 1987), последующие исследования на больных выявили, что адипсин и белок, стимулирующего ацилирование положительно коррелируют с ИМТ, резистентностью к инсулину, дислипидемией и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Cianflone K. et al., 2003). Белок, стимулирующий ацилирование, влияет на метаболизм липидов и глюкозы (Cianflone K. et al., 2003). В частности, белок, стимулирующий ацилирование, способствует поглощению жирных кислот путем увеличения активности липопротеинлипазы, стимулирует синтез ТГ за счет повышения активности диацилглицерол-ацилтрансферазы и снижает липолиз и высвобождение СЖК из адипоцитов (Cianflone K. et al., 2003). Белок, стимулирующий ацилирование, также стимулирует транспорт глюкозы в адипоциты за счет увеличения транслокации переносчиков глюкозы и усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы (Cianflone K. et al.,

2003). Неудивительно, что у мышей с делецией белка C3 комплемента (облигатный белок, стимулирующий ацилирование) задерживается постпрандиальный клиренс ТГ и СЖК. Несмотря на задержку выведения липидных метаболитов, у данных мышей снижается масса тела и масса жира, улучшаются стабильные профили липидов в сыворотке и улучшается толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину (Cianflone K. et al., 2003). Подобные метаболические изменения частично объясняются повышенным расходом энергии и окислением жирных кислот в печени и мышцах (Xia Z. et al., 2003). Связанный с белком, стимулирующего ацилирование, рецептор, известный как C5L2, был идентифицирован и экспрессируется в адипоцитах (Kalant D. et al., 2003). Эти данные подтверждают эндокринную роль белка, стимулирующего ацилирование и компонентов комплемента в метаболизме.

1.7 Нарушение обмена веществ при ожирении, ассоциированном с СД 2 типа

1.7.1 Нарушения углеводного обмена

Показатель сывороточного уровня глюкозы зависит от поступления метаболита в кровотоки (из ЖКТ, печени) и утилизация его тканями. Нарушение углеводного гомеостаза может быть вызвано дисфункцией β -клеток поджелудочной железы с последующим снижением продукции инсулина и/или нарушением чувствительности инсулинзависимых тканей (жировой, мышечной, печеночной) к гормону. Снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к активации глюконеогенеза и гликогенолиза в печени (Hunter S.J., Garvey T., 1998; Zhang X, et al., 2019).

Как уже упоминалось ранее, главным патогенетическим фактором, запускающим метаболические расстройства у больных ожирением, является развитие инсулинорезистентности (Reaven G.M., 1988; Kahn B.V., et al., 2000).

В регуляции углеводного обмена решающую роль играет способность β -клеток поджелудочной железы адекватно вырабатывать инсулин. Для инсулина характерен субстратный (глюкозозависимый) механизм регуляции. При повышении уровня глюкозы в плазме происходит ее усиленное поглощение β -клетками поджелудочной железы, которое приводит к активации внутриклеточных

реакций, закрывающих K^+ -АТФ каналы и деполяризации мембраны. Далее, открываются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналов и повышается концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме, вызывающая усиление секреции инсулина (Frances M., 2000).

Нарушение функции поджелудочной железы может быть вызвано снижением количества β -клеток, подавлением их функций, или комбинацией данных механизмов. Гибель β -клеток может быть обусловлена глюкозотоксичностью и липотоксичностью (Oh Y. S. et al., 2018). Хроническая гипергликемия при СД снижает секрецию инсулина, а на фоне увеличения СЖК активизируется свободнорадикальное окисление и развивается оксидативный стресс, обуславливающий развитие фиброза островков Лангерганса и накоплению в β -клетках амилина (амилоидный белок). Учитывая, что гиперинсулинемия вызывает перенапряжение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к развитию абсолютной недостаточности инсулина, развивается декомпенсация углеводного обмена (Балаболкин М.И., 2000; Дедов И.И., 2013; Дж., 2007).

Главным признаком нарушения углеводного обмена при СД 2 типа является регистрация нарушения сахарной кривой и повышение уровня глюкозы натощак. Инсулинорезистентность препятствует поступлению глюкозы в инсулинзависимые ткани – ЖТ, мышцы, печень, что приводит к стойкому повышению содержания глюкозы в крови. Понятие «глюкозотоксичности» подразумевает последствия гликирования белков органов и тканей в организме. При повышении количества глюкозы выше 7,9 ммоль/л, образуются гликопротеины – результат взаимодействия серина, цистеина, лизина с глюкозой благодаря гликозидным связям. Процесс гликирования нарушает структуру и функцию белков, что впоследствии приводит к развитию отдаленных последствий СД – микроангиопатиям (ретинопатии и нефропатии) и макроангиопатиям, которые приводят к развитию атеросклероза крупных сосудов, полинейропатиям (Ройтберг Е.Г., 2015).

Многоцентровые проспективные клинические исследования – UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study и др. – свидетельствуют о необходимости контролирования гипергликемии для предотвращения

формирования осложнений при СД 2 типа (Балаболкин М.И. и соавт., 2000). Так, гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина – $HbA1c > 7\%$ (при норме 4–6%) на протяжении длительного периода повышает риск развития острой сердечной недостаточности в 4–5 раз. Постпрандиальная гипергликемия > 10 ммоль/л увеличивает риск смертности от сердечно–сосудистых осложнений в 2 и более раз, независимо от уровня гликемии натощак.

Хроническая гипергликемия при СД 2 типа приводит к развитию микро-, макроангиопатиям, что ухудшает качество жизни больных и сокращает продолжительность жизни. Главная задача патогенетического лечения СД 2 типа представляет собой повышение чувствительности тканей к инсулину и нормализации уровня глюкозы с целью предотвращения развития осложнений (Балаболкин М.И. и соавт., 2000; Киякбаев Г.К., Шелепин А.А., 2005).

1.7.2 Нарушения липидного обмена при ожирении

Метаболическое ожирение в 88% случаев сопровождается развитием дислипидемией (ДЛП) (Ройтберг Е.Г., 2015). У больных ожирением на фоне развития инсулинорезистентности выявлены атерогенные отклонения липидограммы - повышение уровня ТГ и Апо-В, снижением уровня Апо-АI в липопротеинах, падение индекса ЛПНП/Апо-В и ЛПВП/ Апо-АI (Klop В. et al., 2013). Развитие дислипидемий при СД 2 типа объясняется, прежде всего, нарушением метаболизма ХМ и ЛПОНП. На фоне развития инсулинорезистентности в адипоцитах висцеральной ЖТ усиливается липолиз с высвобождением из ЖТ СЖК; уровень их в циркуляции значительно повышается у больных СД 2 типа. С одной стороны, в печени наблюдается повышенный синтез атерогенной фракции ЛП – ЛПОНП, с другой – снижается их катаболизм в капиллярах жировой и мышечной тканях. Поэтому повышается содержание ТГ, основной функцией которых является транспорт экзо- и эндогенной фракции холестерина. Этот процесс благоприятствует выработке «дефектных» ЛПНП, богатых ТГ, повышая риск развития атеросклероза в артериальных сосудах (Ройтберг Е.Г., 2015).

По данным Фрамингемского исследования (1986), увеличение уровня ТГ в крови повышает риск развития коронарной недостаточности, что подтвердили исследования в Стокгольме, Хельсинки и Париже – «ТГ являются независимым фактором риска ИБС». Каждый ммоль/л уровня ТГ «увеличивает риск развития ИБС у мужчин – на 32%, а у женщин на 76% (Hu G., et al., 2004).

Клинические испытания показали, что ТГ в большей степени, чем ОХС определяют развитие ишемии сердечной мышцы (Беркович О.А. и соавт., 2007; Рымар О.Д. и др., 2020). ЛПОНП и ХМ, богатые ТГ, активируют перекисное окисление с образованием свободных радикалов, инициирующее формирование новых атеросклеротических бляшек и дестабилизации уже имеющихся. В связи с этим, вполне очевидна взаимосвязь тяжести эндотелиальной дисфункции с уровнем ТГ.

Исследования MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) и CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) свидетельствуют о том, что уровни ТГ плазмы и модифицированных ЛП, богатых ТГ, являются независимыми факторами риска развития ИБС. Данные результаты подтверждают отечественные клинические исследования (Тарловская, Е. И. и соавт., 2018; Рымар О.Д. и др., 2020; Сайгитов, Р.Т. и соавт.; 2015). В связи с этим, M. Adiels G.R. (2015) на основании анализа 12 проспективных исследований отметил, что критерием гиполипидемической терапии является снижение количества ЛП, богатых ТГ, и уровня ApoC-III, входящий в состав ЛПОНП и ХМ (Adiels M., 2015). Для мониторинга липидного профиля больных большое значение имеет контроль не только атерогенных фракций ЛП, но и определение интенсивности снижения уровней ЛПВП.

Российские кардиологи доказали важность контролирования постпрандиального количества ТГ. Повышение данного показателя усиливает атерогенез. Это связано с тем, что постпрандиальная гипертриглицеридемия повышает поступление окисленных ЛПОНП (гипертриглицеридных) клетками эндотелия сосудистой стенки и накоплением их накоплением в макрофагах, что существенно снижает защитный эффект ЛПВП (Сайгитов, Р.Т. и др.; 2015).

В связи с вышесказанным, при СД 2 типа происходит развитие метаболических нарушений, провоцирующих развитие атеросклероза: повышением уровня ЛПОНП, ЛПНП, низким уровнем ЛПВП, повышением концентрации свободных жирных кислот.

1.8 Методы лечения ожирения

Несмотря на то, что диета и изменение образа жизни могут быть эффективны в лечение ожирения и профилактики ожирения, тем не менее, очень часто наблюдается возврат к исходному ИМТ. В настоящее время существуют терапевтические и хирургические подходы в лечении ожирения.

Ожирение представляет собой один из самых сильных факторов риска развития СД 2 типа. Стратегия мониторинга СД 2 типа направлена на достижение долгосрочного гликемического контроля и снижение риска развития сердечно-сосудистой недостаточности (Ismail-Beigi F. et al., 2010). За последние десятилетия количество антигипергликемических препаратов заметно возросло, и применение комбинированной терапии является общепризнанной тактикой лечения СД 2 типа. Одобрены FDA противодиабетические препараты, наиболее часто используемые для лечения СД 2 типа, включают бигуанид метформин (Pryor R., Cabreiro F., 2015), инсулинотерапию (Turner R.C. et al., 1999), агонисты GLP1R (Drucker D.J., Nauck M.A., 2006; Amori R.E. et al., 2007), агонисты PPAR γ (такие как тиазолидиндионы (TZD)) (Nawrocki A.R. et al., 2006), ингибиторы ко-транспортера натрия-глюкозы 2 (SGLT2) (Zhang Q. et al., 2014; Zinman B. et al., 2015), сульфонилмочевину (Turner R.C. et al., 1999), меглитиниды (Phillippe H.M., Wargo K.A., 2010), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4) (Mulvihill EE, Drucker DJ., 2014) и α -глюкозидазы (DiNicolantonio JJ. et al., 2015).

Особый интерес представляют ингибиторы SGLT2, которые способствуют гликозурии, блокируя реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах (Zhang Q. et al., 2014), увеличивая, тем самым, экскрецию глюкозы с мочой и снижая гипергликемию (De Fronzo R.A. et al., 2012).

Активация некоторых рецепторных систем для достижения терапевтической эффективности может быть эффективна в лечении СД 2 типа. Так, агонисты

рецепторов основных инкретиновых гормонов - GLP1R и GIPR обладают антигипергликемической и инсулинотропной эффективностью (Challa T.D. et al., 2012). Рецепторы для GLP1 обнаружены и на адипоцитах. Следовательно, агонисты GLP1R непосредственно воздействуют на адипоциты, а также на другие типы клеток. Связываясь с GLP1R, такие соединения, как лираглутид, могут способствовать пролиферации преадипоцитов и ингибированию апоптоза адипоцитов (Challa T.D. et al., 2012). Кроме того, лираглутид, активируя 5'-АМФ протеинкиназу (АМФК), подавляет липогенез и уменьшает массу висцеральной жировой ткани, а также снижает экспрессию липогенных факторов транскрипции PPAR γ и C / EBP α (Shao Y. et al., 2015). Поэтому было исследовано более широкое использование агонистов GLP1R при лечении ожирения. Лираглутид был первым агонистом GLP1R, одобренным для лечения ожирения в 2014 году (Isaacs D. et al., 2016).

Как обсуждалось выше, адипокины-это, в основном, пептидные гормоны, которые отражают различные аспекты метаболического статуса ВЖТ и передают этот сигнал тканям-мишеням в организме. Следовательно, они играют важную роль в регуляции чувствительности тканей к инсулину, накопления и расходования энергии (Fasshauer M, Blüher M. et al., 2015; Ye R., Scherer P.E., 2013). Благодаря новым протеомным исследованиям (Lehr S. et al., 2012) идентифицированы более 600 потенциально секреторных белков (Lehr S. et al., 2012), включая хорошо изученные такие как лептин, адипонектин, ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), адипсин, фактор роста фибробластов 21 (FGF21), апелин, васпин, висфатин, гепсидин и многочисленные воспалительные цитокины (такие как TNF α и IL-6). Секреция адипокинов изменяется по мере прогрессирования ожирения; адипоциты становятся дисфункциональными. Действительно, анализ секретома показал, что уровень экспрессии генов 60% адипокинов зависит от степени ожирения (Dahlman I. et al., 2012).

Таким образом, адипокины рассматриваются как перспективные молекулы в процессе разработки новых фармакологических стратегий и диагностики, при условии, что механизм их действия и ключевая молекулярная мишень полностью определены. Поэтому раскрытие сигнальных механизмов адипокинов является

предметом постоянных метаболических исследований. Существуют небольшие молекулы, которые либо усиливают, либо ингибируют действие адипокина.

После открытия лептина, как центрального отрицательного регулятора массы тела, стало очевидным использование возможности регулирования его продукции, для лечения ожирения у людей. У людей с ожирением не было недостатка лептина, как предварительно прогнозировалось, а было выявлено повышение уровня циркулирующего лептина, к которому развивалась центральная резистентность - нарушение передачи сигналов лептина в гипоталамусе или его транспорта через гематоэнцефалический барьер (Myers MG Jr. et al., 2012). Однако, в клиническом исследовании были изучены эффекты инъекции лептина у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, у которых на фоне активной потери массы тела, потенциально «повышалась чувствительность» к воздействию лептина. Основным результатом этого клинического испытания является то, что введение лептина пациентам на фоне снижения веса, заметно увеличивало чувство насыщения, что указывает на фармакологическую эффективность введения адипокина в данной ситуации (Kissileff H.R., 2012, Rosenbaum M., Leibel R.L. et al., 2014).

Как уже упоминалось ранее, адипонектин является сильным антидиабетическим адипокином, который рассматривается в качестве корреляционного маркера системной чувствительности к инсулину и адекватного метаболизма адипоцитов (Ye R., Scherer P.E., 2013). Адипонектин оказывает инсулино-сенсibiliзирующее, антилипотоксическое, антиапоптотическое, антиатерогенное и противовоспалительное действие на многие типы клеток.

Существует две возможные стратегии терапевтического восстановления эффекта адипонектина. Один из подходов заключается в повышении уровня самого адипонектина в циркуляции, путем его внутривенного введения. Альтернативный подход к индукции передачи сигналов адипонектина заключается в активации его рецепторов. Недавно было идентифицировано соединение, которое активирует оба рецептора адипонектина через AMPK и PPAR α -опосредованные пути (Okada-Iwabu M. et al., 2013). Молекула, названная AdipoRon, является активным синтетическим агонистом рецептора адипонектина, который улучшает нарушение толерантности к

глюкозе и резистентность к инсулину, повышает способность к выносливости при физической нагрузке у экспериментальных животных (Okada-Iwabu M. et al., 2013). Принимая во внимание важную роль воспаления жировой ткани в патогенезе инсулинорезистентности, интересны результаты исследований, направленных на изучение факторов, подавляющих провоспалительные реакции.

IL-1 β является основным провоспалительным цитокином, продуцируемым, главным образом, макрофагами, который способствует развитию резистентности к инсулину (Bing C., 2015). Лечение пациентов с СД2 типа с помощью рекомбинантного антагониста человеческого антагониста IL-1R улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, понижая уровень глюкозы, а также и концентрацию маркеров воспаления в циркуляции (Larsen CM. et al., 2007).

PPARs (PPAR α , PPAR δ (также известный как PPAR β) и PPAR γ) являются членами суперсемейства ядерных рецепторов транскрипционных факторов, которые контролируют гены, регулирующие метаболизм липидов, адипогенез, продукцию адипокинов и воспаление (Evans R.M. et al., 2004). В частности, PPAR 2 широко распространен в депо белой ЖТ и действует как доминантный регулятор адипогенеза и чувствительности к инсулину. Известно, что активация PPAR- γ приводит к повышению чувствительности к инсулину в жировой и мышечной тканях благодаря подавлению воспалительной реакции. В настоящее время усилия исследователей направлены на выявление медиаторов активации PPAR γ , для синтеза новых терапевтических препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (Tontonoz P., Spiegelman B.M., 2008; Boström P. et al., 2012).

SIRT1 представляет собой ядерную NAD⁺-зависимую гистондеацетилазу класса III, которая непосредственно взаимодействует с PGC1 α (Nemoto S. et al., 2005) и эстроген-связанным рецептором- α (ERR α) (Wilson B.J. et al., 2010). В жировой ткани SIRT1 препятствует дифференцировке адипоцитов, стимулирует липолиз и ингибирует провоспалительные реакции посредством прямого подавления активности PPAR γ и ядерного фактора κ B (NF- κ B) (Picard F. et al., 2004). Снижение уровня SIRT1 в висцеральной ЖТ может играть ключевую роль в PPAR γ -опосредованном разрешении воспаления, вызванного ожирением, и служить перспективным кандидатом для разработки терапевтических стратегий.

Принимая во внимание важную роль воспаления жировой ткани в патогенезе инсулинорезистентности, антитела к провоспалительным цитокинам вызывают интерес для разработки тактики лечения СД 2 типа. Клиническое испытание проходит иная противовоспалительная тактика - использование сальсалата, аналога салицилата, который подавляет выработку TNF α , IL-6 и СРБ в лечении СД 2 типа (Anderson K. et al., 2014). Сальсалат достиг III фазы клинического испытания (TINSAL-T2D-II) в лечении воспаления у больных СД 2 типа (Goldfine A.V. et al., 2013).

Фармацевтические препараты, которые блокируют хемотаксис макрофагов в ЖТ, привлекают внимание благодаря их антигипергликемическим эффектам в экспериментальных и клинических исследованиях (Di Prospero N.A. et al., 2014). Как уже упоминалось ранее, СС-хемокиновый рецептор 2 (CCR2) необходим для миграции макрофагов в воспаленные ткани. Перорально вводимый антагонист CCR2 - CCX140-B, в настоящее время находящийся на II этапе клинических испытаний, эффективно снижает уровни HbA1C и глюкозы у пациентов с СД 2 типа (de Zeeuw D. et al., 2015).

Однако анализ результатов противовоспалительного лечения СД 2 типа свидетельствует о том, что противовоспалительные препараты разного механизма действия не являются достаточными для получения устойчивого терапевтического эффекта.

В научной периодике обсуждается возможность нормализации чувствительности к инсулину за счет воздействия на митохондриальную дисфункцию. Так, резистентность к инсулину, связанную с ожирением, можно лечить митохондриальными антиоксидантными препаратами или митохондриальными акцепторами АФК. Клинические данные свидетельствуют о том, что антиоксидантные препараты, такие как витамин E, витамин C, N-ацетилцистеин и глутатион, улучшают чувствительность к инсулину у пациентов с диабетом (Kusminski C.M., Scherer P.E., 2012).

Способность бариатрических операций снижать ИМТ и клинические проявления СД 2 типа (Madsbad S. et al., 2014), а также уменьшать

кардиометаболические факторы риска (Beamish A.J. et al., 2016), поставила вопрос о том, могут ли наиболее выраженные биохимические изменения, вызванные хирургическим вмешательством, быть результатом терапевтической тактики лечения. Реконструкция ЖКТ вызывает функциональную тонкую перестройку выработки гормонов кишечника, желчных кислот, состояния микрофлоры кишечника (Seeley R.J. et al., 2015).

Каждый тип бариатрической операции требует всестороннего анализа механизмов, вызывающих положительную динамику углеводного обмена у прооперированных пациентов. Молекулярные механизмы перестройки метаболизма могут значительно различаться у прооперированных пациентов, в зависимости от типа бариатрической операции, подчеркивая сложность, связанную с попыткой повторения эффектов бариатрической хирургии консервативным лечением (Yanovski S.Z., Yanovski J.A., 2018). Следовательно, представляется невероятным попытка объяснения полного спектра метаболических улучшений единственным механизмом, наблюдаемых после проведения различных видов бариатрической операции (Van Gaal L., Scheen A., 2015).

Основным критерием проведения бариатрических операций, направленных первоначально на снижение массы тела, является недостаточно контролируемый СД 2 типа и ИМТ > 30 кг / м². Включение хирургии в стандартную терапию диабета представляет собой прогресс в лечении диабета. В результате хирургического лечения ожирения восстанавливается чувствительность тканей к инсулину и снижение ИМТ, что разрывает порочный круг развития СД 2 типа.

Все бариатрические операции делятся на три группы: рестриктивные операции, которые создают сужение в области верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, бандажирование желудка); мальабсорбтивные операции, снижающие всасывание питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (например, билиопанкреатическое шунтирование); и комбинированные операции, сочетающие оба принципа (например, желудочное шунтирование) (<http://www.endoc.ru/stats15.php>).

Наиболее эффективным хирургическим методом лечения ожирения считается лапароскопическое гастрешунтирование (ГШ), комбинированная операция, снижающая у больных массу тела на 65-75% относительно дооперационного показателя. Бариатрическая хирургия благотворно влияет на течение СД 2 типа, поэтому в зарубежных публикациях появился новый термин - метаболическая хирургия. В основном, проведение хирургического лечения приводит к отмене гормонзаместительной терапии или к снижению дозировки лечебных препаратов. Кроме того, ГШ положительно влияет на клиническое течение заболеваний, ассоциированных с ожирением (дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, периферических вен, заболевания опорно-двигательного аппарата, дисфункции яичников и др.) (Фишман М.Б., 2008).

Понимание того факта, что увеличение массы жировой ткани с целью депонирования липидов является защитной реакцией в организме для тех тканей, где отложение липидов привело бы к серьезным липотоксическим побочным эффектам, меняет наше представление о терапевтических подходах лечения ожирения. Снижение веса при ожирении может достигаться разными методами лечения. Актуальная задача современной медицины заключается в адекватном выборе консервативного или хирургического лечения для достижения эффективного снижения веса и нормализации углеводного обмена у больных СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, поскольку адипоциты секретируют белки, которые, благодаря наличию к ним рецепторов на клетках многих тканей, регулируют внутриклеточный и системный метаболизм. Хронические воспалительные процессы в ЖТ при ожирении являются основными причинами ее дисфункции и нарушения метаболического гомеостаза у больных, что приводит к развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа, дислипидемии, НАЖБП, гипертензии и ССЗ.

Воспаление жировой ткани является ключевым фактором развития инсулинорезистентности и СД 2 типа при ожирении. Воспалительная реакция в ЖТ характеризуется инфильтрацией иммуннокомпетентных клеток, в первую очередь – провоспалительных макрофагов. Активация провоспалительных сигнальных путей вызывает повышенную секрецию хемокинов, цитокинов и других медиаторов воспаления не только макрофагами, но и адипоцитами. Адаптивный ответ эндоплазматического ретикулума и митохондрий на стресс приводит к развитию гипоксии, фиброза ЖТ. Формированию инсулинорезистентности на фоне воспаления ЖТ способствует повышение секреции провоспалительных цитокинов – IL6, TNF α , нарушающие проведение инсулинового сигнала. ИР адипоцитов усиливает липолиз и секрецию СЖК, которые способствуют нарушению чувствительности к инсулину не только в жировой, но и мышечной тканях и печени больных ожирением. Важным фактором, понижающим чувствительность клеток к инсулину при воспалении, является снижение продукции адипоцитами инсулин-стимулирующего адипокина - адипонектина.

В настоящее время наиболее перспективными направлениями изучения регуляции метаболизма жировой ткани связаны с изучением роли наиболее важных адипокинов — адипонектина, адипсина и лептина, играющих важную роль на метаболические и иммунологические реакции в инсулинзависимых тканях (мышцы, печень, ЖТ). Показана взаимосвязь выработки адипокинов адипоцитами с провоспалительными факторами TNF α и IL-6, гипоксией и окислительным стрессом.

Важную роль в регуляции выработки инсулина играют инкретины (GIP и GLP1) - гормоны, продуцируемые секреторными клетками кишечника. Доказана взаимосвязь GIP и GLP1 с продукцией модуляторов липидного и углеводного обменов - лептина и грелина. Принимая во внимание факт взаимосвязи продукции адипокинов и провоспалительных цитокинов в ЖТ, очевидно, что существует тесная взаимосвязь между секрецией адипокинов, провоспалительных медиаторов и инкретинов.

Хирургическое лечение больных СД 2 типа предусматривает реконструкцию ЖКТ с последующим изменением секреции гормонов гастропанкреодуоденальной

зоны и нормализацией углеводного обмена. Окончательное уточнение механизмов изменения энергетического гомеостаза у больных ожирением с СД 2 типа и без него, с одной стороны, и нормализации показателей углеводного обмена при хирургическом лечении, с другой, - позволит разработать таргетное лечение СД 2 типа, ассоциированное с ожирением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам

Основой представленного диссертационного исследования являются результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 714 человек (305 мужчин и 409 женщин в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст – $42,61 \pm 8,46$ лет).

В исследовании были использованы следующие **критерии включения**: методом рандомизации в исследование включались больные в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом ожирение (*разной степени*), ассоциированным с верифицированным в условиях специализированного стационара диагнозом СД 2 типа; пациенты с установленным диагнозом ожирение (*разной степени*) без нарушений углеводного обмена; давность ожирения не более 10 лет; обязательное подписание информированного согласия на участие в исследовании и использование биологического материала в целях исследования.

За критерии исключения приняты: возраст до 18 лет и после 65 лет; наличие заболеваний печени; ранее перенесенная холецистэктомия; желчекаменная болезнь; острые и тяжелые хронические соматические и инфекционные сопутствующие заболевания; длительный прием гиполипидемических препаратов, а также больные, которые в ходе исследования отказывались от врачебного и лабораторного контроля.

БЛОК 1. Исследование концентрации адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ

Все обследованные больные характеризовались алиментарно-конституциональным типом ожирения с абдоминальной локализацией и гипертрофическим по морфологии. Диагноз ожирения был установлен на основании клинико-инструментального обследования, проведенного в стационаре, учитывая критерии Всемирной организацией здравоохранения (1999, 2000).

С целью определения абдоминальной локализации были проведены следующие антропометрические измерения - рост, вес, окружность талии и бедер, индекс массы тела (ИМТ).

Пациенты с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² были включены в группу с избытком массы, а с ИМТ свыше 30 кг/м² – в группу ожирения. При абдоминальном или андроидном варианте ожирения индекс соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) у лиц мужского пола должен превышать 1,0, а у лиц женского пола – 0,8 усл. ед.

На основании данных анамнеза был поставлен диагноз сахарного диабета (СД) 2 типа у 63 обследованных после обследования клинико-инструментальными методами в специализированном стационаре, *используя критерии Международной федерации диабета (IDF 2013, ВОЗ 1999-2013)*; ГБ (гипертоническая болезнь) диагностирована у 122 пациентов, согласно классификации ГБ (*EHS/ESC 2003-2013*).

Установление диагноза и отбор пациентов в группы для проведения исследования осуществлялся врачами: зав. отделением реконструктивной и пластической хирургии, канд. мед. наук, Затолокиным П.А.; канд.мед.наук, эндокринологом Н.И. Миронюк на базе областной клинической больницы г. Калининграда (главный врач - заслуженный врач РФ, Поляков К.И., Висков Р.В.). Биохимические и молекулярные исследования осуществлялись в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И.Канта (директор Центра – д-р мед. наук, Л.С. Литвинова).

В процессе проведения исследования все пациенты проходили комплексное обследование стандартными методами и имели индивидуальную карту, в которую регистрировали данные анамнеза и результаты клинического, физикального и лабораторного обследования. Включение пациентов в группы проводили в соответствии с *индексом массы тела, ИМТ* (со степенью (ст.) ожирения) и состоянием углеводного обмена (*наличие/отсутствие СД 2 типа*).

Общая характеристика групп обследованных дана в **таблице 1**.

Таблица 1

Общая характеристика групп для исследования биохимических показателей, адипокинов и провоспалительных цитокинов, относительного уровня экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов TNFA, IL-6 и адипокинов (*ADIPOQ*, *CFD*, *LEP*) в биоптатах жировой ткани

| Признак | | Группа контроля, ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² n=43 | Группа сравнения ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² n=30 | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² n=34 | Группы по ст. ожирения | | |
|-----------------------------|------|---|---|--|---|--|---|
| | | | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² n=40 | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² n=46 | III ст. ИМТ ≥ 40кг/м ² n=69 |
| ИМТ, кг/м ² | | 22,6±2,35 | 23,3±1,65 | 27,7±1,83 | 33,1±1,79 | 37,7±2,33 | 45,7±4,42 |
| Возраст, лет | | 38,2±7,78 | 39,9±9,30 | 42,2±9,91 | 43,0±8,64 | 44,0±7,57 | 45,3±12,55 |
| Муж/Жен, n | | 13/30 | 14/16 | 13/21 | 18/22 | 22/24 | 20/49 |
| Окружность талии (ОТ, см) | муж. | 75,1±11,6 | 77,6±8,9 | 92,1±5,5 | 106,1±8,54 | 118,8±8,81 | 122,0±12,68 |
| | жен. | 65,8±10,5 | 64,9±7,8 | 86,3±6,75 | 99,3±15,8 | 118,8±5,95 | 116,0±18,95 |
| Окружность бедер (ОБ, см) | муж. | 91,75±5,1 | 90,4±6,6 | 101,7±5,4 | 107,6±5,43 | 119,22±8,23 | 117,8±9,13 |
| | жен. | 84,4±15,2 | 85,8±10,9 | 105,8±4,64 | 114,2±14,1 | 121,0±7,28 | 127,1±17,03 |
| Отношение ОТ/ОБ | муж. | 0,77±0,07 | 0,85±0,09 | 0,90±0,05 | 0,98±0,07 | 0,98±0,06 | 0,98±0,07 |
| | жен. | 0,76±0,06 | 0,75±0,04 | 0,81±0,07 | 0,87±0,09 | 0,98±0,08 | 0,91±0,09 |
| Сахарный диабет 2 типа, n | | - | - | - | 12 | 20 | 31 |
| Артериальная гипертензия, n | | - | - | 1 | 20 | 42 | 52 |

Для изучения продукции адипокинов и провоспалительных цитокинов в различных типах ЖТ – брыжейка (БР), большой сальник (БС) и подкожная ЖТ, в проведенном исследовании было обследовано 155 больных ожирением с различной степенью ожирения (ИМТ от 30 и $> 40 \text{ кг/м}^2$), 34 человека с избыточной массой тела, у которых ИМТ соответствовал 25 – 29,9 кг/м^2 . (таблица 2). Пациенты, принявшие участие в проведенном исследовании, были сопоставимы по возрасту и полу. Все обследованные подписывали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Инновационного парка БФУ им. И. Канта (№ 4 от 23.10.13 г.)

Для исследования биохимических показателей, тканеспецифической экспрессии адипокинов адипсина, лептина и адипонектина, провоспалительных цитокинов (IL6, TNF α) и их плазменных уровней все обследованные были разделены по подгруппам, в зависимости от ИМТ (таблица 2):

–ИМТ 30-34,9 кг/м^2 (I ст. ожирения). В данную группу были включены 40 больных (18 мужчин, 22 женщины) с *диагнозом ожирение I ст., которые были разделены на 2 подгруппы* в зависимости от состояния углеводного обмена – с СД 2 типа и без него. Показатель глюкозы у 28 обследованных не выходил за пределы референсного коридора, и у 10 из них была диагностирована ГБ II степени, риск 3; у 12 обследованных уровень глюкозы превышал референсные значения и был установлен диагноз СД 2 типа, и у 8 из них была диагностирована ГБ II степени, риск 3.

Средний возраст в данной подгруппе соответствовал $43,0 \pm 8,65$ лет.

ИМТ 35 – 39,9 кг/м^2 (II ст. ожирения). В данную группу были включены 46 больных (22 мужчины, 24 женщины) с *диагнозом ожирение II ст, которые были разделены на 2 подгруппы* в зависимости от состояния углеводного обмена – с СД 2 типа и без него. Показатель глюкозы у 23 обследованных не выходил за пределы референсного коридора, и у 19 из них была диагностирована ГБ II степени, риск 4; у 20 обследованных уровень глюкозы превышал референсные

значения и был установлен диагноз СД 2 типа, и у них была диагностирована ГБ II степени, риск 4.

Средний возраст составил $44 \pm 7,58$ лет.

ИМТ ≥ 40 кг/м² (III ст. ожирения). В данную группу были включены 69 больных (20 мужчины, 49 женщины) с диагнозом *ожирение II ст, которые были разделены на 2 подгруппы* в зависимости от состояния углеводного обмена – с СД 2 типа и без него. Показатель глюкозы у 38 обследованных не выходил за пределы референсного коридора, и у 21 из них была диагностирована ГБ II степени, риск 4; у 31 обследованных уровень глюкозы превышал референсные значения и был установлен диагноз СД 2 типа, и у всех из них была диагностирована ГБ II степени, риск 4.

Средний возраст составил $45,3 \pm 12,5$ лет.

Для анализа и сравнения результатов изучения показателей тканеспецифической экспрессии мРНК генов (IL-6, TNF α , AdipoQ, CFD, LEP) в биоптатах жировой ткани БР, БС и ПЖТ, была сформирована группа сравнения, включающая 30 обследованных (16 женщин, 14 мужчин) с нормальным индексом ИМТ (18,9-24,9 кг/м²).

Средний возраст в этой группе пациентов составил $39,9 \pm 9,35$ лет.

У обследованных лиц, составляющих группы контроля, группы с ИМТ 25 – 29,9 кг/м² (избыточная масса тела) и группы сравнения (ИМТ 18,9-24,9 кг/м²), в анамнезе отсутствовали обострения хронических воспалительных процессов, аллергические заболевания, инфекционных заболеваний, психические и наследственные болезни, сердечно-сосудистые заболевания, метаболических нарушений, злоупотребление курением, зависимость от алкоголя и наркотиков. На момент обследования пациенты в течение двух месяцев не болели ОРВИ.

Группа с ИМТ 25 – 29,9 кг/м² (избыточной массой тела) была включена в протокол исследования для более полного изучения тканеспецифической продукции провоспалительных молекул и адипокинов, включающая 34 обследованных (13 мужчин, 21 женщина), у одного из них была диагностирована ГБ I степени, у одного пациента было выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Средний возраст в подгруппе $42,2 \pm 9,92$ лет.

Таблица 2

Распределение здоровых доноров и обследованных пациентов по группам в соответствии с использованными методами исследования

| Методы исследования | Группа контроля, ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² n=43 | Группа сравнения ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² n=30 | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|---|---|---|--|-----------|---|-----------|--|-----------|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² n=40 | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² n=46 | | III ст. ИМТ ≥ 40кг/м ² n=69 | |
| | | | Без СД 2 типа | СД 2 типа | Без СД 2 типа | СД 2 типа | Без СД 2 типа | СД 2 типа |
| Группы исследования | | | | | | | | |
| Оценка показателей углеводного, жирового и белкового обменов методами биохимического анализа | 43 | | 28 | 12 | 26 | 20 | 38 | 31 |
| Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6 TNFa) в сыворотке крови | 43 | | 28 | 12 | 26 | 20 | 38 | 31 |
| Определение С-пептида, инсулина, лептина, адипонектина адипсина в плазме крови методом проточной флюориметрии | 43 | | 28 | 12 | 26 | 20 | 38 | 31 |
| Оценка относительного уровня экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов TNFA, IL6 в биоптатах жировой ткани методом ПЦР в реальном времени | | 30 | 28 | 12 | 26 | 20 | 38 | 31 |
| Оценка относительного уровня экспрессии генов <i>ADPOQ</i> , <i>CFD</i> , <i>LEP</i> в биоптатах жировой ткани методом ПЦР в реальном времени | | 30 | 28 | 12 | 26 | 20 | 38 | 31 |

Биологический материал - биоптаты висцеральной и подкожной ЖТ обследованных групп сравнения и с избыточной массы тела, с СД 2 типа и без него ($ИМТ < 40 \text{ кг/м}^2$), а также у больных I ст ожирения ($ИМТ \leq 34,9 \text{ кг/м}^2$) с СД 2 типа был взят при проведении плановых лапароскопических операций: бедренная и паховая грыжа (слева или справа), вентральная и диафрагмальная грыжи, нефроптоз.

Для изучения биохимических показателей углеводного и липидного обменов и показателей адипокинов в плазме крови была сформирована контрольная группа из 43 условно здоровых донора с нормальным ИМТ - 18,9-24,9 кг/м^2 (13 мужчин и 30 женщин) без жалоб соматического характера.

Средний возраст в подгруппе $38,26 \pm 7,76$ лет.

БЛОК 2. Изучение постпрандиальной концентрации гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и лептина у больных ожирением с СД 2 типа и без него

Для изучения постпрандиальной динамики гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и лептина у больных ожирением с СД 2 типа и без него было обследовано 89 пациентов без СД 2 типа (48 женщин и 41 мужчин, средний возраст составил $43,93 \pm 8,35$ лет) и 77 пациентов с СД 2 типа (42 женщин и 35 мужчин, средний возраст которых соответствовал $46,5 \pm 10,1$ лет) с $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$. Группу контроля в исследовании постпрандиальной динамики гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и лептина у больных ожирением с СД 2 типа и без него составили 64 практически здоровых человека, не имеющих ожирения ($ИМТ 22,6 \pm 2,7 \text{ кг/м}^2$, *средний возраст которых соответствовал $39,5 \pm 7,6$ лет*) (таблица 3). Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая натощак и через 1 час (60 минут) после пробного завтрака, который включал следующие компоненты: каша гречневая молочная вязкая б/сахара (205 г), творог нежирный (5%) со сметаной (15%) (115 г), какао с молоком б/сахара (200 г). В пробном завтраке содержание белков было равным 28,52 г, углеводов – 33,895 г, жиров – 19,695 г. Общая калорийность пробного завтрака составила 427,4 ккал.

Таблица 3

Распределение здоровых доноров и обследованных пациентов с ожирением по группам в соответствии с использованными методами исследования

| Методы исследования | Контрольная группа, n=64 | | Больные ожирением с СД 2 типа, n=77 | | Больные ожирением без СД 2 типа, n=89 | |
|--|--------------------------|----------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| | До завтрака | После завтрака | До завтрака ИМТ>35 кг/м ² | После завтрака ИМТ>35 кг/м ² | До завтрака ИМТ>35 кг/м ² | После завтрака ИМТ>35 кг/м ² |
| Определение концентрации С-пептида, Инсулина, Грелина, GIP, GLP-1, Глюкагона, Лептина методом проточной флюориметрии | 64 | 64 | 77 | 77 | 89 | 89 |

БЛОК 3. Изучения влияния хирургического лечения на изменение биохимических показателей, продукции адипокинов и провоспалительных цитокинов у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ

Для изучения влияния хирургического лечения на изменение биохимических показателей, продукции адипокинов и провоспалительных цитокинов были обследованы 75 больных с СД 2 типа с ИМТ $45,65 \pm 9,87$ кг/м² (*III ст. ожирения*) (41 женщин и 34 мужчин, средний возраст которых $47,62 \pm 8,91$) до гастрощунтирования и 31 пациентов через 18 мес после ГШ (18 женщин и 13 мужчин, средний возраст составил $46,82 \pm 8,5$ лет) с ИМТ $32,46 \pm 5,35$ кг/м². В группу контроля были включены 25 условно здоровых донора с нормальным ИМТ ($18,9-24,9$ кг/м²) (таблица 4).

Таблица 4

Распределение здоровых доноров и пациентов с ожирением, ранжированных по ИМТ, в соответствии с использованными методами исследования

| Методы исследования | Характеристика обследованных | | | | | |
|---|------------------------------|--------------|--|--|---------|---------|
| | Здоровые доноры | Предожирение | Больные ожирением с СД 2 типа (до лечения) | После бариатрической операции (через 18 мес) | | |
| ИМТ, кг/м ² | < 24,9 | 26-30 | 45,67±9,87 | 26 – 30 | 31 – 35 | 36 – 40 |
| Оценка показателей липидного обмена (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, коэффициент атерогенности) методами биохимического анализа | 25 | 17 | 75 | 12 | 11 | 8 |
| Определение биохимических показателей углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин), С-реактивного белка методами биохимического анализа | 25 | 17 | 75 | 12 | 11 | 8 |
| Определение содержания провоспалительных цитокинов (IL-6 TNFα) в плазме крови методом иммуноферментного анализа | 25 | 17 | 75 | 12 | 11 | 8 |
| Определение С-пептида, инсулина, в плазме крови, методом проточной флюориметрии | 25 | 17 | 75 | 12 | 11 | 8 |

Для изучения постпрандиальной динамики гормонов гастродуоденопанкреатической системы у было обследовано 25 больных ожирением (15 женщин и 10 мужчин) с СД 2 типа до (с ИМТ $45,21 \pm 8,37$ кг/м²) и через 18 мес после ГШ (с ИМТ $36,65 \pm 7,60$ кг/м²). Группу контроля в исследовании постпрандиальной динамики у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ составили 64 практически здоровых человека, не имеющих ожирения (ИМТ $22,6 \pm 2,7$ кг/м², средний возраст которых соответствовал $39,5 \pm 7,6$ лет) (таблица 5). Средний возраст в подгруппе составил $46,82 \pm 8,50$ лет.

Таблица 5

Распределение здоровых доноров и обследованных пациентов с ожирением до и после ГШ в соответствии с использованными методами исследования

| Методы исследования | Характеристика обследованных | | | | |
|---|------------------------------|--|----------------|--|----------------|
| | Здоровые доноры | Больные ожирением с СД 2 типа (до лечения) | | После бариатрической операции (через 18 мес) | |
| ИМТ, кг/м ² | < 24,9 | (45,67±9,87) | | (32,45±5,35) | |
| Определение С-пептида, инсулина, глюкагона, грелина, инкретинов (GIP и GLP-1), лептина в плазме крови, методом проточной флюориметрии | 64 | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака |
| | | 25 | 25 | 25 | 25 |

Пациенты с СД 2 типа, принявшие участие в исследовании не получали инсулинотерапию. Группа пациентов с ожирением, осложненным СД 2 типа, а также больные морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²) без нарушений УО, получали консервативное лечение ожирения, включающее - изменение образа жизни: диета (ограничение потребления пищи с высоким содержанием жиров и углеводов), физические нагрузки; прием метформина в дозе от 500 до 1500 мг в сутки и эксенатида (инкретин) в дозе 5 мкг 2 раза в день) в течение года и более.

Все пациенты с ожирением, включенные в исследование, посещали *школу ожирения* при КОКБ г. Калининграда (ведущий специалист – канд. мед. наук, врач-эндокринолог Н.И. Миронюк). Продолжительность (*стаж*) СД 2 типа у обследованных пациентов составила $2,0 \pm 1,3$ года. Вновь выявленные случаи СД 2 типа регистрировались у 18% пациентов, принявших участие в исследовании.

Все пациенты с ожирением прекращали прием лекарственных препаратов, влияющих на параметры углеводного (сахароснижающие) и липидного (гиполипидемические) обменов за 36 часов до оперативного вмешательства. Взятие образцов венозной крови для оценки ряда параметров (*биохимических, молекулярных, иммунологических*) осуществляли накануне одной из заявленных плановых лапароскопических операций.

БЛОК 4. Изучение динамики биохимических показателей, инсулина и С-пептида, ИМТ через 6, 12, 18 и 24 месяца после ГШ

Для изучения динамики биохимических показателей, инсулина и С-пептида, ИМТ через 6, 12, 18 и 24 месяца после ГШ были обследованы 49 пациентов (36 женщин и 13 мужчин, средний возраст составил $48 \pm 7,3$ лет), ИМТ до операции соответствовал $45,2 \pm 8$; на пероральной сахароснижающей терапии находились 67 %, а на комбинированной терапии с инсулином – 33 % от общего количества пациентов (**таблица 6**).

Таблица 6

Распределение здоровых доноров и обследованных пациентов с ожирением до и после ГШ в соответствии с использованными методами исследования

| Методы исследования | Характеристика обследованных | | |
|--|------------------------------|--|--|
| | Здоровые доноры | Больные ожирением с СД 2 типа (до лечения) | Пациенты после ГШ (через 6, 12, 18 и 24 мес) |
| ИМТ, кг/м² | < 24,9 | (45,67±9,87) | (32,45±5,35) |
| Определение глюкозы, HbA1C, общего холестерина, триглицеридов методами биохимического анализа; С-пептида, инсулина в плазме крови методом проточной флюориметрии | 64 | 49 | 49 |

2.2 Материал исследования

Материалом для биохимических исследований являлась кровь, полученная путем пункции локтевой вены, взятая утром натощак. Кровь забирали в вакуумные пробирки Vacuette («Greiner-bio-one», Австрия) с активатором образования сгустка для получения сыворотки или ЭДТА, для получения плазмы крови.

Для определения биохимических показателей и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α) в сыворотке крови использовали кровь с активатором свертываемости. Для оценки С-пептида, инсулина, адипокинов: адипонектина, адипсина, лептина в плазме крови использовали кровь, стабилизированную ЭДТА.

Материалом для исследования уровней экспрессии мРНК генов адипокинов и провоспалительных молекул служили биоптаты белой жировой ткани различной локализации (большой сальник, брыжейка тонкой кишки, подкожный жир) в объеме 1,0 мл каждый, полученные в ходе выполнения плановых лапароскопических операций (пп. 2.1.) с обязательным подписанием информированного согласия на использование биологического материала в целях исследования.

2.3 Методы исследования

У пациентов с ожирением, ранжированных по ИМТ и состоянию углеводного обмена, подвергнутых хирургическим коррекционным мероприятиям и у здоровых доноров, проводили комплексное исследование биохимических показателей (оценка углеводного, белкового и жирового обменов); гормонов (инсулина, С-пептида, грелина и инкретинов – GIP и GLP 1) в плазме крови ; оценку концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (IL-6, TNF α). Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6 TNF α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; определение плазменного содержания адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина), инсулина и С-пептида, GIP, GLP 1 методом мультиплексного анализа (проточная флюориметрия). В биоптатах жировой ткани разной локализации методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определены относительные уровни экспрессии генов *IL-6*, *TNF α* , *LEP*, *ADIPOQ*, *CFD*, кодирующих *IL-6*, *TNF α* , *лептин*, *адипонектин*, и *адипсин*. Распределение здоровых доноров и обследованных пациентов по группам в соответствии с использованными методами исследования представлено в таблице

2.3.1 Исследование биохимических показателей

Определение всех биохимических показателей в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония).

2.3.1.1 Исследование углеводного обмена

Определение концентрации глюкозы

Ферментативное определение глюкозы в сыворотке крови проводили фотометрическим методом с помощью набора реагентов «Glucose GOD FS» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: вследствие ферментативного окисления глюкозы в присутствии глюкозооксидазы (ГОД) из фенола и 4-аминоантипирин под действием пероксида водорода при каталитическом воздействии пероксидазы (ПОД) (реакция Триндера) образуется окрашенный индикатор хинонимин,

интенсивность окраски реакционной смеси прямо пропорциональна концентрации глюкозы в пробе.

Референсные значения глюкозы в сыворотке крови: 3,9-6,4 ммоль/л.

Определение количества гликозилированного гемоглобина

Гликозилированный гемоглобин в цельной крови оценивали прямым фотометрическим определением с помощью набора реагентов «HbA1c% liguidirect» (HUMAN, Германия).

Принцип метода: конкурентное связывание общего гемоглобина и HbA1c со специфическими латексными частицами пропорционально их концентрации. При определении использовались меченые антитела и антигены для прямого определения процентного содержания HbA1c в цельной крови. Моноклональные антитела (мышь) к HbA1c человека, перекрестно меченые антителами (коза) к IgG мыши, специфически взаимодействовали с HbA1c с развитием агглютинации латексных частиц. Степень агглютинации зависела от количества, связанного HbA1c. Увеличение мутности смеси измерялось фотометрически.

Референсные значения гликированного гемоглобина в сыворотке крови: менее 6%.

2.3.1.2 Исследование липидного обмена

Определение холестерина

Определение холестерина в сыворотке крови проводили ферментативным фотометрическим методом с помощью набора реагентов «CHOD-PAP» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: образование окрашенного индикатора хинонимина из фенола и 4-аминоантипирина под воздействием пероксида водорода при каталитическом воздействии пероксидазы (реакция Тридера). Интенсивность окраски реакционной смеси прямо пропорциональна концентрации холестерина в пробе.

Референсные значения холестерина в сыворотке крови: до 5,2 ммоль/л.

Определение триглицеридов

Определение триглицеридов в сыворотке крови проводилось ферментативным фотометрическим методом с глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО) с помощью набора реагентов «Triglycerides FS» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: образование окрашенного индикатора хинонимина из 4-хлорфенола и 4-аминоантипирина под действием пероксида водорода при каталитическом воздействии пероксидазы. Интенсивность окраски реакционной смеси прямо пропорциональна концентрации триглицеридов в пробе.

Референсные значения триглицеридов в сыворотке крови: до 2,53 ммоль/л.

Определение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС)

Определение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) в сыворотке крови проводилось гомогенным методом без осаждения с помощью набора реагентов «HDL-C Immuno FS» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: использование антител против человеческих липопротеинов, для связывания ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронов в комплексы антиген-антитело. ЛПВП-холестерин селективно определяется ферментативным измерением холестерина.

Референсные значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС): до 0,9 ммоль/л.

Определение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС)

Определение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) в сыворотке крови проводилось гомогенным методом без осаждения, с помощью набора реагентов «LDL-C Immuno FS» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: первично, липопротеины, не относящиеся к ЛПНП, подвергаются воздействию ферментов. На втором этапе ЛПНП освобождаются и селективно определяются с помощью цветной ферментативной реакции. Референсные значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) в сыворотке крови: до 3,4 ммоль/л.

2.3.1.3 Исследование белкового обмена

Определение концентрации С-реактивного белка

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли с помощью набора реагентов «CRP FS» (DiaSys, Германия).

Принцип метода: определение концентрации СРБ по конечной точке путем фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах, и присутствующем в образце СРБ.

Референсные значения СРБ в сыворотке крови: до 6 мг/л.

2.3.2 Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови

Для определения концентрации IL-6, TNF α в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод (ELISA).

Принцип метода. Суть метода заключается в связывании молекул цитокина с адсорбированными в ячейках планшета антителами. Данный комплекс взаимодействует с конъюгатом, связанным с биотином, избыток которого в последующем удаляется после инкубации при промывке. К сорбированным на твердой фазе комплексам «цитокин-антитело» добавляется субстратный раствор, позволяющий образовывать окрашенный комплекс. Реакция останавливается добавлением кислоты. Оптическая плотность раствора пропорциональна концентрации определяемого вещества и регистрируется колориметрически.

Ход определения. Во все лунки иммунологического планшета вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов, затем добавляли по 100 мкл «0 дозы», стандартов, контролей и образцы плазмы. Инкубировали планшет при 37°C при интенсивном помешивании (700 об/мин) в течение 2 ч.

Не связавшийся материал удалялся 5-кратным циклом отмывки на автоматическом вошере. В последующем добавляли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №1 (антитела к IL-6, TNF α человека с биотином) во все лунки и инкубировали в течение 1 часа при тех же условиях.

Несвязавшийся конъюгат удаляли 5-кратным циклом отмывки на автоматическом вошере. Далее добавляли по 100 мкл рабочего раствора конъюгата №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена) в каждую лунку и инкубировали в течение 30 мин при тех же условиях.

Субстратный раствор тетраметилбензидина (ТМБ) вносили в количестве 100 мкл после 5-кратной промывки и инкубировали в темноте в течение 30 мин.

при температуре 18-25°C. Реакцию останавливали добавлением в ячейки раствора 0,5 М серной кислоты (стоп-реагент).

Процедуру выполнения иммуноферментного анализа по определению концентрации провоспалительных молекул (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови проводили согласно инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Вектор Бест» Россия).

Референсные значения IL-6 в сыворотке крови: 0-10 пг/мл.

Референсные значения TNF α в сыворотке крови: 0-6 пг/мл.

2.3.3 Определение инсулина, лептина, грелина, С-пептида, адипонектина, адипсина, GIP, GLP1 в плазме крови

Уровень С-пептида, инсулина, грелина, GIP, GLP 1, глюкагона, лептина, адипонектина и адипсина в плазме измеряли методом проточной флюориметрии (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexProHuman Diabetes 10-Plex Assay и Bio-PlexPro Human Diabetes Adipsin and Adiponectin Assays, Bio-Rad, США).

Принцип метода. Суть метода основана на связывании исследуемых молекул со специфическими антителами, адсорбированными на поверхности магнитных микросфер.

Ход исследования. В работе были использованы 96-луночные планшеты формата Bio-Plex, в которые добавляли по 50 мкл микросфер, затем дважды промывали буферным раствором с помощью промывочной станции (Bio-PlexPro™ WashStations, Bio-Rad, США). Далее, согласно протоколу, вносили по 50 мкл раствора бланка, стандартных и исследуемых образцов и инкубировали 30 мин в темноте, при комнатной температуре при непрерывном встряхивании (300 об/мин). После 3-х кратной отмывки вносили 25 мкл специфических антител. По окончании второй инкубации проводилась 3-х кратная промывка, после чего добавляли 100 мкл стрептавидина-PE, который связывался с биотинилированными антителами. Инкубацию проводили в темноте, при комнатной температуре 10 мин при 300 об/мин. После 3-х кратной отмывки, добавляли в каждую лунку по 125 мкл буфера, затем после 30 сек встряхивания при 1100 об/мин. помещали планшет на платформу микропланшет Bio-Plex.

Считывание результатов производили с помощью автоматического фотометра для микропланшетов Bio-Plex (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США) и программы Bio-PlexManager (Bio-Rad, США). Концентрацию определяли по стандартной кривой для каждого набора (определяемый динамический диапазон 2-32 000 пг/мл) в соответствии с инструкцией производителя. При статистической обработке значения уровня цитокинов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода (<2 пг/мл), принимались за 1 пг/мл.

Для выявления нарушения толерантности к глюкозе определяли индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment – insulin resistance), который рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{Инс} \times \text{Гл}) / 22,5,$$

где Инс – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл);

Гл – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Пересчет концентрации инсулина с пг/мл на мкЕд/мл осуществляли, используя программу-калькулятор для пересчета - SI Unit Conversion Calculator(http://www.socbdr.org/rds/authors/unit_tables_conversions_and_genetic_dictionaries/conversion_in_si_units/index_en.html). Диапазон НОМА-IR в норме от 0 до 2,7.

2.3.4 Выделение РНК из жировой ткани

Образцы жировой ткани хранились до проведения анализа в буфере для сохранения РНК (RNAlater RNA Stabilization Reagent, «QIAGEN», Германия). Процесс выделения РНК включал добавление 1 мл реагента ExtractRNA (ExtractRNA kit «Евроген», Россия). Образцы инкубировали 15 мин при комнатной температуре. Далее образцы помещали в центрифугу на 10 минут 15000g («Eppendorf», Centrifuge 5804R, Германия). Супернатант переносили в новую пробирку типа эппендорф с добавлением 0,2 мл хлороформа («Вектон», Россия). Содержимое пробирки перемешивали вручную в течении 14 секунд и инкубировали 5 минут с периодичностью встряхивания раз в минуту. Далее, 15 минут центрифугировали при температуре +4°C. Из раздела фаз забирали водную фазу с тотальной РНК после чего использовали метод спиртового переосаждения с добавлением 0,5 мл 100% изопропанола и 1,5 мл 75% этанола,

центрифугируя по 10 минут на 12000g. Осадок РНК просушивали на воздухе в течение 7 мин. Осадок растворяли в 25 мкл деионизированной дистиллированной воды, свободной от РНКаз. Полученные образцы замораживали на -80°C до дальнейшего использования.

Качество РНК проверяли на спектрофотометре (Nanovue Plus, GE Healthcare Bio-Sciences, Швеция). Значения результата отношения поглощения на длинах волн 260 нм/280 нм варьировались в диапазоне 2,7-2,9 усл.ед.

2.3.5 Обратная транскрипция РНК

Реакцию обратной транскрипции образцов РНК проводили с использованием набора реагентов MMLV RT kit (Евроген, Россия), согласно протоколу производителя. В качестве затравочных праймеров использовали олиго(dt) (Oligo (dT)23–primer, 20 мкМ).

Далее, смешивали реакционную смесь (13,5 мкл) из следующих компонентов: 9 мкл РНК матрицы (10 мкг) смешивали с 4,5 мкл праймера oligo(dT)23-primer (20 мкМ) («Beagle», Россия). Аккуратно ресуспендировали смесь, сбрасывая капли со стенок на микроцентрифуге («ELMI SkyLine», Латвия), и помещали пробирки с образцами в ДНК-амплификатор T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) прогревали смесь 3 мин при 70°C для расплавления вторичных структур РНК и переносили образцы на лед.

Далее добавляли по 16,5 мкл предварительно подготовленной смеси: 6 мкл пятикратного буфера для синтеза первой цепи, 3 мкл смеси dNTP (20 мМ), 3 мкл DTT (20 мМ) и 4,5 мкл MMLV ревертазы («Евроген», Россия). Так же аккуратно перемешивая смесь и сбрасывая капли со стенок на микроцентрифуге («ELMI SkyLine», Латвия). Помещали пробирки в ДНК-амплификатор T100 Thermal Cycler («Bio-Rad», США) и инкубировали смесь 60 минут при температуре 42°C . Для инактивации MMLV RT смесь нагревали до 70°C и инкубировали в течение 10 минут. По окончании реакции пробирки с образцами замораживали при -80°C до дальнейшего использования.

2.3.6 Определение уровней относительной экспрессии генов методом количественной ПЦР в режиме реального времени

Для определения уровней относительной экспрессии генов проводили количественную ПЦР в режиме реального времени (quantitative RT-PCR) с использованием реагентов qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия), в состав которых входят все необходимые компоненты для ПЦР: Taq ДНК полимеразы со специфическими моноклональными антителами, краситель SYBR Green I, смесь нуклеотидтрифосфатов, Mg^{2+} , ПЦР буфер.

В качестве нормировочного гена использовали $\beta 2$ -microglobulin (Vandesompele J. et al., 2002). Нуклеотидные последовательности, соответствующие генам *IL-6*, *AdipoQ*, *TNF α* , *CFD*, *LEP*, *SERPINA12*, *RARRES2*, *B2M* и их первичным транскриптам, извлекали из баз данных NCBI (National Center for Biotechnological Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Олигонуклеотидные праймеры для амплификации кДНК указанных генов конструировали с помощью программ «Primer.3», «Oligo Analyzer», «Primer-BLAST».

При дизайне праймеров соблюдали следующие правила:

расположение праймеров в различных экзонах или на их границе; температура отжига праймеров $T_m = 60-65^{\circ}C$; длина праймера = 20-24 нуклеотида; длина продукта ПЦР = 70-200 п.н.; отсутствие, стабильных вторичных структур, минимум G/C на 3' конце праймеров (не более трех из пяти последних нуклеотидов), GC состав: ~40-60%.

Таблица 7

Последовательность олигонуклеотидных праймеров, используемых в эксперименте

| Ген | Нуклеотидная последовательность праймеров | Размер продукта, п.н. |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| <i>IL-6</i> | f 5'-cct-tcg-gtc-cag-ttg-cct-tc-3' | 105 |
| | r 5'-gtg-ggg-cgg-cta-cat-ctt-tg-3' | |
| <i>ADIPOQ</i> | f 5'-tcc-cca-aca-tgc-cca-ttc-gct-3' | 97 |
| | r 5'-agc-cca-gga-atg-ttg-cag-tgga-3' | |
| <i>TNFα</i> | f 5'-ccc-tca-acc-tct-tct-ggc-tca-a-3' | 97 |

| | | |
|------------|---------------------------------------|-----|
| | r 5'-cca-ggt-ttc-gaa-gtg-gtg-gtc-t-3' | |
| <i>CFD</i> | f 5'- gca-aga-agc-ccg-gga-tct-a-c-3' | 118 |
| | r 5'- tgc-tcg-gga-ctt-tgt-tgc-tt-3' | |
| <i>LEP</i> | f 5'-gag-caa-gag-ctg-gca-aag-gt-3' | 116 |
| | r 5'-gga-gat-cca-ctc-agg-gca-ac-3' | |

Для каждой пары праймеров были подобраны оптимальные режимы амплификации с использованием градиентной ПЦР (T100 Thermal Cycler «Bio-Rad», США) (рисунки 6-13). Оптимизация условий полимеразной цепной реакции проводилась при амплификации пяти последовательных 2-х кратных разведений кДНК, каждая точка была представлена в двойном повторе (рисунки 5-9).

ПЦР проводилась в объеме 25 мкл, реакционная смесь содержала 4 мкл кДНК, 2 мкл Pr(F+R) 10pM, 5 мкл реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия), 14 мкл деионизованной дистиллированной воды, свободной от РНКаз. ПЦР-реакцию проводили в двух повторах. Для проведения RT-ПЦР использовали амплификатор *LightCycler 480 Real-Time PCR* («Roche», Швейцария).

Результаты ПЦР анализировали с помощью метода максимума второй производной (Second Derivative Maximum method), т.е. определения значения некоторой характеристической точки *C_p* (Crossing point) на графике накопления ДНК по форме кривой. Расчеты уровней относительной экспрессии исследуемых генов производили с помощью модифицированной формулы Пфаффа для разных эффективностей амплификации (Pfaffl M.W., 2001):

$$\text{Относительный уровень экспрессии} = \frac{E_{\text{иссл}}^{\Delta C_{p\text{иссл}}(\text{контр-иссл})}}{E_{\text{реф}}^{\Delta C_{p\text{реф}}(\text{контр-иссл})}}$$

Относительный уровень экспрессии исследуемого гена вычисляется, исходя из его эффективности ПЦР в реальном времени (E) и разности (Δ) точек пересечения (C_p) неизвестного образца по сравнению с контрольным (ΔC_p=C_p исследуемого образца – C_p контрольного образца).

2.3.7 Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Оценку полученных результатов проводили методами статистического описания и проверки статистических гипотез. При анализе имеющихся выборок данных использовали гипотезу нормальности распределения (Колмогорова-Смирнова). Для нормально распределенных выборок вычисляли средневывборочные характеристики: среднее арифметическое (\bar{X}), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка среднего (m). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану (M), первый и третий квартили (Q_1 , Q_3).

При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали критерий Kruskal-Wallis. С целью попарного сравнения показателей в исследуемых группах применяли критерий Манна Уитни для независимых групп или критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) (Гланц С., 1999).

Статистическая обработка данных ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени осуществлялась с помощью специализированной программы REST 2009 v. 2.0.12. Основной формулой данного софта, используемой для расчета относительных уровней экспрессии мРНК, является модифицированная формула Пфаффла, описанная выше. Основные алгоритмы программы для статистического анализа изложены в соответствующей работе, посвященной обзору данного приложения (Pfaffl M.W., Hageleit M. et al., 2002). Программа REST с использованием специального рандомизационного теста предназначена для наиболее оптимальной интерпретации данных относительного количественного анализа ПЦР в режиме реального времени. Стоит подчеркнуть, что в случае рандомизационного теста нет необходимости проверять предположения о

нормальности распределения выборок или равенстве их дисперсий (Horgan G.W., 2000). Используемая в программе математическая модель объединяет в одном расчёте нормирование по референсному гену с количественной оценкой экспрессии исследуемых генов. Различия в уровнях экспрессии между контролем и исследуемой группой были оценены по каждому гену в группах средних значений C_p на статистическую значимость по рандомизации испытаний. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Изучение показателей углеводного и липидного обменов и индикаторов инсулинорезистентности в группе больных с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ

Исследование метаболических показателей и индикаторов инсулинорезистентности у лиц с избыточной массой тела. Изучение биохимических показателей, уровня инсулина и С-пептида в плазме крови, а также расчетного индекса НОМА-IR в группе пациентов с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² показало незначительные изменения в сравнении с контролем и референсными показателями. Было зарегистрировано повышение уровней инсулина и С-пептида в плазме (8,7(5,6-16,0) мкЕд/мл и 0,88(0,53-1,36) нг/мл относительно контроля (4,07(3,6-4,5) мкЕд/мл и 0,62(0,44-0,69) нг/мл в (p < 0,05, соответственно), несмотря на нормальный уровень глюкозы в сыворотке крови (таблица 8). Показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) повышался относительно контрольных значений до 5,64(5,4-5,7) % (p < 0,05). В данной группе пациентов был зафиксирован более высокий показатель индекса НОМА-IR (2,0(1,5-2,4) усл. ед.) относительно контроля (0,9(0,8-1,0) усл. ед.) (p < 0,05), но не превышающий референсные значения, что указывает на сохранение чувствительности клеток к инсулину у обследованных (таблица 8).

Таблица 8

Оценка индикаторов углеводного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с ожирением с СД 2 типа и без него (Ме (Q1-Q3))

| Показатель | Группа контроля, ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² (n=43) | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|---|---|---|---|---|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Глюкоза, ммоль/л (3,9-6,4 ммоль/л) | 5,08 (4,86-5,51) | 5,15(4,86-5,83) | 5,4(5,0-6,1) p ₁₋₃ <0,05 | 6,6(6,1-7,5) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 5,8(5,58-6,49) p ₁₋₅ <0,05 | 7,2(6,50-8,4) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 | 5,44(4,89-6,24) p ₆₋₇ <0,05 | 8,2 (7,29-9,81) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 p ₄₋₈ <0,05 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05 |
| НbA1c, % (< 6%) | 5,14 (4,98-5,28) | 5,64(5,4-5,7) p ₁₋₂ <0,05 | 5,7(5,4-5,9) p ₁₋₃ <0,05 | 6,96(5,7-8,1) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 6,30(6,01-6,61) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 | 6,52(6,31-6,71) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 | 5,80(5,59-5,89) p ₁₋₇ <0,05 p ₃₋₇ <0,05 p ₅₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05 | 7,65 (6,64-8,84) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05 |
| С-пептид, нг/мл | 0,63 (0,45-0,68) | 0,87(0,54-1,35) p ₁₋₂ <0,05 | 0,91(0,57-1,24) p ₁₋₃ <0,05 | 1,10(0,80-1,40) p ₁₋₄ <0,05 | 1,57(0,70-1,81) p ₁₋₅ <0,05 | 2,38(0,91-3,31) p ₁₋₆ <0,05 | 1,08(0,82-1,89) p ₁₋₇ <0,05 | 2,34(1,29-3,69) p ₁₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 |
| Инсулин, мкЕд/мл (1,0 – 25,0 мкЕд/мл) | 4,08 (3,7-4,6) | 8,6(5,5-16,1) p ₁₋₂ <0,05 | 9,3(4,2-17,6) p ₁₋₃ <0,05 | 17,2(12,5-32,6) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 19,7(12,5-32,6) p ₁₋₅ <0,05 | 31,46(24,26-38,79) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 | 23,80 (21,79-30,47) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 p ₃₋₇ <0,05 | 51,5 (29,6-59,64) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|--|---|--|---|
| | | | | | | $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$ | $p_{6-7}<0,05$ | $p_{4-8}<0,05$ $p_{5-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$ |
| НОМА-IR, усл. ед (от 0 до 2,7) | 0,9 (0,8-1,0) | 2,0 (1,5-2,4) $p_{1-2}<0,05$ | 2,3 (1,9-2,7) $p_{1-3}<0,05$ | 4,9 (4,6-5,3) $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ | 7,7 (7,3-8,3) $p_{1-5}<0,05$ $p_{2-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$ $p_{4-5}<0,05$ | 11,9 (10,0-12,4) $p_{1-6}<0,05$ $p_{2-6}<0,05$ $p_{3-6}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$ | 7,8 (7,0-8,8) $p_{1-7}<0,05$ $p_{2-7}<0,05$ $p_{3-7}<0,05$ $p_{4-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$ | 16,9 (12,9-25,9) $p_{1-8}<0,05$ $p_{2-8}<0,05$ $p_{3-8}<0,05$ $p_{4-8}<0,05$ $p_{5-8}<0,05$ $p_{6-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$ |

Примечание:**Здесь и в таблицах 8, 9, 10, 11:**

p_1 - достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля);

p_2 - достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа с избыточной массой тела);

p_3 - достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа без СД 2 типа с I ст.);

p_4 - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа с СД 2 типа с I ст.);

p_5 - достоверность различий по сравнению с группой 5 (группа без СД 2 типа со II ст.);

p_6 - достоверность различий по сравнению с группой 6 (группа с СД 2 типа со II ст.);

p_7 - достоверность различий по сравнению с группой 7 (группа без СД 2 типа с III ст.)

$p<0,05$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок

Состояние липидного обмена (ЛО) оценивали по следующим показателям: уровень общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), а коэффициент атерогенности (КА). В данной группе лиц все метаболические показатели не отличались от контрольных величин (таблица 9).

Сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц с предожирением соответствовал 3,29(1,68-3,82) мг/л и не отличался от нормы. Важно отметить, что ни один из изученных показателей в группе обследованных с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² не выходил за пределы *референтных показателей* (таблица 9).

Корреляционный анализ выявил положительные корреляции уровня ОХ в сыворотке с ЛПНП ($r=0,924$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,751$, $p<0,05$), КА ($r=0,695$, $p<0,05$), а также положительные ассоциации КА с сывороточным уровнем ЛПНП ($r=0,872$, $p<0,05$) и ТГ ($r=0,630$, $p<0,05$), ТГ с ЛПНП ($r=0,735$, $p<0,05$).

Исследование метаболических показателей и индикаторов инсулинорезистентности у пациентов с I степенью ожирения с СД 2 типа и без него. Больные с ИМТ 30-34,9 кг/м² были разделены на 2 группы с СД 2 типа и без него. Изучение биохимических показателей в группе больных с I ст. ожирения ($n=28$) без СД 2 типа показало некоторые отличия изучаемых показателей в сравнении с контролем. В группе больных без СД 2 типа показатели глюкозы и HbA1c превышали таковые в контроле ($p < 0,05$) (таблица 8). Плазменные уровни инсулина и С-пептида достоверно превышали контроль и соответствовали 9,3(4,2-17,6) мкЕд/мл и 0,91(0,57-1,24) нг/мл. Показатель НОМА-IR в данной группе больных превышал контрольные показания ($p < 0,05$) и соответствовал 2,3(1,9-2,7) усл.ед. *Все показатели УО не превышали референсные значения.*

В данной группе пациентов сывороточные уровни показателей ЛО не отличались от референсных значений, но уровень ЛПВП в сыворотке крови оказался ниже нормы, а показатель КА превышал контроль ($p < 0,05$ в обоих случаях) (таблица 9). Показатель сывороточного уровня СРБ превышал таковой в контроле ($p < 0,05$) и соответствовал 5,2(2,5–6,91) мг/л (таблица 9).

Корреляционный анализ у обследованных больных без СД 2 типа были показаны положительные корреляции между метаболическими и

антропометрическими показателями: СРБ с ИМТ ($r=0,778$, $p<0,05$); ОТ с ЛПНП ($r=0,777$ $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=0,715$, $p<0,05$); ОТ/ОБ с HbA1c ($r=0,887$, $p<0,05$); ОХ с инсулином ($r=0,933$, $p<0,05$).

Исследование биохимических показателей в группе больных СД 2 типа с I ст. ожирения ($n=12$) показало рост содержания глюкозы в сыворотке крови в сравнении с контрольными и референсными значениями, а также с показателями группы обследованных с избыточной массой тела и группы больных без СД 2 типа с сопоставимым ИМТ ($p<0,05$, во всех случаях) (таблица 8). Показатель уровня инсулина в плазме у больных превышал контроль и значение показателя у лиц с избыточной массой тела ($p<0,05$ во всех случаях), и соответствовал - 17,2(12,5-32,6) мкЕд/мл. Количество С-пептида превышало контроль (1,10(0,80-1,40) нг/мл), ($p<0,05$). Показатель НОМА-IR в данной группе больных соответствовал 4,9(4,6-5,3) усл.ед., превышая контроль, показатели у обследованных с избыточной массой тела и у больных без СД 2 типа с I ст. ожирения ($p<0,05$, во всех случаях). Изучение показателей ЛО в группе больных СД 2 типа с I ст. ожирения показало изменение их значений относительно контроля. Показатель уровня ЛПВП в сыворотке крови в группе больных с СД 2 снижался в сравнении с аналогичным показателем у больных без СД 2 типа, но не выходил за пределы референсного коридора. Показатель КА был выше контроля ($p<0,05$) и соответствовал 3,4(2,28-4,09) ммоль/л (таблица 9). Количество СРБ в сыворотке крови составлял 8,25(5,03–10,45) мг/л, превышая контроль ($p<0,05$) (таблица 9).

У обследованных пациентов были зафиксированы корреляции между показателем ИМТ и ОТ ($r=0,716$, $p<0,05$), ОБ ($r=0,717$, $p<0,05$); показателя КА с ОБ ($r=0,911$, $p<0,05$) и ЛПНП ($r=0,910$, $p<0,05$); количество ЛПВП с плазменным уровнем инсулина ($r=-0,786$, $p<0,05$); показателя С-пептида в плазме крови и индекса НОМА-IR ($r=0,779$, $p<0,05$).

Исследование метаболических показателей индикаторов инсулинорезистентности у пациентов с II степенью ожирения с СД 2 типа и без него. Изучение метаболических показателей у больных с ИМТ 35-39,9 кг/м² ($n=26$) без СД 2 типа не выявило отличий от контроля и референтных значений. Несмотря на нормальные показатели количества глюкозы, в данной группе наблюдалось

увеличение уровня HbA1c (до 6,30(6,01-6,61)%) относительно контроля и пациентов с избыточной массой тела и с СД 2 типа с ИМТ от 25-29,9 кг/м² (p<0,05, во всех случаях) (таблица 8). Уровень глюкозы в сыворотке не выходил за пределы референтных значений, хотя превышал контроль (p <0,05), и соответствовал 5,8(5,58-6,49) ммоль/л. Количество инсулина и С-пептида в плазме крови превышало контрольные значения (p <0,05) (таблица 8). Показатель НОМА-IR был выше контроля и в группах больных с меньшим ИМТ (таблица 8).

Анализ динамики показателей ЛО зафиксировал снижение уровня ЛПВП (p<0,05) и повышение ТГ (p<0,05) и показателя КА (p<0,05) относительно контроля, но при этом ни один из показателей не выходил за пределы референсных значений (таблица 9). Уровень СРБ в сыворотке крови соответствовал 5,4(4,1–5,94) мг/л и превышал контроль (p <0,05).

Данные корреляционного анализа в данной группе больных выявил сильных корреляции ИМТ с уровнем ЛПНП в сыворотке (r=0,518, p<0,05); ОТ с НОМА-IR (r=0,628, p<0,05); количество ОХ с уровнями ЛПНП (r=0,665, p<0,05), ЛПВП (r=0,461, p<0,05), ТГ (r=0,653, p<0,05) в сыворотке крови, КА (r=0,661, p<0,05); уровень ЛПНП с КА (r=0,571, p<0,05); уровень С-пептида в плазме крови с уровнем HbA1c в сыворотке крови (r=0,928, p<0,05).

У обследованных больных СД 2 типа со II ст. ожирения изменения исследуемых показателей оказались более значимыми. Уровень глюкозы в сыворотке превышал показатели в контрольной группе и референтных значений, а также в группе больных с меньшим ИМТ и в группе больных с аналогичным ИМТ без СД 2 типа (p<0,05, во всех случаях) (таблица 8). Показатель HbA1c оказался выше контрольных и референсных значений и значений данного показателя в группах пациентов с предожирением, с I ст. ожирения с СД 2 типа (p <0,05, во всех случаях). Плазменный уровень инсулина оказался выше значений в группах контроля, пациентов с избыточной массой тела, больных с I ст. ожирения с СД 2 типа и без него (p<0,05, во всех случаях). Показатель уровня С-пептида в плазме крови превышал контроль (p <0,05), но не выходил за пределы референсного коридора (таблица 8).

Показатели ЛО имели некоторые достоверные отличия от таковых в выше описанных группах больных. Количество ЛПВП в сыворотке крови снижалось до

1,08(0,85–1,37) ммоль/л, уровень ТГ повышался до 1,55(0,91–2,21) ммоль/л относительно показателей в группах контроля и обследованных с избыточной массой тела ($p < 0,05$, в обоих случаях). Показатели уровней ЛПНП и ОХ в сыворотке не отличались от соответствующих значений в ранее описанных группах и соответствовали 3,19(2,15 – 3,68) и 5,02(4,07–6,11) ммоль/л. Индекс КА в данной группе больных превышал контроль ($p < 0,05$) (таблица 9).

Важно подчеркнуть, что все показатели ЛО в данной группе больных не выходили за референсные пределы. Уровень СРБ в сыворотке крови превышал показатели в группе контроля, лиц с избыточной массой тела, групп больных без СД 2 типа с I и II ст. ожирения ($p < 0,05$, во всех случаях) (таблица 9).

Корреляционный анализ выявил наличие корреляций в группе больных СД 2 типа показателя сывороточного уровня ОХ с ЛПНП ($r=0,979$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,694$, $p < 0,05$), плазменным уровнем С-пептида ($r = - 0,882$, $p < 0,05$), показателем НОМА-IR ($r=0,641$, $p < 0,05$); индекса КА с показателем HbA1c ($r=0,856$, $p < 0,05$) и ЛПВП ($r=0,688$, $p < 0,05$); показателем НОМА-IR с сывороточным уровнем ЛПНП ($r=0,573$, $p < 0,05$).

Исследование метаболических показателей и индикаторов инсулинорезистентности в группе больных с III степенью ожирения с СД 2 типа или без него. У больных с ИМТ ≥ 40 кг/м² ($n=38$) без СД 2 типа количество глюкозы соответствовало 5,44(4,89-6,24) ммоль/л и не отличалось от контрольных значений ($p > 0,05$); показатель HbA1c соответствовал 5,80(5,59-5,89) % и был выше показателя в группах контроля и в группах больных без СД 2 типа с I и II ст. ожирения ($p < 0,05$, во всех случаях). Плазменный уровень инсулина превышал не только таковой в контроле, но и в группе пациентов с избыточной массой тела, больных без СД 2 типа с I ст. ожирения, больных без СД 2 типа со II ст. ожирения ($p < 0,05$, во всех случаях). Содержание С-пептида в плазме превышало контрольный показатель ($p < 0,05$) и составлял 1,08(0,82-1,89) нг/мл. Показатель НОМА-IR соответствовал 7,8(7,0-8,8) усл.ед и превышал показатели в контроле и группах обследованных с предожирением, без СД 2 типа с I ст. ожирения и с СД 2 типа с I и II ст. ожирения ($p < 0,05$, во всех случаях) (таблица 8).

Сывороточный уровень ЛПВП в данной группы оказался ниже такового в

группах контроля и с избыточной массой тела ($p < 0,05$, во всех случаях) и составил $1,09(0,85-1,26)$ ммоль/л; уровень ТГ превышал контроль и показатели в группе с предожирением ($p < 0,05$, во всех случаях) и соответствовал $1,44(0,99-2,15)$ ммоль/л. Показатели ОХ и ЛПНП были сопоставимы с контролем и не выходили за пределы референсного коридора (таблица 9). Показатель КА в данной группе больных превышал значения в контроле и в группе обследованных с избыточной массой тела ($p < 0,05$, во всех случаях) и соответствовал $2,73(2,39-3,39)$ усл.ед. (таблица 9). Количество СРБ превышало показатель в группе контроля и в группах обследованных с избыточной массой тела, без СД 2 типа со II ст. ожирения ($p < 0,05$ во всех случаях) и составляло $8,00(6,48-8,92)$ мг/л (таблица 9).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии в данной группе больных сильных корреляций ИМТ с ОБ ($r=0,349$, $p < 0,05$) и инсулином ($r=0,603$, $p < 0,05$); ОХ с ЛПНП ($r=0,924$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,606$, $p < 0,05$); ЛПНП с ТГ ($r=-0,589$, $p < 0,05$); КА с HbA1c ($r=-0,741$, $p < 0,05$); инсулина с СРБ ($r=0,528$, $p < 0,05$).

В группе больных СД 2 типа с ИМТ > 40 кг/м² ($n=31$) все изучаемые показатели УО (сывороточное содержание глюкозы, HbA1c и НОМА-IR) превышали соответствующие значения в контроле и у лиц с *предожирением* ($p < 0,05$, в обоих случаях) (таблица 8). Количество инсулина и С-пептида в плазме крови в группе больных с СД 2 типа и с III ст. ожирения превышало контроль ($p < 0,05$). Плазменный уровень инсулина в данной группе обследованных превышал таковой в предыдущих группах ($p < 0,05$), за исключением больных СД 2 типа с ИМТ от 35 до 40 кг/м², а С-пептид оказался выше показателей в группах контроля и больных без СД 2 типа с I ст. ожирения ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, все показатели ЛО в группе больных с СД 2 типа с III ст. ожирения не выходили за пределы референсных значений, отличаясь при этом от контрольных значений (таблица 9). Так, сывороточный уровень ТГ превышал значения в группах контроля и с избыточной массой тела ($p < 0,05$, в обоих случаях). Показатель ЛПВП оказался ниже значений в группах контроля и лиц с предожирением ($p < 0,05$ в обоих случаях). Сывороточные уровни ОХ и ЛПНП не отличались от контроля (таблица 9).

Сывороточный уровень СРБ превысил значения в группах контроля, у лиц с избыточной массой тела, больных без СД 2 типа с I, II и III ст. ожирения и соответствовал $10,1(9,7-13,4)$ мг/л, ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица 9).

Таблица 9

Оценка индикаторов липидного обмена у пациентов с ожирением с СД 2 типа и без него (Ме (Q₁-Q₃))

| Показатели (Референс- ные значения) | Группа контроля, ИМТ 18,9- 24,9 кг/м ² (n=43) | Группа с избыточной массой тела ИМ Т 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|---|---|---|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ОХ, ммоль/л (<5,2 ммоль/л) | 4,70 (4,32–5,28) | 4,49 (3,69–5,24) | 4,44 (4,10–4,87) | 4,59 (3,85–5,66) | 4,95 (4,07–5,31) | 5,02 (4,07–6,11) p ₄₋₆ <0,05 | 4,76 (4,13–5,32) | 4,43 (3,85–5,09) |
| ЛПВП, ммоль/л (до 0,9 ммоль/л) | 1,65 (1,38–2,04) | 1,33 (1,09–1,59) p ₁₋₂ <0,05 | 1,16 (0,94–1,31) p ₁₋₃ <0,05 | 1,04 (0,86–1,28) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 1,21 (1,12–1,36) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 1,08 (0,85–1,37) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 | 1,09 (0,85–1,26) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 | 1,08 (0,90–1,29) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 |
| ЛПНП, ммоль/л (до 3,4 ммоль/л) | 2,66 (2,21 – 2,89) | 2,45 (1,86–2,94) | 2,69 (2,30–2,86) | 2,43 (1,63–4,17) | 2,76 (2,23–3,18) | 3,19 (2,15 – 3,68) | 2,86 (2,43–3,29) | 2,67 (2,11-3,20) |
| ТГ, ммоль/л (<2,53 ммоль/л) | 0,67 (0,52 – 0,90) | 0,88 (0,65–1,38) | 0,86 (0,75–1,75) | 0,94 (0,72–1,39) | 1,25 (0,78–1,82) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 | 1,55 (0,91–2,21) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 | 1,44 (0,99–2,15) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 | 1,48 (0,98–2,06) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 |
| КА, усл ед (до 3,9) | 1,85 (1,32-2,21) | 2,16 (1,69-3,07) | 2,84 (2,5-3,09) p ₁₋₃ <0,05 | 3,4 (2,28-4,09) p ₁₋₄ <0,05 | 2,76 (2,63-3,46) p ₁₋₅ <0,05 | 3,65 (2,74-4,69) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 | 2,73 (2,39-3,39) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05 | 2,8 (2,39-4,0) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 |

Продолжение таблицы 9

| | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|---|--|
| СРБ мг/л (до 6 мг/л) | 2,57 (1,60-3,29) | 3,29 (1,68-3,82) | 5,2 (2,5-6,91) $p_{1-3}<0,05$ | 8,25 (5,03-10,45) $p_{1-4}<0,05$ | 5,4 (4,1-5,94) $p_{1-5}<0,05$ | 9,44 (8,2-10,2) $p_{1-6}<0,05$ $p_{2-6}<0,05$ $p_{3-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$ | 8,00 (6,48-8,92) $p_{1-7}<0,05$ $p_{2-7}<0,05$ $p_{5-7}<0,05$ | 10,1 (9,7-13,4) $p_{1-8}<0,05$ $p_{2-8}<0,05$ $p_{3-8}<0,05$ $p_{5-8}<0,05$ $p_{7-8}<0,05$ |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|---|--|

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии корреляций между метаболическими показателями в группе больных СД 2 типа с III ст. ожирения. Выявлены корреляции ОТ с ЛПВП ($r=0,429$, $p<0,05$), КА ($r=0,461$, $p<0,05$); ОБ с ТГ ($r=0,421$, $p<0,05$), КА ($r=0,495$, $p<0,05$); HbA1c с ОБ ($r=0,786$, $p<0,05$); ОХ с ЛПНП ($r=0,976$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,786$, $p<0,05$);); ЛПВП и HbA1c ($r=0,813$, $p<0,05$), инсулином ($r=-0,566$, $p<0,05$); ТГ с ЛПНП ($r=0,746$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,742$, $p<0,05$); индекса НОМА-IR с HbA1c ($r=-0,811$, $p<0,05$)

3.2 Исследование уровня адипокинов и молекул с провоспалительным действием в плазме крови пациентов с ожирением.

3.2 Изучение показателей адипокинов (лептина, адипонектина, адипсина) в плазме крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ

Изучение показателей адипокинов (лептина, адипонектина, адипсина) в плазме крови в группе с предожирением. В группе обследованных с ИМТ 25–29,9 кг/м($n=34$) плазменный уровень адипонектина и лептина не отличался от контроля (таблица 10), в то время как количество адипсина в плазме крови оказалось выше контрольных показателей и составляло 2,64(2,02-3,16) пг/мл ($p<0,05$) (таблица 10). Корреляционный анализ показал сильные корреляции показателя адипсина с ТГ крови ($r=0,645$, $p <0,05$).

Таблица 10

Оценка плазменных уровней адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина) у пациентов с ожирением с СД 2 типа и без него (Ме (Q₁-Q₃))

| Показатели | Группа контроля, ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² (n=43) | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|--------------------|---|--|---|---|---|---|---|---|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Адипонектин мкг/мл | 3,85 (2,78-4,23) | 3,22 (1,89-4,13) | 2,84 (1,79-4,18) | 3,94 (2,86-4,13) | 3,70 (1,89-5,07) | 3,25 (2,89-4,67) | 2,37 (1,86-3,20) p ₁₋₇ <0,05 p ₃₋₇ <0,05 | 1,57 (1,31-1,89) p ₁₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 |
| Адипсин, нг/мл | 1,55 (1,46-2,09) | 2,64 (2,02-3,16) p ₁₋₂ <0,05 | 2,90 (1,97-3,07) p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 | 3,07 (2,02-3,78) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 3,40 (2,68-4,40) p ₁₋₅ <0,05 | 2,6 (2,0-3,3) p ₁₋₆ <0,05 | 3,4 (2,77-3,85) p ₁₋₇ <0,05 | 3,33 (2,67-3,88) p ₁₋₈ <0,05 |
| Лептин, нг/мл | 1,98 (1,15-2,56) | 2,49 (1,65-3,40) | 2,6 (2,19-2,95) | 2,66 (1,65-3,40) | 4,97 (3,77-6,16) p ₁₋₅ <0,05 | 5,59 (4,23-5,77) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 | 5,51 (3,89-6,51) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 | 5,58 (4,72-5,73) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 p ₄₋₈ <0,05 |

Изучение показателей адипокинов (лептина, адипонектина, адипсина) в плазме крови в группе с I степенью ожирения с СД 2 типа и без него. У больных с I ст. ожирения (n=28) без СД 2 типа плазменный уровень адипсина превысил показатель в группе с *избыточной массой тела* (2,64(2,02-3,16) нг/мл) и в контроле (1,55(1,46-2,09) пг/мл) и соответствовал 2,90(1,97-3,07) пг/мл (p<0,05 во всех группах) (таблица 10).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи, подтверждающие роль адипокинов в метаболических процессах. Так, выявлены корреляции лептина с адипонектином (r=-0,855, p<0,05), инсулином (r=0,944, p<0,05), HbA1c (r=0,835, p<0,05) и КА (r=0,924, p<0,05). Плазменный уровень адипсина был взаимосвязан с НОМА-IR (r=-0,972, p<0,05), HbA1c (r=-0,892, p<0,05), инсулином (r=0,764 p<0,05), С-пептидом (r=0,822, p<0,05), лептином (r=-0,979, p<0,05) и адипонектином (r=0,72, p<0,05). Адипонектин отрицательно коррелировал с ОХ (r=-0,828, p <0,05). В группе больных с СД 2 типа с I ст. ожирения (n=12), повышение содержание адипсина в плазме сохранялось. Количество данного адипокина превышало значения в группе условно здоровых доноров и таковые у пациентов с предожирением (p<0,05 в обоих случаях, соответственно) и составляло 3,07(2,02-3,78) пг/мл.

В группе больных с СД 2 типа с I ст. ожирения ИМТ был взаимосвязан с лептином (r=0,937, p<0,05), лептин с индексом ОТ/ОБ (r=0,838, p<0,05); адипонектин был отрицательно взаимосвязан с инсулином (r=-0,787, p<0,05); адипсин с СРБ (r=0,828, p<0,05).

Изучение показателей адипокинов - лептина, адипонектина, адипсина в плазме крови у пациентов со II степенью ожирения с СД 2 типа и без него. У больных без СД 2 типа со II ст. ожирения (n=26), несмотря на значительное повышение ИМТ, плазменное количество адипонектина не отличалось от показателя в контроле (таблица 10), тогда как уровень лептина в плазме повышался до 4,97 (3,77-6,16)нг/мл относительно показателя в группе контроля (p<0,05) (таблица 10).

Количество адипсина в данной группе обследованных увеличивался в сравнении с контролем (p <0,05), но не отличался от показателя у пациентов с предожирением и I ст. ожирения (таблица 10).

Данные корреляционного анализа выявили корреляции лептина с ИМТ ($r=0,946$, $p<0,05$), ОТ ($r=0,988$, $p<0,05$); адипонектина с ТГ ($r=-0,811$, $p<0,05$), адипсином ($r=-0,768$, $p<0,05$), лептином ($r=-0,738$, $p<0,05$), адипсина с С-пептидом ($r=-0,769$, $p<0,05$), лептином ($r=-0,979$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,892$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,72$, $p<0,05$) и ЛПНП ($r=0,54$, $p<0,05$), лептином ($r= - 0,349$, $p<0,05$); лептина с инсулином ($r=0,946$, $p<0,05$).

Особенности изменения плазменных уровней адипокинов в плазме крови у больных СД 2 типа с ИМТ от 35 до 39,9 кг/м² повторяли изменения в группе больных с сопоставимым ИМТ без СД 2 типа. Так, концентрация адипонектина не отличалась от контрольных показателей и составляла 3,25(2,89-4,67) мкг/мл (таблица 10). Плазменный уровень адипсина превышал аналогичный показатель в группе условно здоровых доноров ($p<0,05$) (таблица 10). Плазменный уровень лептина у больных с СД 2 типа со II ст. ожирения превышал контроль ($p<0,05$) и показатели в группах обследованных с предожирением и с I ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($p<0,05$ в обоих случаях), со II ст. ожирения без СД 2 типа (таблица 10).

У больных СД 2 типа со II ст. ожирения показаны сильные корреляции между плазменными уровнями адипонектина и адипсина ($r=-0,935$, $p<0,05$); лептина и инсулином ($r=0,787$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,835$, $p<0,05$) и HOMA-IR ($r=0,842$, $p<0,05$); адипсина с СРБ ($r=0,57$, $r=0,829$), TNF α ($r=0,903$), ЛПНП ($r=0,72$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,911$, $p<0,05$).

Изучение показателей адипокинов - лептина, адипонектина, адипсина в плазме крови у больных III степенью ожирения с СД 2 типа и без него. У больных без СД 2 типа с III ст. ожирения ($n=38$) содержание адипонектина в плазме крови понижалось относительно контроля и показателей в группе больных без СД 2 типа с I ст. ожирения и было равным 2,37(1,86-3,20) мкг/мл ($p<0,05$ в обоих случаях) (таблица 10). Концентрации адипсина и лептина в данной группе обследованных изменялись согласно тенденции, описанной ранее. Так, плазменный уровень адипсина повышался относительно контроля и показателя в группе с предожирением до 3,4(2,77-3,85) пг/мл, а лептина – до 5,51(3,89-6,51) нг/мл ($p<0,05$ во всех случаях) (таблица 10).

Данные корреляционного анализа показали в данной группе обследованных

сильные корреляции ИМТ с плазменным уровнем адипонектина ($r=-0,684$, $p<0,05$); адипсина с адипонектином ($r=-0,762$, $p<0,05$), ЛПНП ($r=0,763$, $p<0,05$), ОХ ($r=0,811$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,739$, $p<0,05$), С-пептидом ($r=0,822$, $p<0,05$); лептина с ОБ ($r=0,901$, $p<0,05$), глюкозой ($r=0,901$, $p<0,05$), адипонектином ($r=-0,421$, $p<0,05$).

У больных СД 2 типа с ИМТ ≥ 40 кг/м² ($n=31$) наблюдались более значимые изменения показателей изучаемых адипокинов. Плазменный уровень адипонектина снижался до самых низких показателей в сравнении с таковыми в ранее описанных группах больных (таблица 10). Количество адипсина в плазме крови, как и в группе без СД 2 типа с сопоставимым ИМТ, оказался выше контроля ($p < 0,05$) и достигал 3,33(2,67-3,88) пг/мл. Плазменный уровень лептина у больных СД 2 типа с III ст. ожирения превышал значения контроля и в групп с предожирением и с I ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($p<0,05$ во всех случаях), при этом не отличался от показателей в группе без СД 2 типа с сопоставимым ИМТ (таблица 10).

Данные корреляционного анализа выявили в данной группе больных корреляции адипсина с ТГ ($r=0,82$, $p<0,05$), ЛПНП ($r=0,37$, $p<0,05$), ОТ ($r=0,664$, $p<0,05$), адипонектином ($r=-0,83$, $p<0,05$); лептина с адипонектином ($r=-0,857$, $p<0,05$) и инсулином ($r=0,878$, $p<0,05$).

3.3 Оценка уровня молекул с провоспалительным действием (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ

Исследование показателей сывороточных уровней провоспалительных медиаторов в группе лиц с предожирением не выявило отклонений от контрольных показателей (таблица 11). Исследование содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в группе пациентов без СД 2 типа с I ст. ожирения не выявило изменений сывороточного уровня IL-6 от контроля, тогда как концентрация TNF α оказалась в 3 раза выше нормы и показателей в группе с предожирением ($p<0,05$) (таблица 11).

Корреляционный анализ выявил корреляции сывороточного уровня IL-6 с плазменным содержанием адипонектина ($r=-0,769$, $p<0,05$), С-пептида ($r=0,799$, $p<0,05$), лептина ($r=0,911$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,913$, $p<0,05$) и инсулина ($r=0,691$, $p<0,05$); TNF α с индексом ОТ/ОБ ($r=0,901$, $p<0,05$), адипонектином ($r=-0,757$, $p<0,05$) и HbA1c ($r=0,979$, $p<0,05$).

Таблица 11

Оценка сывороточных уровней провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) у пациентов с ожирением с СД 2 типа и без него (Me (Q₁-Q₃))

| Показатели | Группа контроля, ИМТ 18,9-24,9 кг/м ² (n=43) | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|---|---|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ \geq 40 кг/м ² | |
| | | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| IL-6, пг/мл (0-10 пг/мл) | 1,34 (0,54-1,94) | 1,28 (0,47-2,02) | 1,44 (0,59-3,21) | 1,48 (0,57-2,59) | 2,53 (1,46-3,35) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 | 4,89 (3,73-6,54) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 | 2,62 (1,29-4,74) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 p ₄₋₇ <0,05 | 5,31 (4,40-7,86) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 p ₄₋₈ <0,05 p ₅₋₈ <0,05 p ₆₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05 |
| TNFα ,пг/мл (0-6 пг/мл) | 3,29 (2,69-4,54) | 2,89 (2,60-3,88) | 8,78 (4,04-13,91) p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 | 20,03 (14,07-27,22) p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 9,65 (3,55-16,58) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 | 28,29 (15,25-43,48) p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₄₋₆ >0,05 | 15,05 (2,66-18,68) p ₁₋₇ <0,05 p ₂₋₇ <0,05 p ₃₋₇ <0,05 p ₄₋₇ <0,05 p ₆₋₇ <0,05 | 31,21 (18,20-44,54) p ₁₋₈ <0,05 p ₂₋₈ <0,05 p ₃₋₈ <0,05 p ₇₋₈ <0,05 |

У больных СД 2 типа с I ст. ожирения сывороточный уровень IL-6 не отличался от контроля и соответствовал 1,48(0,57-2,59) пг/мл, концентрация TNF α возрастала в 6 раз в сравнении с контрольными значениями и превышала таковую у больных без СД 2 типа с аналогичным ИМТ ($p < 0,05$) (таблица 11). У данной категории больных выявлены сильные корреляции IL-6 с ТГ ($r = 0,787$, $p < 0,05$); TNF α с ОХ ($r = -0,822$, $p < 0,05$).

В группе больных без СД 2 типа со II ст. ожирения сывороточный уровень IL-6 повышался относительно показателей в контроле и группе лиц с предожирением. Уровень TNF α в сыворотке крови увеличивался в сравнении с контролем ($p < 0,05$) и показателем у лиц с предожирением ($p < 0,05$) (таблица 11).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии корреляции IL-6 с ТГ ($r = 0,825$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,858$, $p < 0,05$), адипонектином ($r = -0,901$, $p < 0,05$), адипсином ($r = 0,946$, $p < 0,05$), С-пептидом ($r = 0,828$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = -0,944$, $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,39$, $p < 0,05$); TNF α с адипсином ($r = 0,997$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

В группе больных СД 2 типа с II ст. ожирения сохранилась описанная выше закономерность, отражающая повышение сывороточного содержания провоспалительных цитокинов, более выраженная для TNF α . Так, сывороточный уровень TNF α в данной группе превышал контроль в 8,5 раз ($p < 0,05$) (таблица 11).

Корреляционный анализ показал корреляции уровня IL-6 с ИМТ ($r = 0,626$, $p < 0,05$), ЛНПН ($r = 0,673$, $p < 0,05$), ОХ ($r = 0,649$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,787$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,856$, $p < 0,05$), инсулином ($r = 0,692$, $p < 0,05$), С-пептидом ($r = 0,828$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,351$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,38$, $p < 0,05$); TNF α с адипсином ($r = 0,901$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,634$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,787$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,68$, $p < 0,05$).

Количество IL-6 и TNF α в сыворотке крови в группе больных без СД 2 типа с III ст. ожирения превышали таковые в контроле ($p < 0,05$) и группе пациентов без СД 2 типа со II ст. ожирения ($p < 0,05$ в обеих группах) (таблица 11).

У обследованных лиц данной группы были показаны сильные корреляции IL-6 с КА ($r = -0,884$, $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,42$, $p < 0,05$); TNF α с НОМА-IR ($r = 0,729$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,787$, $p < 0,05$).

В группе обследованных с СД 2 типа с III ст. ожирения, сывороточный уровень IL-6 превышал таковой в контроле, группе больных СД 2 типа с меньшим

ИМТ, больных без СД 2 типа с сопоставимым ИМТ ($p < 0,05$ во всех случаях) и достигал самых высоких показателей в сравнении с другими группами. Содержание TNF α в данной группе отличалось от контрольных значений и превышало аналогичные показатели в группах больных СД 2 типа с меньшим ИМТ, больных без СД 2 типа с сопоставимым ИМТ ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица 11).

Данные корреляционного анализа в группе больных СД 2 типа с III ст. ожирения показали сильные корреляции IL-6 с ИМТ ($r = 0,828$, $p < 0,05$), ЛПНП ($r = 0,673$, $p < 0,05$), ЛПВП ($r = 0,475$, $p < 0,05$), ОХ ($r = 0,649$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,561$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,381$, $p < 0,05$), С-пептидом ($r = 0,881$, $p < 0,05$), инсулином ($r = 0,672$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,352$, $p < 0,05$); TNF α с ИМТ ($r = 0,552$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,671$, $p < 0,05$), НОМА-IR ($r = 0,729$, $p < 0,05$) и СРБ ($r = 0,522$, $p < 0,05$).

3.4 Изучение тканеспецифической экспрессии мРНК генов адипокинов и провоспалительных молекул в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ

Исследование тканеспецифической экспрессии генов адипонектина, лептина и адипсина в образцах различных типов ЖТ: висцеральная ЖТ -брыжейка тонкой кишки (БР), большой сальник (БС) и подкожная жировая ткань (ПЖТ)) вызывает большой интерес, поскольку важно понимать, вклад какой из видов ЖТ определяет циркулирующий пул важных в патогенезе ИР при ожирении адипокинов.

Изучение тканеспецифической экспрессии гена *CFD* (кодирующего адипсин) в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Исследование уровня экспрессии гена *CFD* в *жировой ткани БР* выявило его повышение в группе больных СД 2 типа с ИМТ 30-34,9 кг/м² в 2,7 раза, с ИМТ 35-39,9 кг/м² – в 3,6 раза, с ИМТ > 40 кг/м² - в 9,61 раза ($p < 0,05$, во всех случаях) в сравнении с уровнем в группе сравнения. В группе больных без СД с I ст. ожирения показано повышение экспрессии гена *CFD* - в 1,9, при ИМТ 35-39,9 кг/м² и > 40 кг/м² - в 2,1 и 8,4 раза ($p < 0,05$, во всех случаях) в сравнении с пациентами группы сравнения (рисунок 5).

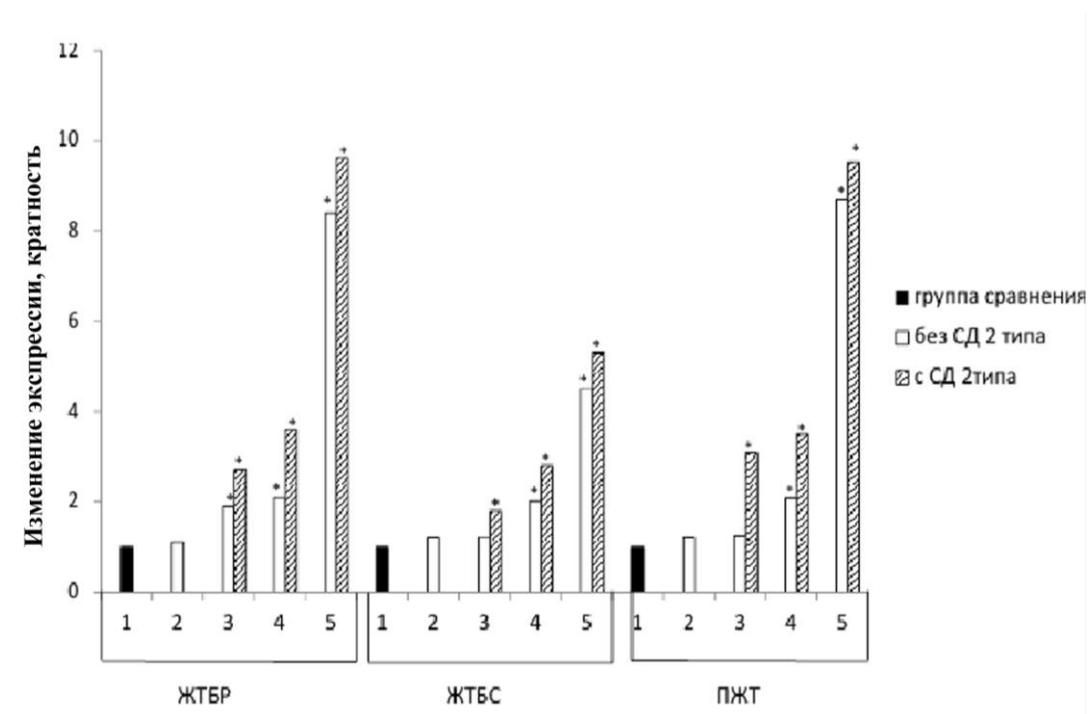


Рисунок 5. Изучение показателя уровня экспрессии гена *CFD* (отвечающего за продукцию адипсина) в ЖТ БР, БС и ПЖТ в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него.

1- группа сравнения (ИМТ 18,9-24,9 кг/м²); **2 - с избыточной массой тела** (ИМТ 25-29,9 кг/м²); **3 – с I ст. ожирения** (ИМТ 30-34,9 кг/м²); **4 – со II ст. ожирения** (ИМТ 35-39,9 кг/м²); **5- с III ст. ожирения** (ИМТ ≥40 кг/м²)

ЖТ БР – жировая ткань брыжейки, **ЖТ БС** - жировая ткань большого сальника, **ПЖТ** - подкожная жировая ткань.

Экспрессия мРНК гена *CFD* в жировой ткани БС в группе больных СД 2 типа с III ст. ожирения оказался выше соответствующих значений в группах сравнения и больных без СД 2 типа (рисунок 5).

В образцах ПЖТ экспрессия гена *CFD* в группе больных СД 2 типа с I ст. и II ст. ожирения повышалась - в 3,09 и 3,5 раза, а с III ст. ожирения более значительно - в 9,52 раза ($p < 0,05$, во всех случаях), относительно группы сравнения.

У больных ожирением без СД 2 типа был выявлен рост экспрессии гена *CFD* в группах больных с ИМТ > 35 кг/м² ($p < 0,05$, во всех случаях) относительно группы сравнения (рисунок 5).

Изучение тканеспецифической экспрессии гена *LEP* (кодирующего лептин) в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Изучение экспрессии мРНК гена *LEP*, кодирующего лептин, в различных типах жировой ткани, в целом, выявило непредсказуемые для нас изменения. В жировой ткани БР изучаемый показатель оказался выше группы сравнения в группах больных с ИМТ ≥ 30 кг/м², с СД 2 типа и без него (рисунок 6).

Интересно, что данный показатель наиболее значимо повышался в группах больных СД 2 типа с I и II ст. ожирения в сравнении с группами больных без СД 2 типа. Так, если в группе больных I ст. ожирения без СД 2 типа отмечалось достоверное повышение экспрессии гена *LEP* в 5,75 раза, то в группе больных СД 2 типа – в 15,16 раз; в группе больных со II ст. ожирения без СД 2 типа - в 21,16 раза, а с СД 2 типа - в 27,89 раза ($p < 0,05$, во всех случаях), относительно группы сравнения.

При этом, в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 типа и без него, экспрессия гена *LEP* повышалась в 6,5 раз относительно группы сравнения, что было достоверно ниже значений в группе больных со II ст. ожирения.

Особенности изменения уровня экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БС сохранялись выше описанным в жировой ткани БР. Так, показатель экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БС в группе больных СД 2 типа с I и II ст. ожирения повышался в 24,48 и 26,7 раз (соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях) относительно группы сравнения и оказался выше показателей в группе больных без СД 2 типа с аналогичным ИМТ (рисунок 6).

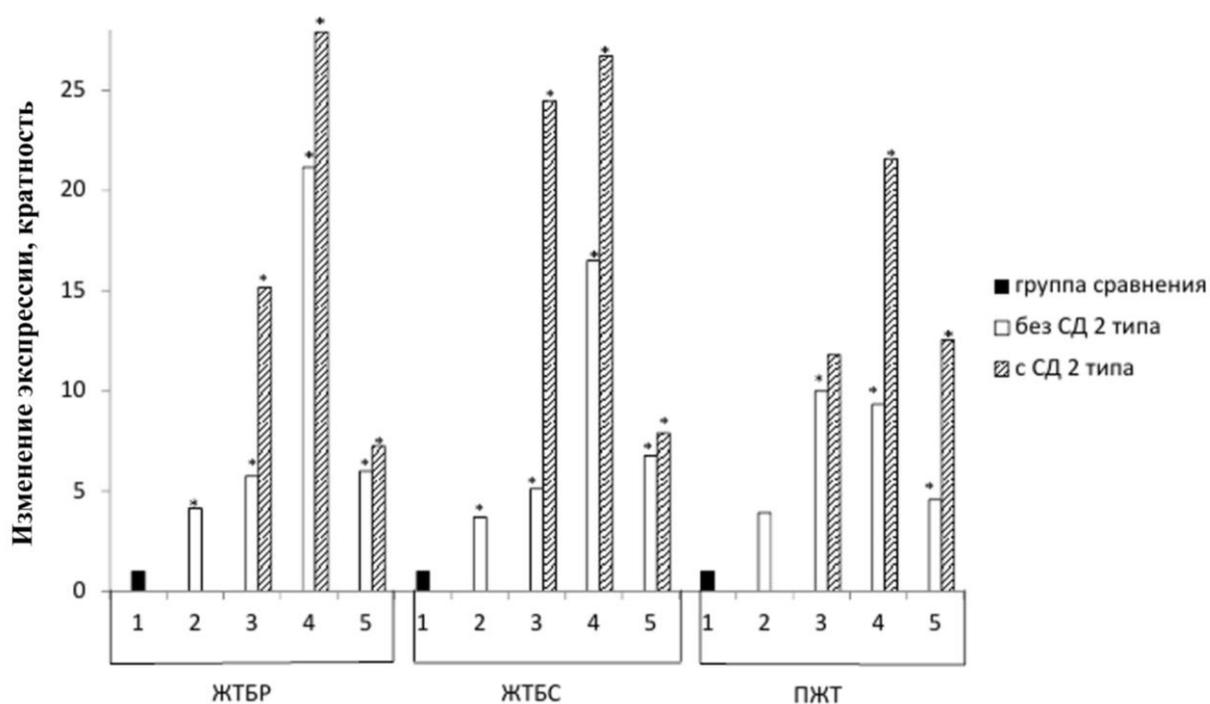


Рисунок 6. Изучение показателя уровня экспрессии гена *LEP* (кодирующего лептин) в ЖТ БР, БС и ПЖТ в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Используемые обозначения аналогичны таковым в рисунке 5.

Далее, в группах больных с СД 2 типа и без него с III ст. ожирения экспрессия гена *LEP* повысилась в 6,77 и 7,89 раза (соответственно) относительно группы сравнения (рисунок 6), но оказалась ниже показателей в группах I ст. и II ст. ожирения.

Другая тенденция была выявлена в ПЖТ. Максимальное повышение данного показателя (относительно группы сравнения) было показано у больных СД 2 типа с ИМТ 35-39,9 кг/м² - в 21,58 раза. В группе больных с ИМТ > 40 кг/м² с СД 2 типа и без него ожирения показатель экспрессии гена *LEP* в образцах ПЖТ увеличивался в 4,59 и 12,55 раз (соответственно) (рисунок 6).

Изучение тканеспецифической экспрессии гена *ADIPOQ* (кодирующего адипонектин) в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Изучение тканеспецифической экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в ЖТ позволило выявить зависимость данного показателя у больных ожирением от состояния УО. В группах больных ожирением с СД 2 типа, с повышением ИМТ, в образцах жировой ткани БР и ПЖТ уровень экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* понижался относительно группы сравнения ($r=-0,651$, $r=-0,744$, $p<0,05$,

соответственно) (рисунок 7).

В группах больных ожирением без СД 2 типа было выявлено достоверное снижение показателя экспрессии гена *ADIPOQ* (относительно группы сравнения) в биоптатах ЖТ БР и ПЖТ только на III ст. ожирения стадии (рисунок 7).

В группах больных ожирением с СД 2 и без него уровень экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* был *равномерно* понижен в биоптатах ЖТ БС (в среднем, в 3 раза относительно группы сравнения). Сравнительный анализ показал, что уровень экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в образцах жировой ткани БР и БС в группах больных без СД 2 типа сопоставимы с таковыми в группах больных с СД 2 типа с сопоставимыми ИМТ (рисунок 7). Наиболее выраженное снижение показателя экспрессии гена *ADIPOQ* было показано в жировой ткани БР и ПЖТ в группах больных ожирением с ИМТ ≥ 40 кг/м². Самые низкие значения данного показателя были зафиксированы в группе больных с СД 2 типа – в среднем, в 2,5 раза ниже группы сравнения (рисунок 7).

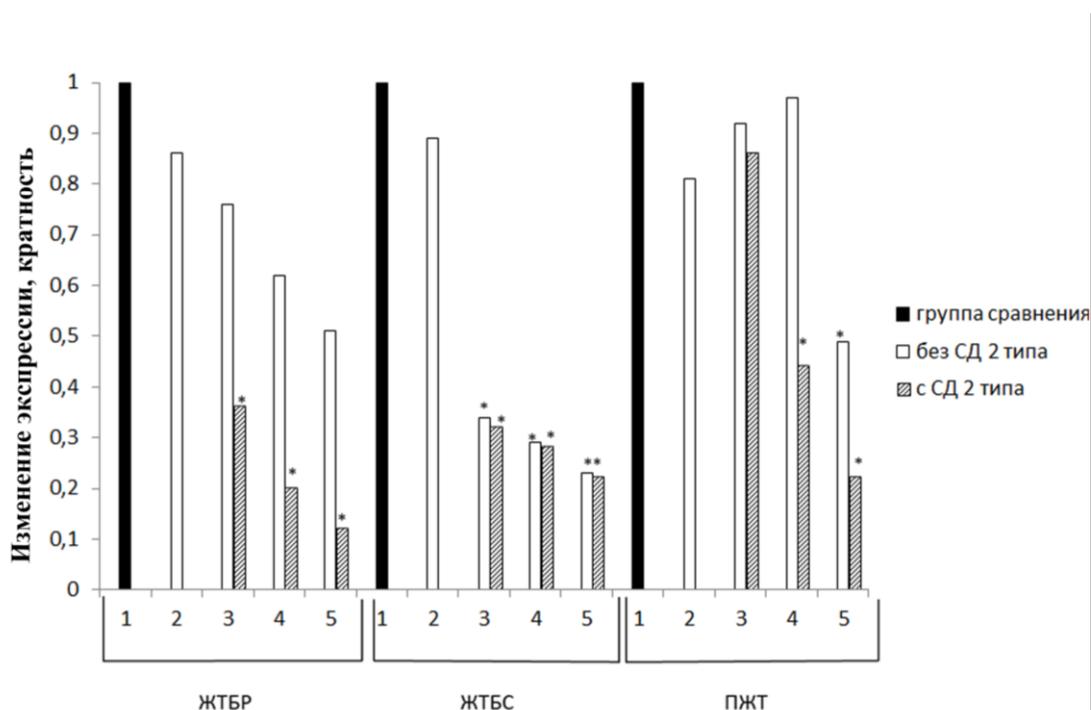


Рисунок 7. Изучение показателя уровня экспрессии гена *ADIPOQ* (кодирующего адипонектин) в ЖТ БР, БС и ПЖТ в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Обозначения как в рисунке 5.

Изучение тканеспецифической экспрессии гена *IL-6* (кодирующего ИЛ-6) в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Проведенное нами исследование показало рост экспрессии мРНК гена *IL-6* (кодирующего ИЛ-6) в

жировой ткани БР и БС, пропорционально повышению ИМТ в группах больных с СД 2 типа и без него. У больных с СД 2 типа и без него с ИМТ 30-34,9 кг/м² показатель экспрессии гена *IL-6* в жировой ткани БР повышался в 2,7 и в 2,54 раза; с ИМТ 35-39,9 кг/м² - в 3,34 и в 3,78 раза; с ИМТ > 40 кг/м² - в 5,89 и 6,70 раз относительно группы сравнения ($p < 0,05$, во всех случаях) (рисунок 16). Особенности изменения данного показателя в жировой ткани БС соответствовали выше описанным (рисунок 8).

Повышение экспрессии мРНК гена *IL-6* в ПЖТ было зафиксировано у пациентов с СД 2 типа со II ст. ожирения (в 2,23 раза) и у пациентов с III ст. ожирения независимо от состояния углеводного обмена ($p < 0,05$, во всех случаях), относительно группы сравнения (рисунок 8).

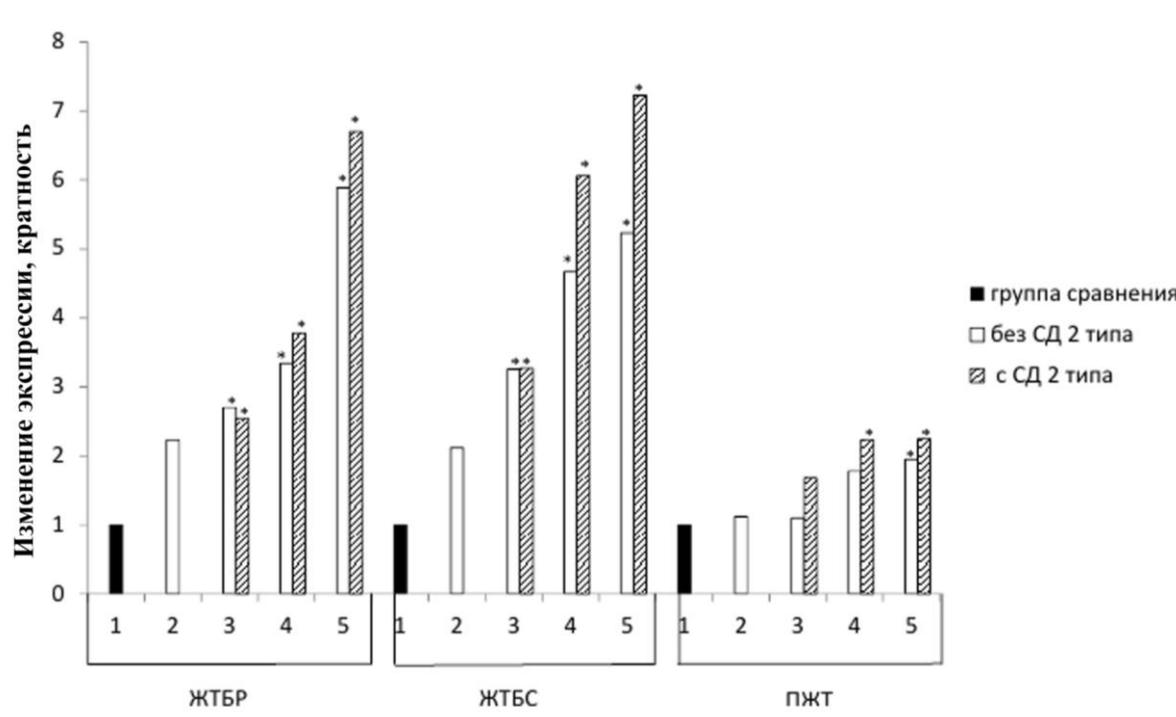


Рисунок 8. Изучение показателя уровня экспрессии гена *IL-6* (кодирующего IL-6) в ЖТ БР, БС и ПЖТ в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Обозначения как в рисунке 5.

Изучение тканеспецифической экспрессии гена *TNFa* (кодирующего TNF α) в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Изучение уровня экспрессии мРНК гена *TNFa* показало его увеличение в жировой ткани БР в группе больных СД 2 типа с I ст. ожирения в 2,91 раза; со II ст. ожирения - в 4,07 раза; при III ст. ожирения - в 6,12 раза; в группах больных без СД 2 типа - со II и III ст. в 3,87

и 3,95 (соответственно, $p < 0,05$, во всех случаях) в сравнении с показателем группы сравнения.

В группе больных СД 2 типа показатель относительной экспрессии мРНК гена *TNF α* как в жировой ткани БС и в ПЖТ оказался выше таковых в группах сравнения и больных ожирением без СД 2 типа. В группе больных СД 2 типа с III ст. ожирения наблюдалось максимальное повышение показателя. Так, уровень относительной экспрессии мРНК гена *TNF α* в жировой ткани БР в группах больных с СД 2 типа повышался в 3,28 раза, в ПЖТ - в 2,76 раза, тогда как в группах больных без СД 2 типа - в 3,10 и 2,10 раза (соответственно, $p < 0,05$, во всех случаях) относительно группы сравнения (рисунок 9).

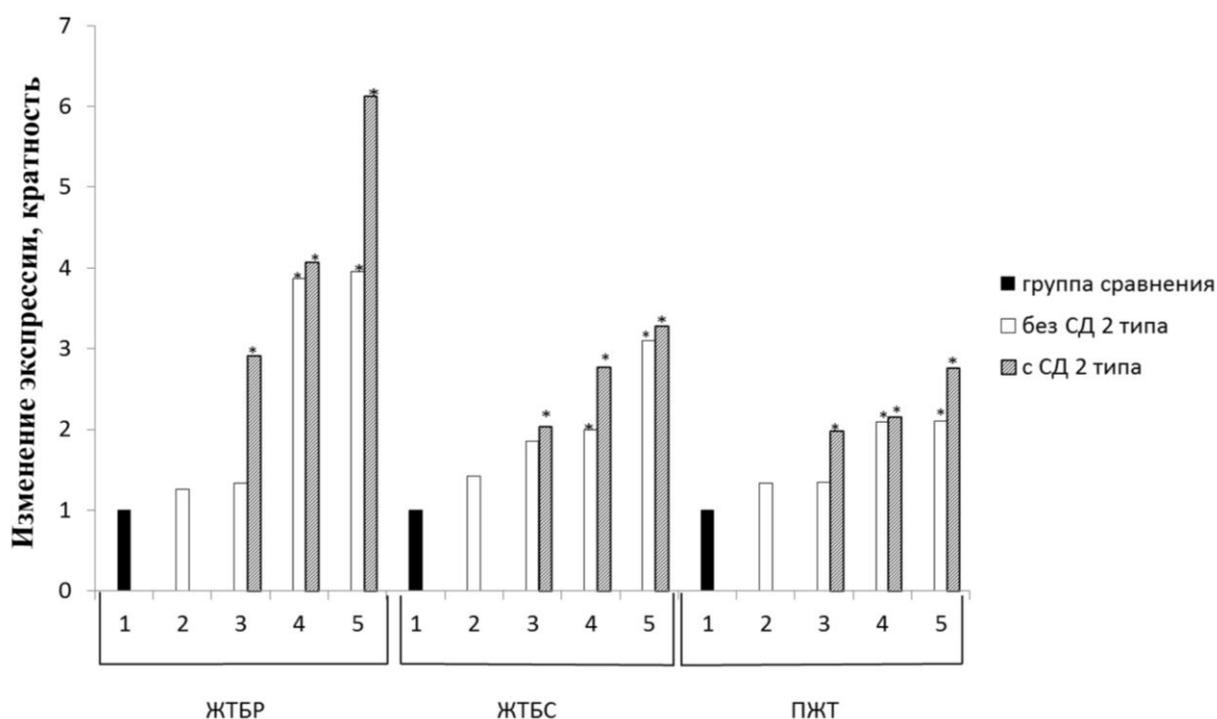


Рисунок 9. Изменение показателя относительного уровня экспрессии гена *TNF α* (отвечающий за продукцию *TNF α*) в ЖТ БР, БС и ПЖТ у больных ожирением, ассоциированным с СД 2 типа и без него. Обозначения как в рисунке 5.

Корреляции (r) ($p < 0,05$) между показателями относительным уровнем экспрессии генов *CFD*, *LEP*, *AdipoQ*, *TNF α* и *IL-6* в различных типах ЖТ с метаболическими показателями и показателями исследуемых адипокинов в сыворотке приведены в таблицах 12-16.

Таблица 12

Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции (r) между относительным уровнем экспрессии гена *CFD*, (кодирующего адипсин) в жировой ткани разной локализации с исследуемыми показателями

| Показатели | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|---|------------------|
| | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| ЖТ БР | | | | | | | |
| ОТ, см | | | | 0,874 | | | 0,562 |
| ТГ, ммоль/л | | | 0,672 | | | 0,563 | 0,944 |
| Глюкоза, ммоль/л | | | | | 0,560 | 0,450 | 0,42 |
| Лептин, нг/мл | | | | | 0,766 | | |
| Адипсин, пг/мл | | | 0,875 | | 0,450 | | 0,58 |
| ЖТ БС | | | | | | | |
| ИМТ, кг/м ² | | | | 0,757 | 0,67 | | |
| Адипонектин, мкг/мл | | | | | | 0,540 | 0,634 |
| Уровень экспрессии гена IL-6 в ЖТ БС, усл.ед. | | | | | 0,38 | | 0,459 |
| ПЖТ | | | | | | | |
| ОБ, см | | 0,561 | | | 0,611 | | 0,955 |
| Адипсин, пг/мл | | 0,474 | | 0,366 | | | 0,409 |

Таблица 13

Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции (r) между относительным экспрессии гена *LEP* (кодирующего лептин) в жировой ткани разной локализации с исследуемыми показателями

| Показатели | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|--|--|--|---------------------|---|---------------------|--|---------------------|
| | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| ЖТ БР | | | | | | | |
| ИМТ, кг/м ² | | | | 0,635 | 0,811 | | 0,911 |
| С-пептид, нг/мл | | | | | 0,842 | | |
| Глюкоза, ммоль/л | | | 0,887 | | 0,759 | | |
| Лептин, нг/мл | | | | 0,679 | 0,449 | 0,986 | |
| Уровень экспрессии гена <i>IL-6</i> ЖТ БР, усл.ед | | | | | 0,679 | | |
| ЖТ БС | | | | | | | |
| ОТ/ОБ, см. | | | | 0,911 | 0,669 | | |
| ТГ, ммоль/л | | | | | 0,619 | 0,759 | 0,509 |
| КА, усл.ед. | | | | | | | 0,419 |
| ЛПВП, ммоль/л | | | | | - 0,559 | | - 0,379 |
| Лептин, нг/мл | | | | 0,341 | 0,865 | | |
| Адипсин, пг/мл | | | | | 0,872 | | |
| Уровень экспрессии гена <i>TNFα</i> в ЖТ БС усл.ед | | | | 0,847 | 0,40 | | |

Продолжение таблицы 13

| ПЖТ | | | | | | | |
|------------------------|--|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| ИМТ, кг/м ² | | | | 0,559 | 0,833 | | |
| Глюкоза, ммоль/л | | | 0,682 | | | | |
| С-пептид, нг/мл | | | | | 0,833 | | 0,781 |
| СРБ, мл/л | | | | | 0,734 | | |
| Лептин, нг/мл | | | | | | 0,669 | 0,819 |

Таблица 14

Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции (r) между относительным уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* (кодирующего адипонектин) в жировой ткани разной локализации с исследуемыми показателями

| Показатели | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|---------------------|---|---------------------|--|---------------------|
| | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| ЖТ БР | | | | | | | |
| ОТ, см | | | | -0,53 | | - 0,641 | -0,72 |
| ИМТ, кг/м ² | | | | | - 0,64 | | |
| Глюкоза, ммоль/л | | | | -0,650 | | | -0,63 |
| Адипонектин, мкг/мл | 0,747 | 0,44 | | 0,559 | | | |
| Лептин, нг/мл | | | | | - 0,826 | | |
| Уровень экспрессии генов, усл.ед. | <i>TNFa</i> в ЖТ БР | | | | | - 0,836 | |
| | <i>LEP</i> в ЖТ БС | | -0,737 | -0,777 | -0,737 | | |
| | <i>LEP</i> в ПЖТ | | | | -0,727 | | |

| ЖТ БС | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------|--------|--|--------|--------|--------|
| СРБ, мл/л | | | | | -0,709 | | |
| Инсулин, мкЕД/мл | | | | | -0,927 | | |
| IL-6, пг/мл | | | | | | -0,713 | |
| Уровень экспрессии генов, усл.ед. | TNF α в ПЖТ | | | | | -0,789 | |
| | IL-6 в ЖТ БС | -0,833 | | | | | |
| ПЖТ | | | | | | | |
| ОТ, см | | | | | -0,697 | | |
| ИМТ, кг/м ² | | | | | | -0,744 | |
| Глюкоза, ммоль/л | | -0,647 | | | | -0,665 | -0,66 |
| С-пептид, нг/мл | | | | | | -0,977 | |
| Адипонектин, мкг/мл | | | 0,872 | | 0,631 | 0,39 | 0,562 |
| Лептин, нг/мл | | | -0,855 | | | -0,933 | |
| TNF α , пг/мл | | | | | | -0,899 | -0,745 |

Таблица 15

Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции (r) между относительным уровнем экспрессии гена *IL-6*, (кодирующего *IL-6*) в жировой ткани разной локализации с исследуемыми показателями

| Показатели | | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|------------------------|------------------------------------|--|--|------------------|---|------------------|--|------------------|
| | | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ \geq 40 кг/м ² | |
| | | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| ЖТ БР | | | | | | | | |
| ОБ, см | | | 0,899 | | | 0,717 | | |
| ИМТ, кг/м ² | | | | | 0,57 | | 0,668 | |
| Глюкоза, ммоль/л | | | | | 0,903 | | 0,801 | |
| IL-6, пг/мл | | | | 0,61 | 0,449 | 0,359 | 0,519 | |
| С-пептид, нг/мл | | | 0,785 | | 0,66 | | | |
| Адипонектин, мкг/мл | | | -0,875 | | | -0,822 | | |
| ЖТ БС | | | | | | | | |
| HbA1c, % | | | | | 0,42 | | 0,774 | |
| ИМТ, кг/м ² | | | 0,55 | | 0,41 | | | |
| Инсулин, мкЕд/мл | | | | 0,86 | 0,900 | 0,539 | | |
| НОМА-IR, усл.ед | | | | | | | 0,668 | |
| Лептин, нг/мл | | | | | 0,665 | | | |
| Адипонектин, мкг/мл | | | | | | | -0,811 | |
| Адипсин, пг/мл | | | 0,677 | 0,864 | | | | |
| IL-6, пг/мл | | | | | | 0,679 | 0,709 | |
| Уровень | <i>TNFα</i> в БР | | | | 0,832 | | | |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| экспрессии генов, усл.ед. | <i>IL-6</i> в ПЖТ | | | | | | | -0,877 |
| ПЖТ | | | | | | | | |
| ОТ, см | | | | 0,754 | | | 0,806 | |
| ОБ, см | | 0,762 | 0,902 | 0,670 | 0,814 | | | |
| Лептин, нг/мл | | | | | 0,811 | | | |
| С-пептид, нг/мл | | | | | | | 0,871 | |
| Уровень экспрессии генов, усл.ед. | <i>TNFα</i> в ПЖТ | | | | | 0,635 | | |
| | <i>IL-6</i> в ЖТ БР | | | | | | | -0,878 |

Таблица 16

Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции (r) между относительным уровнем экспрессии гена *TNF α* (кодирующего TNF α) в жировой ткани разной локализации с исследуемыми показателями

| Показатели | Группа с избыточной массой тела ИМТ 25-29,9 кг/м ² (n=34) | Группы по ст. ожирения | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|---|------------------|
| | | I ст. ИМТ 30-34,9 кг/м ² | | II ст. ИМТ 35-39,9 кг/м ² | | III ст. ИМТ ≥ 40 кг/м ² | |
| | | Без СД 2 типа (n=28) | СД 2 типа (n=12) | Без СД 2 типа (n=26) | СД 2 типа (n=20) | Без СД 2 типа (n=38) | СД 2 типа (n=31) |
| ЖТ БР | | | | | | | |
| СРБ, мг/л | | | | | 0,684 | | 0,774 |
| Адипсин, пг/мл | | | | | 0,766 | | |
| TNF α , пг/мл | | 0,409 | 0,449 | | | 0,339 | 0,479 |
| Уровень экспрессии гена <i>IL-6</i> в ЖТ БР, усл.ед | | 0,853 | | | 0,692 | | |

| ЖТ БС | | | | | | | |
|---------------------|--|--|-------|--|--------|-------|-------|
| КА, усл.ед. | | | | | | | 0,974 |
| ТГ, ммоль/л | | | | | | 0,619 | 0,559 |
| ОБ, см | | | 0,670 | | | | |
| Адипсин, пг/мл | | | | | 0,957 | | |
| НОМА-IR, усл.ед | | | | | | | 0,801 |
| ПЖТ | | | | | | | |
| Глюкоза, ммоль/л | | | | | 0,747 | | |
| С-пептид, нг/мл | | | | | 0,933 | 0,579 | |
| Лептин, нг/мл | | | 0,691 | | 0,850 | | |
| Адипсин, пг/мл | | | | | 0,975 | | |
| Адипонектин, мкг/мл | | | | | -0,899 | | |

3.5 Изучение уровней лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны в плазме крови у больных ожирением с СД 2 типа и без него натощак и после завтрака с ИМТ > 30 кг/м²

Проведенные нами предварительные исследования показали отсутствие достоверных отличий уровней гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных с различным ИМТ, а при сравнении изучаемых показателей у больных с СД 2 типа и без него с аналогичным ИМТ, показаны достоверные изменения. Поэтому, на следующем этапе исследования больные ожирением были ранжированы на две группы в зависимости от нарушения углеводного обмена - с СД 2 типа и без него, независимо от ИМТ.

В группе больных ожирением, независимо от состояния углеводного обмена тощаковые уровни инсулина и С-пептида превышали контроль ($p < 0,05$). Уровень инсулина и С-пептида у больных без СД 2 типа соответствовали 144,5 (71,1 – 228,8) - 604 (474,1 – 1151), у больных с СД 2 типа - 475,2 (351,4 – 1037,1) и 374,2 (162,8 – 915,32) нг/мл (таблица 17). При этом, уровни инсулина у больных СД 2 типа превышали таковые у пациентов без СД 2 типа ($p < 0,05$). В группе больных ожирением с СД 2 типа и без него были показаны положительные корреляции тощакового уровня С-пептида с инсулином и GIP ($p < 0,05$) (рисунок 18).

Анализ постпрандиальной динамики уровня С-пептида, и инсулина выявил повышение данных показателей в контроле и в обеих группах больных ожирением по сравнению с тощаковым содержанием. У больных ожирением с СД 2 типа количество С-пептида и инсулина превосходили контроль, уровень инсулина - и таковой у больных без СД 2 типа, и достигали 578,1 (456 – 4345) и 944,1(316,43 – 2189,87) нг/мл ($p < 0,05$) (таблица 17).

Оценка показателей GIP и GLP 1 до и после пробного завтрака в исследуемых группах больных выявила интересную динамику. Так, у больных без СД 2 типа тощаковый уровни GIP не отличался от контроля и соответствовал 35,1 (26,6 – 43,2), а количество GLP1 снижалось до 5,13 (4,3– 6,4) нг/мл относительно контрольных величин ($p < 0,05$) (таблица 17). В группе больных ожирением с СД 2 типа тощаковое содержание GIP и GLP 1 повышалось относительно контроля ($p < 0,05$) и соответствовало - 82,1 (61,3 – 175,1) и 40,7(15,0 – 62,8)нг/мл (таблица 17). Изучение постпрандиальной динамики GIP и GLP-1 в группах больных

ожирением с СД 2 типа и без него выявило постпрандиальный подъем GIP относительно тощакового уровня. Определение уровня GLP 1 в обеих группах обследованных и в контроле не выявило постпрандиального подъема. Содержание GLP 1 натощак и постпрандиально у больных без СД 2 типа соответствовало 5,13 (4,3– 6,4) и 5,0 (2,1 – 7,7) нг/мл, а в группе с СД 2 типа -40,8 (15 – 62) и 46,7 (20,8 – 69,5) нг/мл. Заслуживает внимание тот факт, что у больных с СД 2 типа как тощаковый, так и постпрандиальный уровень GLP 1 превышали контроль в 3,5 раза, а таковые в группе больных без СД 2 типа – в 8 раз (таблица 17). Плазменный уровень инсулина положительно коррелировал с показателем GLP 1 ($p < 0,05$) во всех исследуемых группах больных (рисунок 19).

В группе больных ожирением с СД 2 типа показатель глюкагона до и после пробного завтрака не отличался от контроля. В группе больных ожирением без СД 2 типа плазменный уровень глюкагона до и после тестового завтрака составил 268,5 (242,1 – 292,79) и 275 (231 – 304) нг/мл, соответственно, и оказался ниже такового в контроле и у больных ожирением с СД 2 типа ($p < 0,05$) (таблица 17). В группах контроля и больных ожирением без СД 2 типа показатель постпрандиального плазменного уровня GLP 1 положительно взаимосвязан с глюкагоном ($r = 0,71$ и $r = 0,84$, $p < 0,05$, соответственно), а у больных СД 2 типа подобных корреляций не обнаружено (рисунок 19).

Изучение тощакового и постпрандиального уровней лептина в обследуемых группах позволило выявить его максимальный тощаковый уровень у больных с СД 2 типа, который достигал 5638 (1993 – 8439) нг/мл, и был выше такового у больных без СД 2 типа (1745 (1458 – 1906)) и контроля (402,09 (173,4 – 572,2) нг/мл, ($p < 0,05$)). Во всех обследуемых группах не было выявлено постпрандиального подъема данного адипокина, но, при этом, показатели превышали контроль ($p < 0,05$), и у больных СД 2 типа количество лептина превышало таковое у обследуемых без СД 2 типа, ($p < 0,05$). Постпрандиальный уровень лептина у больных ожирением с СД 2 типа равным 3823,9 (2504 – 6736) нг/мл, а у пациентов без СД 2 типа -1468 (600 – 1547) нг/мл (таблица 17). В группах больных ожирением с СД 2 типа и без него наблюдались положительные корреляции между постпрандиальными показателями лептина и глюкагона ($p < 0,05$) (рисунок 19).

Исследование тощакового содержания грелина показало отсутствие достоверных отличий данного показателя в группе больных с СД 2 типа, в то время как у пациентов без СД 2 типа содержание грелина понижалось до 43,4 (34,1 – 57,0) в сравнении с контролем (81,09 (52,6 – 94,8)) нг/мл ($p < 0,05$). Постпрандиальный уровень грелина во всех исследуемых группах больных достоверно не изменялся относительно тощакового уровня в отличие от контроля, в которой постпрандиальный уровень снижался относительно тощаковых значений. В группе больных ожирением с СД 2 типа данный показатель превышал контроль в 2 раза, а таковой у больных без СД 2 типа - в 3 раза и соответствовал 100 (77,7 – 135) нг/мл ($p < 0,05$) (таблица 17). В контроле была показана корреляция между показателями лептина и грелина в плазме крови до завтрака ($r=0,65$, $p < 0,05$) (рисунок 19).

Таблица 17

Оценка плазменных уровней гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и лептина у больных ожирением с СД 2 типа и без него до и после тестового завтрака, Me(Q1–Q3)

| Исследуемые группы | Контрольная группа, n=64 | | Больные ожирением с СД 2 типа, n=77 | | Больные ожирением без СД 2 типа, n=89 | |
|-------------------------|--------------------------|---|--|---|---|--|
| | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| С-пептид, нг/мл | 283,0 (223,1 – 436,6) | 400,9 (310,3 – 546,5) p ₁₋₂ <0,05 | 475,2 (351,4 – 1037,1) p ₁₋₃ <0,05 | 578,0 (456,3 – 4345,65) p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 604,0 (474,0 – 1151,0) p ₁₋₅ <0,05 | 779,0 (686,6 – 1427,2) p ₅₋₆ <0,05 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 44,7 (30,1 – 61,1) | 111,1 (79,4 – 20,5) p ₁₋₂ <0,05 | 374,2 (162,8 – 915,32) p ₁₋₃ <0,05 | 944,1 (316,43 -2189,87) p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 144,4 (71,0 – 228,7) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 326,5 (172,6 – 428,0) p ₅₋₆ <0,05 |
| Грелин, нг/мл | 81,09 (52,6 – 94,8) | 55,4 (50,7 – 81,3) p ₁₋₂ <0,05 | 97,0 (72,5 – 120,5) | 100,3 (77,6 – 135,0) p ₂₋₄ <0,05 | 43,4 (34,1 – 57,0) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 33,0 (11,7 – 47,87) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| GIP, нг/мл | 37,1 (26,1 – 45,09) | 111,3 (74,1 – 159,0) p ₁₋₂ <0,05 | 82,1 (61,3 – 175,1) p ₁₋₃ <0,05 | 314,8 (242,7 – 712,2) p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 35,0 (26,5 – 43,1) p ₃₋₅ <0,05 | 77,4 (17,2 – 146,2) p ₅₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| GLP-1, нг/мл | 12,6 (10,1 – 13,8) | 13,7 (10,7 – 17,85) | 40,7(15,0 – 62,8) p ₁₋₃ <0,05 | 46,6 (20,7 – 69,54) p ₂₋₄ <0,05 | 5,13 (4,3– 6,4) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 5,0 (2,1 – 7,7) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| Глюкагон, нг/мл | 452,9 (410,1 – 483,5) | 477,8 (404,1 – 509,7) | 379,4 (58,4 651,3) | 433,7 (63,8 – 530,8) | 268,4 (242,0 – 292,7) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 275,0 (231,1 – 304,6) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| Лептин, нг/мл | 402,09 (173,4 – 572,2) | 331,4 (224,7 – 469,0) | 5637,9 (1993,6 – 8439,1) p ₁₋₃ <0,05 | 3823,8 (2504,5 – 6736,7) p ₂₋₄ <0,05 | 1745,1 (1458,0 – 1906,21) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 1468,4 (600,7 – 1547,4) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |

Примечание:

p₁- достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля до завтрака); p₂- достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа контроля после завтрака); p₃- достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с СД 2 типа до завтрака); p₄ - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа с СД 2 типа после завтрака); p₅ - достоверность различий по сравнению с группой 5 (группа без СД 2 типа до завтрака); p₆ - достоверность различий по сравнению с группой 6 (группа без СД 2 типа после завтрака); p<0,05, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок/ критерия Вилкоксона для зависимых выборок

3.6 Изучение биохимических показателей и индикаторов инсулинорезистентности у больных морбидным ожирением после гастрощунтирования

Проведенное исследование показало, что, хирургическое лечение больных ожирением приводило к значительному снижению ИМТ (с $45,65 \pm 9,87$ до $32,46 \pm 5,35 \text{ кг/м}^2$, $p < 0,05$). Спустя 18 мес после хирургического лечения (ГШ) количество больных, имеющих ИМТ $26-30 \text{ кг/м}^2$ составило 39% ($n=12$) в группе хирургической коррекции МО ($n=31$). В группе прооперированных, показатели сывороточного количества глюкозы и НbАс достоверно понижались (таблица 18) в сравнении с дооперационными величинами ($p=0,04$ и $p=0,001$, соответственно) и не отличались от показателей в группах контроля и предождирения, соответствуя $5,5(4,8 - 5,7)$ и $5,65(5,5 - 5,9)$ ммоль/л.

Таблица 18

Оценка концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина в сыворотке периферической крови и плазменные уровни инсулина и С-пептида у пациентов с ожирением до и после ГШ (Ме (Q_1-Q_3))

| Регистрируемые параметры | Характеристика обследованных | | | |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------------|
| | Здоровые доноры (n=25) | Предождирение (n=17) | Больные МО (до лечения) (n=75) | После ГШ (n=31) |
| ИМТ кг/м ² | < 25 | 26-30 | >40 | 32,45±5,35 |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Глюкоза, ммоль/л (3,9-6,4 ммоль/л) | 5,3 (5,0 – 5,9) | 5,5 (5,0-6,0) | 7,9(7,5 – 9,8) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ | 5,5(4,8 – 5,7) $p_{3-4}<0,05$ |
| НbА1с, % (< 6%) | 5,15 (5,0-5,3) | 5,8(5,1-6,2) | 8,52 (7,3–9,7) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ | 5,65 (5,5 – 5,9) $p_{3-4}<0,05$ |
| Инсулин, мкЕд/мл | 5,45 (3,12-8,23) | 6,10 (2,51-10,41) | 35,02 (29,79-70,01) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ | 5,85 (2,15-9,35) $p_{3-4}<0,05$ |
| С-пептид, пг/мл | 648,5 (474,5 – 754,5) | 656,8 (490,1 – 766,4) | 1320,2 (1100,0-2050,1) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ | 591,0 (504,8-908,6) $p_{3-4}<0,05$ |
| НОМА-IR, усл.ед | 1,26(0,76-1,91) | 1,42(0,92-1,98) | 12,4(10,3-30,9) $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$ | 1,46 (0,46-2,37) $p_{3-4} <0,05$ |

Примечание: здесь и в таблицах 19,20: p_1 - достоверность различий по сравнению с группой 1 (здоровые доноры); p_2 - достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа с предождирением); p_3 - достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с СД 2 типа с III ст., до лечения); $p < 0,05$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок/ критерия Вилкоксона для зависимых выборок

Сходная динамика была выявлена при изучении показателей инсулина и С-пептида, ($p < 0,05$ во всех случаях) (таблица 18). Значения индекса НОМА-IR были сопоставимы с контролем. Показатели липидограммы (ОХ, ЛПНП, ТГ и КА), за исключением ЛПВП, в обследуемой группе не отличались от контроля и таковых в группе предождения и не выходили за пределы референсного коридора (таблица 19). Уровень ЛПВП превышал таковой у больных до операции ($p < 0,05$), но оставался ниже контрольных показателей ($p < 0,05$).

Таблица 19

Оценка биохимических показателей липидного обмена у пациентов с ИМТ > 40 кг/м² до и после ГШ, Ме (Q_1 - Q_3)

| Регистрируемые параметры | Характеристика обследованных | | | |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------|--|-------------------------------------|
| | Здоровые доноры (n=25) | Предождение (n=17) | Больные ИМТ > 40 кг/м ² (до лечения) (n=75) | После ГШ (n=31) |
| ИМТ кг/м ² | < 25 | 26-30 | > 40 | 32,45\pm5,35 |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ОХ, ммоль/л ($< 5,2$ ммоль/л) | 4,8 (4,1 – 5,1) | 4,4 (4,0-4,9) | 6,1 (5,9 – 7,5) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 3,9 (3,1 – 4,7) $p_{3-4} < 0,05$ |
| ЛПВП, ммоль/л (до 0,9 ммоль/л) | 1,6 (1,1 – 1,8) | 1,4 (1,0-1,7) | 0,9 (0,8 – 1,1) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 1,2(0,9 – 1,3) $p_{1-4} < 0,05$ |
| ЛПНП, ммоль/л (до 3,4 ммоль/л) | 2,4 (2,0 – 2,8) | 2,2 (1,9-2,9) | 3,9 (3,0 – 4,6) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 2,1(1,9 – 2,7) $p_{3-4} < 0,05$ |
| ТГ, ммоль/л ($< 2,53$ ммоль/л) | 0,9 (0,6 – 1,3) | 1,0 (0,6-1,3) | 3,0 (2,2 – 3,6) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 0,9(0,7 – 1,7) $p_{3-4} < 0,05$ |
| КА, усл ед (до 3,9) | 1,8 (1,4-2,4) | 2,1 (1,8-2,8) | 3,6(3,2-4,8) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 2,2 (1,75-2,85) $p_{3-4} < 0,05$ |

Значения коэффициента атерогенности снижались по сравнению с исходными цифрами (до лечения) ($p < 0,05$) и были сопоставимы с контролем.

В группе пациентов с ожирением после хирургического лечения была выявлена сильная корреляция между ИМТ и СРБ ($r=0,780$, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ метаболических показателей у больных ожирением после ГШ выявил достоверное снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина до нормальных значений у всех прооперированных пациентов.

Изучение липидограммы показало, что после хирургического лечения показатели ОХ, ЛПНП и ТГ были достоверно ниже исходных значений и не выходили за пределы референсного коридора. Количество ЛПВП достоверно превышало таковой у больных до операции ($p < 0,05$), но оставалось ниже контроля.

Количество СРБ у прооперированных пациентов оказалось ниже дооперационных показателей, но, при этом, превышало контрольные значения ($p < 0,05$) и соответствовал 5,1 (2,6 – 8,0) ($p < 0,05$)(таблица 20).

Таблица 20

Оценка содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с ИМТ >40 кг/м² до и после ГШ, Ме (Q₁-Q₃)

| Регистрируемые параметры | Характеристика обследованных | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------|---|---|
| | Здоровые доноры (n=25) | Предожирение (n=17) | Больные МС (до лечения) (n=75) | После ГШ (n=31) |
| ИМТ, кг/м ² | < 25 | 26-30 | >40 | 31 – 35 |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 |
| С-реактивный белок, мг/л (до 6 мг/л) | 1,9 (1,3 – 2,2) | 3,3(2,6-3,6) | 10,2 (8,7–12,9) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ | 5,1 (2,6 – 8,0) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ |

3.7 Изучение постпрандиальной динамики лептина, гормонов гастродуоденопанкреатической системы у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ

Следующим этапом в нашем исследовании явилось изучение влияния хирургического лечения ожирения на тощаковый и постпрандиальный уровень адипокинов, гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных СД 2 типа через 18 месяцев после ГШ. Бариатрические операции рекомендованы больным ожирением с СД 2 типа с ИМТ > 35 кг/м², в связи с этим в исследование были включены пациенты с II и III степенями ожирения.

Таблица 21

Оценка плазменных уровней гормонов гастропанкреодуоденальной зоны (С-пептида, инсулина, грелина, GIP, GLP1, глюкагона) и лептина у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ (Me (Q₁-Q₃))

| Показатели | Контрольная группа (n=64) | | Больные ожирением с СД 2 типа | | | |
|------------------|---------------------------|---|--|---|---|--|
| | | | До ГШ (n=25) | | Через 18 месяцев после ГШ, (n=25) | |
| | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| С-пептид, нг/мл | 283,1 (221 – 434) | 401 (308 – 544) p ₁₋₂ <0,05 | 472 (345 - 523) p ₁₋₃ <0,05 | 568 (283 -4130) p ₃₋₄ <0,05 | 605,3 (288,1-5048) p ₁₋₅ <0,05 | 1365 (367-4953) |
| Инсулин, мкЕд/мл | 44,7 (30,11-61,24) | 111,1 (79,4 – 200) p ₁₋₂ <0,05 | 413 (200 - 793) p ₁₋₃ <0,05 | 948 (281 - 2149) p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 159 (38,4 – 478) p ₃₋₅ <0,05 | 143 (56,5 - 350) p ₄₋₆ <0,05 |
| Грелин, нг/мл | 81,13 (52,78–94,96) | 5,4 (50,7 – 81,3) p ₁₋₂ <0,05 | 96,8 (73,6 - 127) | 100 (77,3-128) p ₂₋₄ <0,05 | 92,4 (71,4–127,7) | 85,1 (59,5–109,1) p ₅₋₆ <0,05 |
| GIP, нг/мл | 37,1 (26,26 –45,0) | 111,3 (74,1 – 159,0) p ₁₋₂ <0,05 | 111 (68,3 - 174) p ₁₋₃ <0,05 | 398 (261 -768) p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 94,8 (50,8–222,5) p ₁₋₅ <0,05 | 134 (111 - 247) p ₄₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| GLP 1, нг/мл | 12,6 (9,9 – 13,8) | 13,78 (9,8 – 17,85) | 43,5 (13,75 – 59,6) p ₁₋₃ <0,05 | 31,25 (12,1-67,2) p ₂₋₄ <0,05 | 60,1 (23,6 – 68,6) p ₁₋₅ <0,05 | 54,6 (32,1 - 72) p ₂₋₆ <0,05 |
| Глюкаго | 452 | 477,8 | 378 | 430 | 330 | 433 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------|--|---|--|--|
| И, нг/мл | (409 – 482) | (403 – 508) | (47,6 - 550) | (61,7-607) | (48,6 - 558) | (50,6 - 601) |
| Лептин, нг/мл | 401 (172 – 571) | 331,4 (223 – 468) | 2424 (1431 - 6575) $p_{1-3}<0,05$ | 2994 (1684 - 6500) $p_{2-4}<0,05$ | 712 (341 - 2564) $p_{3-5}<0,05$ | 917 (403 - 6988) $p_{2-6}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$ |
| Адипоне ктин, мкг/мл | 3,59 (2,69–4,1) | | 2,01 (1,39-3,05) | | 3,7 (2,3 – 4,8) $P_{3-5}<0,05$ | |

Примечание:

p_1 - достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля до завтрака); p_2 - достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа контроля после завтрака); p_3 - достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с СД 2 типа до ГШ до завтрака); p_4 - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа с СД 2 типа до ГШ после завтрака); p_5 - достоверность различий по сравнению с группой 5 (группа после ГШ до завтрака); p_6 - достоверность различий по сравнению с группой 6 (группа после ГШ после завтрака); $p<0,05$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок/ критерия Вилкоксона для зависимых выборок, $Me(Q1-Q3)$.

Учитывая нормализацию углеводного обмена у больных после ГШ, большой интерес для нас представляла динамика С-пептида и инсулина натощак и после приема пробного завтрака у больных до и после хирургического лечения.

Уровень С-пептида у больных ожирением с СД 2 типа до и после операции оказался выше контрольных значений и соответствовал 472 (345 - 523) и 605,3 (288,1 - 5048) нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. В то же время динамика тощакового уровня инсулина была иная – у больных до хирургического лечения данный показатель повышался до 413 (200 - 793) относительно контроля 44,7 (30,11 – 61,24) ($p < 0,05$), а после лечения - снижался до 159 (38,4 – 478) нг/мл и был ниже такового в группе больных до операции ($p < 0,05$), но при этом не отличался от контроля (таблица 21). Изучение постпрандиальной динамики С-пептида и инсулина у больных до и после ГШ выявило отсутствие постпрандиального подъема инсулина у больных после операции, несмотря на выявление тенденции постпрандиального повышения С-пептида в данной группе пациентов.

Изучение динамики тощакового плазменного уровня грелина до и после ГШ не выявило существенных изменений у больных относительно контрольных значений. Однако у прооперированных больных, как и в контроле, постпрандиальный уровень гормона достоверно снижался относительно тощакового, в отличие группы больных СД 2 типа до операции, у которых существенной динамики после пробного завтрака выявлено не было (таблица 21).

В связи с тем, что в короткий послеоперационный период после хирургического лечения происходила нормализация показателей углеводного обмена (уровень глюкозы и HbA1c), исследование до- и постпрандиальной динамики GIP и GLP1 у больных СД 2 типа до и после ГШ для нас представляло большой интерес. Изучение тощаковых уровней инкретинов (GIP и GLP1) в плазме крови у пациентов до и после ГШ продемонстрировало их рост в сравнении с контролем. Показатель GIP в группе больных до операции был равен 111 (68,3 - 174), а у прооперированных пациентов - 94,8 (50,8 - 222,5) в сравнении с контрольными значениями - 37,1 (26,26 - 45,0) (нг/мл) $p < 0,05$). При этом, во всех группах исследования была зарегистрирована положительная постпрандиальная динамика: в контроле после пробного завтрака уровень инкретина повышался в 3 раза, у больных СД 2 типа до операции - в 3,6, а после проведения ГШ - в 1,4 раза. Исследование динамики изменения количества GLP1 выявило повышение тощаковых значений у больных до операции до 43,5 (13,75 - 59,6) и после ГШ - до 60,1 (23,6 - 68,6) против 12,6 (9,9 - 13,8) (нг/мл) в контроле. Однако, ни в одной из обследованных групп, как и в контроле, не было обнаружено постпрандиального подъема уровня данного инкретина (таблица 21).

Исследование тощаковых значений и постпрандиальной динамики плазменного уровня глюкагона после пробного завтрака в контрольной группе и у больных СД 2 типа до и после операции не выявило изменений. При этом, в группах больных СД 2 типа до и после хирургического лечения, тощаковые уровни гормона не отличались от таковых в группе условно здоровых доноров.

Анализ динамики изменения плазменных уровней лептина в обследуемых нами группах выявил достоверное повышение адипокина у больных СД 2 типа до операции 2424 (1431 - 6575) в сравнении с контрольными значениями 401 (172 - 571) нг/мл ($p < 0,05$). У пациентов через 18 месяцев после ГШ количество лептина снижалось относительно дооперационного уровня до 712 (341 - 2564) нг/мл ($p < 0,05$) и было сопоставимым с контролем. Исследование постпрандиальной динамики плазменного уровня данного адипокина не выявило значимых изменений относительно тощакового показателя во всех группах больных и контроле (таблица 21). Содержание адипонектина в плазме крови после ГШ оказалось выше показателя у больных до лечения (2,01(1,39-3,05)) и достигало до 3,8(2,4 - 4,9)

пг/мл ($p=0,017$), значимо не отличаясь от контрольных значений (таблица 21). Содержание адипонектина после пробного завтрака не было определено, так как по данным литературы постпрандиальный уровень данного адипокина не изменяется (Peake P.W. et al., 2003).

3.8 Изучение содержания провоспалительных молекул (IL-6, TNF α) в сыворотке крови у больных ожирением после ГШ

Исследование уровня IL-6 в сыворотке у больных после хирургической коррекции (через 18 мес) выявило увеличение данного показателя с ростом ИМТ у больных. У больных с I ст. ожирения выявлено снижение данного показателя в сравнении с пациентами до лечения ($p < 0,05$). У больных со II ст. ожирения сывороточный уровень IL-6 понижался относительно начальных данных (до операции) ($p < 0,05$), но при этом оказался выше значений контрольной группы (таблица 22).

Уровень TNF α через 18 мес после хирургического лечения был ниже значений в группе больных до операции ($p < 0,05$ во всех случаях). Важно отметить, что показатель сывороточного уровня TNF α в группе прооперированных больных повышался пропорционально росту ИМТ. Так, у больных после ГШ с ИМТ от 26 до 30 кг/м² содержание TNF α в сыворотке крови соответствовало 5,02(2,44-7,72) пг/мл, а у больных с ИМТ от 31 до 35 кг/м² - 9,65 (3,54-16,57) пг/мл. Максимальное значение TNF α было зарегистрировано у больных после ГШ с ИМТ от 36 до 40 кг/м² (таблица 22).

Мы предполагаем, что выраженность метаболического воспалительного процесса зависит от ИМТ больных. Данный тезис подтверждает наличие сильных корреляций ИМТ с TNF α ($r=0,80$, $p < 0,05$) и IL-6 ($r=0,820$, $p < 0,05$); СРБ с TNF α ($r=0,560$, $p < 0,05$), IL-6 с СРБ ($r=0,670$, $p < 0,05$).

Таблица 22

Оценка содержания провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) в периферической крови у больных ожирением с ИМТ > 40 кг/м² до и после ГШ (Ме (Q₁-Q₃))

| Показатели | Характеристика обследованных | | | | |
|---|------------------------------|--|---|--|---|
| | Контроль ная группа, | Больные ожирением (до лечения), | После ГШ, n=31 | | |
| ИМТ кг/м ² | < 25 (n=25) | >40 (n=75) | 26 – 30 (n=12) | 31 – 35 (n=11) | 36 – 40 (n=8) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| IL-6, пг/мл (0-10 пг/мл) | 1,34 (0,54- 1,94) | 5,2 (4,40-7,88) p ₁₋₂ <0,05 | 1,29 (0,58-3,14) p ₂₋₃ <0,05 | 1,44 (0,59-3,21) p ₂₋₄ <0,05 | 2,62 (1,31-4,74) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 |
| TNF α , пг/мл (0-6 пг/мл) | 3,31 (2,70- 4,55) | 31,21 (18,20- 44,54) p ₁₋₂ <0,05 | 5,02 (2,45-7,71) p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 | 9,65 (3,55-16,58) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 15,05 (2,66-18,68) p ₂₋₅ <0,05 p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 |
| С- реактивный белок, мг/л (до 6 мг/л) | 1,8 (1,29 – 2,19) | 10,1 (8,6–12,8) p ₁₋₂ <0,05 | 2,09 (1,39 – 3,39) p ₂₋₃ <0,05 | 5,2 (2,5 – 8,1) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 | 8,01 (5,29–8,69) p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05 |

Примечание: p₁- достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля до завтрака); p₂- достоверность различий по сравнению с группой 2 (больные ожирением до ГШ); p₃- достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа после ГШ с I ст.); p₄ - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа после ГШ со II ст.); значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок/ критерия Вилкоксона для зависимых выборок, Ме(Q₁–Q₃).

3.9 Сравнительный анализ содержания гормонов гастропанкреодуоденальной зоны (С-пептида, инсулина, грелина, GIP, GLP1, глюкагона) и адипокинов (лептина и адипонектина) в плазме периферической крови у пациентов с ожирением без СД 2 типа и после ГШ

В нашем исследовании проведено изучение углеводного гомеостаза в двух клинических моделях: у больных ожирением без СД 2 типа и у больных с СД 2 типа после ГШ, у которых показатели углеводного обмена нормализовались в

период от 2 до 3 недель. Поэтому, для нас представлял интерес сравнительный анализ тощаковых и постпрандиальных уровней гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных данных групп.

Таблица 23

Оценка плазменных уровней гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и лептина у пациентов с морбидным ожирением после ГШ и больных ожирением с ИМТ > 40 кг/м² без СД 2 типа (Ме (Q₁-Q₃))

| Показатели | Характеристика обследованных | | | | | |
|-------------------------|------------------------------|--|--|--|---|--|
| | Контрольная группа | | Через 18 месяцев после ГШ | | Больные ожирением без СД 2 типа | |
| | (n=64) | | (n=25) | | (n=89) | |
| | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака |
| № п/гр | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| С-пептид, нг/мл | 283,0 (223,1-436,6) | 400,9 (310,3-546,5) p ₁₋₂ <0,05 | 605,3 (288,1-5048) p ₁₋₃ <0,05 | 1365 (367-4953) P ₂₋₄ <0,05 | 604,0 (474,0-1151,0) p ₁₋₅ <0,05 | 679,0 (286,6-1427,2) |
| Инсулин, мкЕд/мл | 44,7 (30,1-61,1) | 111,1 (79,4-20,5) p ₁₋₂ <0,05 | 159 (38,4 - 478) | 143 (56,5 -350) | 144,4 (71, -228,7) p ₁₋₅ <0,05 | 226,5 (72,6 - 328,0) p ₂₋₆ <0,05 |
| Грелин, нг/мл | 81,09 (52,6-94,8) | 55,4 (50,7-81,3) p ₁₋₂ <0,05 | 92,4 (71,4 - 127,7) | 85,1 (59,5-109,1) p ₃₋₄ <0,05 | 43,4 (34,1 - 57,0) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 33,0 (11,7 - 47,87) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| GIP, нг/мл | 37,1 (26,1 - 45,09) | 111,3 (74,1-159,0) p ₁₋₂ <0,05 | 94,8 (50,8 - 222,5) p ₁₋₃ <0,05 | 134 (111 - 247) p ₃₋₄ <0,05 | 35,0 (26,5 - 43,1) p ₃₋₅ <0,05 | 77,4 (17,2 - 146,2) p ₄₋₆ <0,05 |
| GLP 1, нг/мл | 12,6 (10,1-13,8) | 13,7 (10,7-17,85) | 60,1 (23,6 - 68,6) p ₁₋₃ <0,05 | 54,6 (32,1 - 72) P ₂₋₄ <0,05 | 5,13 (4,3- 6,4) p ₁₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,05 | 5,0 (2,1 - 7,7) p ₂₋₆ <0,05 p ₄₋₆ <0,05 |
| Глюкагон, нг/мл | 452,9 (410,1-483,5) | 477,8 (404,1-509,7) | 330 (48,6 - 558) | 433 (50,6 - 601) | 268,4 (242,0-292,7) p ₁₋₅ <0,0 | 275,0 (231,1 -304,6) p ₂₋₆ <0,05 |
| Лептин, нг/мл | 402,09 (173,4-572,2) | 331,4 (224,7-469,0) | 712 (341-2564) | 917 (403-6988) p ₂₋₄ <0,05 | 1745,1 (1458,0-1906,21) p ₁₋₅ <0,05 | 1468,4 (600,7 - 1547,4) p ₂₋₆ <0,05 |

Примечание: p₁- достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля до завтрака); p₂- достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа контроля после завтрака); p₃- достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с СД 2 типа после ГШ до завтрака); p₄ - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа с СД 2 типа после ГШ после завтрака); p₅ - достоверность различий по сравнению с группой 5 (группа без СД 2 типа до завтрака); p<0,05, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок/ критерия Вилкоксона для зависимых выборок, Ме(Q₁-Q₃).

Сравнительный анализ тощакового и постпрандиального уровней С-пептида и инсулина у больных двух клинических групп показал схожую динамику.

Тощаковые уровни С-пептида у прооперированных пациентов и у больных ожирением без СД 2 типа значимо превышали контрольные показатели. В обеих группах не было выявлено постпрандиальной динамики данного показателя, в то время как в контроле количество С-пептида после пробного завтрака превышало тощаковые значения ($p < 0,05$).

Уровень инсулина в плазме у прооперированных больных до пробного завтрака достоверно не отличался от контроля, в отличие от больных ожирением без СД 2 типа, у которых гормон повышался до 144,4 (71,0 – 228,7) нг/мл и достоверно отличался от контрольных значений (44,7 (30,1 – 61,1) нг/мл), ($p < 0,05$). Как и в случае С-пептида, в обеих клинических группах не было выявлено постпрандиальной динамики данного показателя в отличие от группы контроля, в которой количество гормона достоверно повышался относительно тощаковых значений ($p < 0,05$) (таблица 23).

Исследование плазменного уровня грелина выявило у прооперированных пациентов достоверное повышение тощакового и постпрандиального уровней гормона до 92,4 (71,4 – 127,7) и 85,1 (59,5 – 109,1) нг/мл относительно таковых у больных ожирением без СД 2 типа (43,4 (34,1 – 57,0) и 33,0 (11,7 – 47,87) нг/мл, соответственно, ($p < 0,05$)). Изучаемые показатели у пациентов после ГШ не отличались от контрольных показателей. Необходимо отметить, что у прооперированных больных мы наблюдали постпрандиальное снижение продукции грелина, как и в контроле. В то время, как у больных ожирением без СД 2 типа постпрандиальной динамики выявлено не было. Учитывая важную роль инкретинов – GIP и GLP1 в формировании чувствительности клеток к инсулину, большой интерес вызывает вероятность выявления отличий их постпрандиальной динамики в обеих клинических группах. Как уже упоминалось ранее, ГШ вызывает ремоделирование ЖКТ и предполагает изменение секреции инкретинов в проксимальном и дистальном отделах кишечника.

Тощаковый уровень GIP у прооперированных пациентов превышал таковой в контроле ($p < 0,05$). В группе больных ожирением без СД 2 типа данный показатель не отличался от контрольных значений.

Динамика постпрандиального уровня GIP у пациентов после операции оказалась аналогичной таковой в контроле – количество инкретина после пробного завтрака достоверно превышало тощаковый уровень. У больных ожирением без СД 2 типа данный показатель, несмотря на выявленную тенденцию к повышению, не отличался от тощакового уровня. Постпрандиальная динамика GLP1 у прооперированных пациентов несколько отличалась от таковой в случае GIP. Так, если тощаковый уровень GLP1, как и GIP, возрастал, превышая контрольные значения в 5 раз ($p < 0,05$), то постпрандиальный уровень, в отличие от GIP у данных больных, достоверно не отличался от количества инкретина до пробного завтрака. У больных ожирением без СД 2 типа тощаковый уровень GLP1 в отличие от прооперированных пациентов не повышался, а напротив – оказался в 2 раза ниже контрольных значений. Постпрандиальной динамики, как и у прооперированных пациентов, выявлено не было (таблица 23).

Постпрандиальной динамики глюкагона, как и в контроле, у всех обследованных больных выявлено не было. Количество глюкагона до пробного завтрака у прооперированных пациентов не отличалось от контроля, а у больных ожирением без СД 2 типа - оказался достоверно ниже контроля.

Сравнительный анализ тощакового и постпрандиального плазменного уровня лептина подтвердил известный тезис, что данный показатель зависит от ИМТ. Через 18 месяцев после ГШ, ИМТ у больных соответствовал $32,45 \pm 5,35 \text{ кг/м}^2$ в отличие от больных ожирением без СД 2 типа, чей ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$. Тощаковый уровень лептина у прооперированных пациентов не отличался от контроля, а в группе больных ожирением без СД 2, достоверно превышал контрольные цифры. Постпрандиальной динамики данного показателя в контроле и в обеих клинических группах обнаружено не было.

3.10 Эффективность бариатрического вмешательства в компенсации углеводного обмена при ожирении

Широкое распространение в лечении ожирения, осложненного СД 2 типа, приобретают методы хирургической коррекции. Одним из распространенным видом хирургического лечения является гастрешунтирование (ГШ, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)). ГШ представляет собой комбинированную операцию:

рестриктивный компонент - уменьшение объема желудка и обход из пищеварительного процесса дна желудка, где сосредоточена грелин-продуцирующая зона; шунтирующий - ограничение всасывания нутриентов. Инкретины и грелин влияют на метаболизм и пищевое поведение пищи. Так, уровень грелина максимально увеличивается перед приемом пищи, тогда как продукция инкретинов GIP и GLP-1 повышается в постпрандиальный период (Hong X. et al., 2016; Кириенкова Е.В. и др., 2015).

Основным критерием проведения бариатрических операций, направленных в первую очередь на снижение массы тела, является недостаточно контролируемый СД 2 типа и ИМТ > 30 кг / м². Включение хирургического метода лечения в стандартную терапию диабета представляет собой прогресс в лечении и исследовании СД 2 типа. В результате хирургического лечения ожирения восстанавливается чувствительность тканей к инсулину и снижение ИМТ, что разрывает порочный круг развития СД 2 типа. Наиболее эффективным хирургическим методом лечения ожирения считается лапароскопическое гастрешунтирование (ГШ), сочетающий рестриктивный и шунтирующий компоненты. Гастрешунтирование исключает грелиновую зону желудка от непосредственного контакта с химусом, но, при этом возможно, повышает продукцию инкретинов (GIP, GLP 1) в ЖКТ. Гастрешунтирование, в среднем, снижает массу тела на 65-75% от исходного показателя.

Интерес представляет анализ динамики клинически важных показателей, для мониторинга лечения СД 2 типа в течение 24 месяца после ГШ. Как было сказано выше, в клиническую группу исследования были включены больные СД 2 типа с ИМТ > 40 кг/м² (III ст. ожирения или морбидное ожирение). Через 24 месяцев данный показатель снизился до 32,6 кг/м², что соответствует I степени ожирения.

В течение двух лет после операции у пациентов главные показатели углеводного обмена – плазменный уровень глюкозы и гликированного гемоглобина нормализовались. Дооперационный уровень глюкозы у больных, в среднем, соответствовал 9,34 ммоль/л, а в течение нескольких дней после операции данный показатель снижался и на протяжении двух лет наблюдения не выходил за

границы референсных показателей. При этом, количество гликированного гемоглобина до лечения соответствовало, в среднем, 8,24%, а через год после операции данный показатель нормализовался, в среднем, до 5,97% и в течение двух лет наблюдения соответствовал референсным значениям.

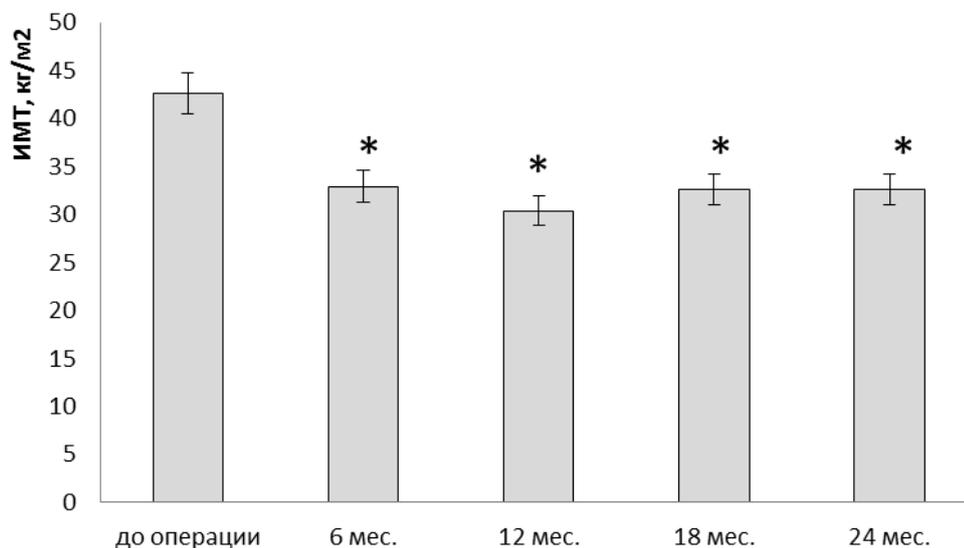


Рисунок 10. Динамика изменения ИМТ у больных морбидным ожирением с после ГШ.

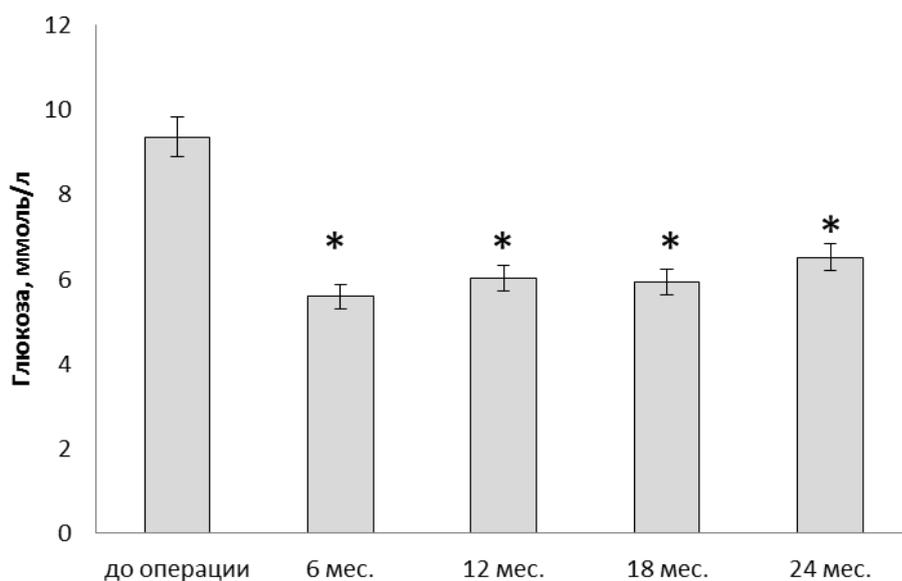


Рисунок 11. Динамика изменения уровня глюкозы у больных морбидным ожирением после ГШ

Несмотря на то, что основные исходные показатели липидного спектра у больных ожирением с СД 2 типа не выходили за пределы референсных значений, уровень холестерина и ТГ достоверно снижались через год и не повышались в течение второго года наблюдения.

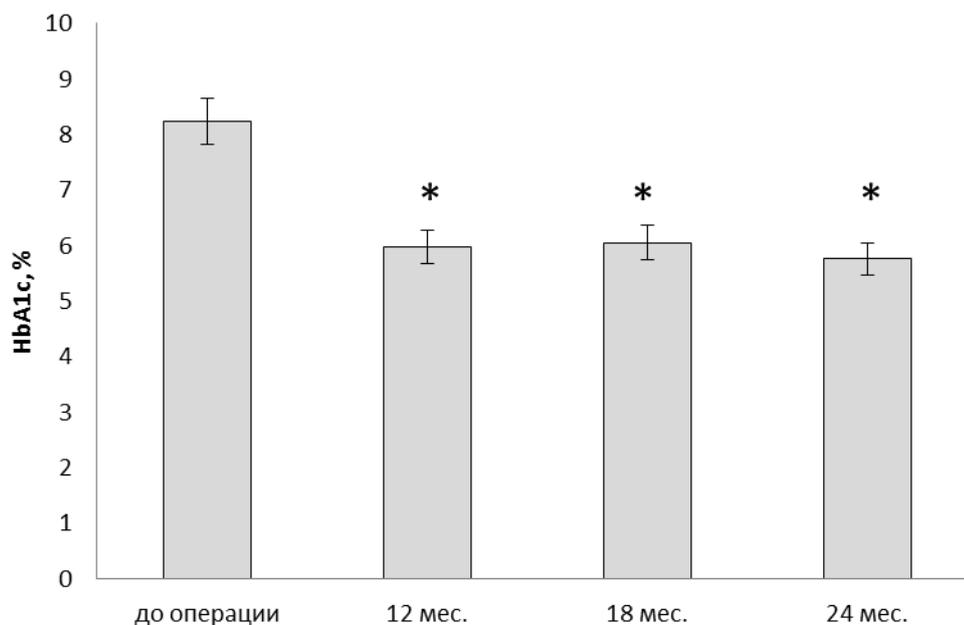


Рисунок 12. Динамика изменения HbA1C у больных морбидным ожирением после ГШ.

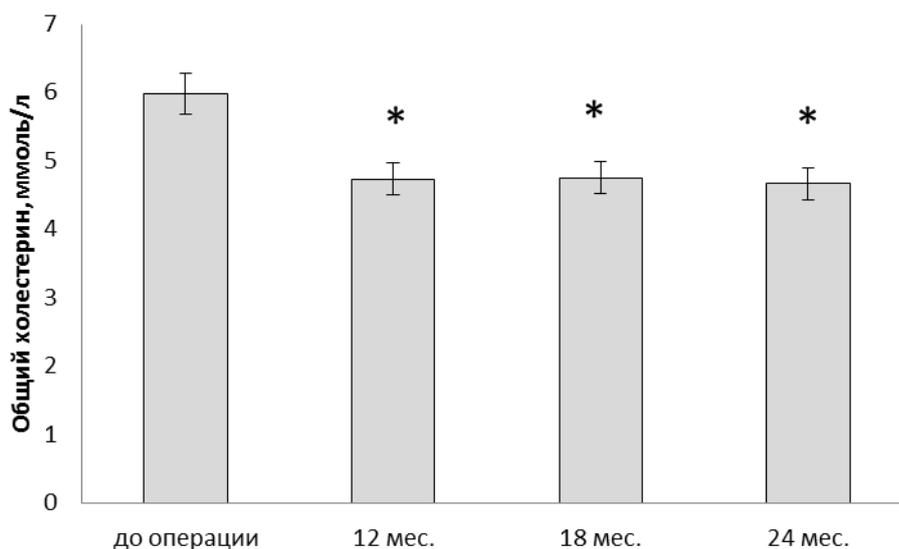


Рисунок 13. Динамика изменения уровня общего холестерина у больных морбидным ожирением после ГШ

Уровень инсулина у прооперированных больных через 6 месяцев после ГШ оказался в 3 раза ниже исходного уровня и на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено тенденции к повышению.

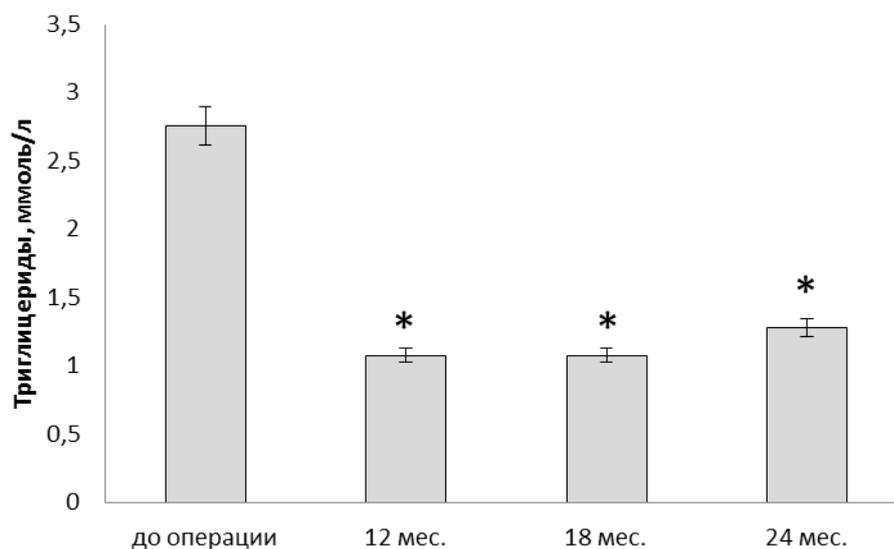


Рисунок 14. Динамика изменения уровня триглицеридов у больных морбидным ожирением после ГШ

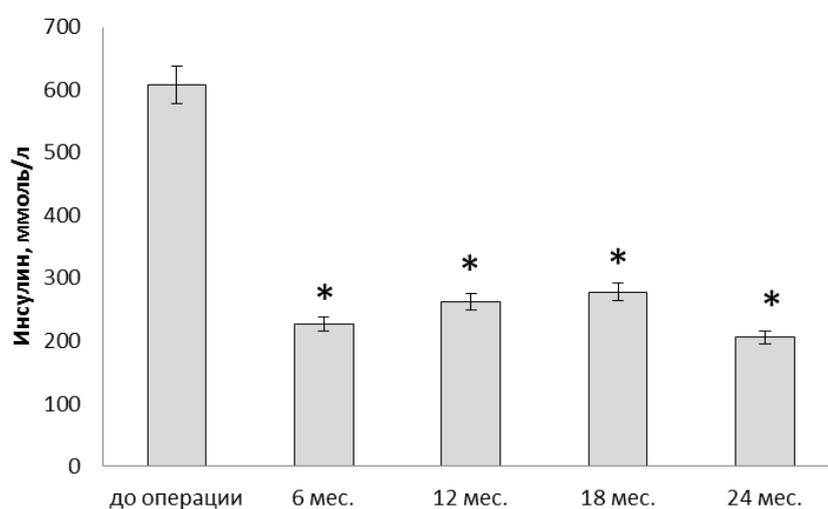


Рисунок 15. Динамика изменения уровня инсулина у больных морбидным ожирением после ГШ.

А динамика С-пептида в послеоперационном периоде оказалась противоположной. Величина данного показателя в течение второго года наблюдения (через 18 и 24 месяца) после ГШ достоверно превышали дооперационный уровень. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении

чувствительности клеток к инсулину (снижение плазменного уровня инсулина) и о восстановлении функциональной активности β -клеток аргументом и развитии стойкой ремиссии СД 2 типа после проведенного хирургического лечения.

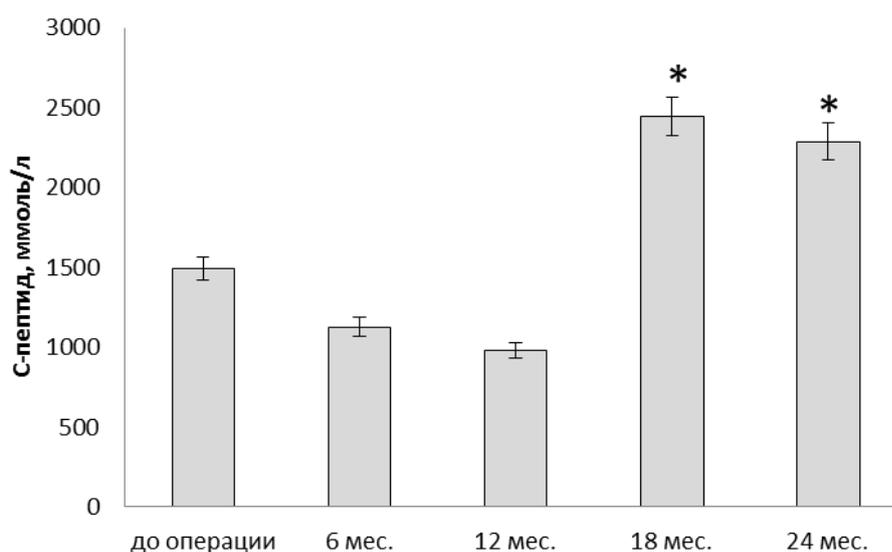


Рисунок 16. Динамика изменения уровня С-пептида у больных морбидным ожирением после ГШ.

Проведенное хирургическое лечение у пациентов с СД 2 типа приводило к улучшению их качества жизни и уменьшению коморбидных состояний, связанных с ожирением, что подтверждается снижением числа больных, страдающих повышением АД и нормализацией показателей липидного обмена (ОХ и ТГ). Если до операции ГБ была диагностирована у 75 % больных, то через год - только у 36% больных.

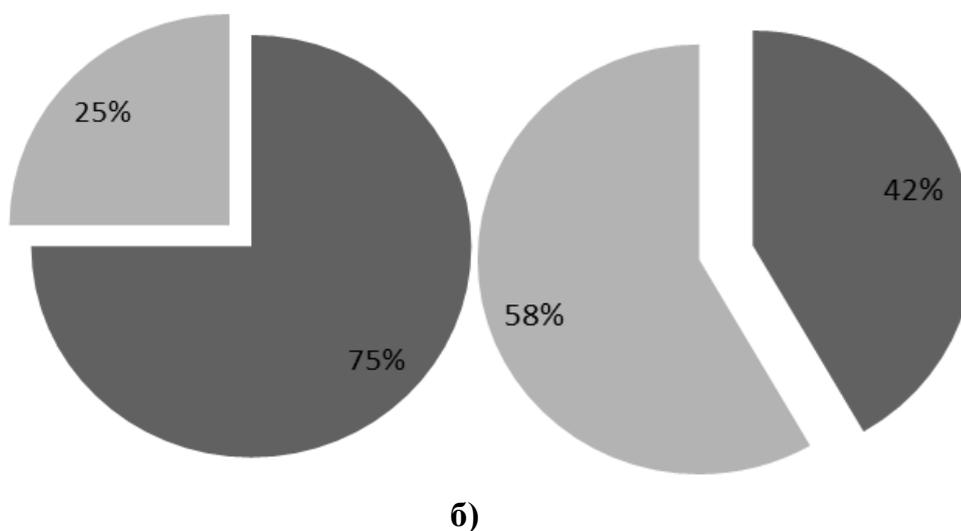


Рисунок 17. Наличие ГБ у больных морбидным ожирением до и после ГШ.
а) до операции б) через 12 месяцев

Послеоперационное наблюдение больных в течение года выявило значительное снижение количества пациентов, нуждающихся в специализированной терапии. Если до операции все больные ожирением с СД 2 типа поддерживали нормальный уровень глюкозы с помощью специализированной терапии – 67% пациентов принимали сахароснижающие препараты (ТСС), 37% - инсулин, то через год после операции только 25 % больных нуждались в терапии, из них – 17% находились на ТСС, а – 8% на инсулине.

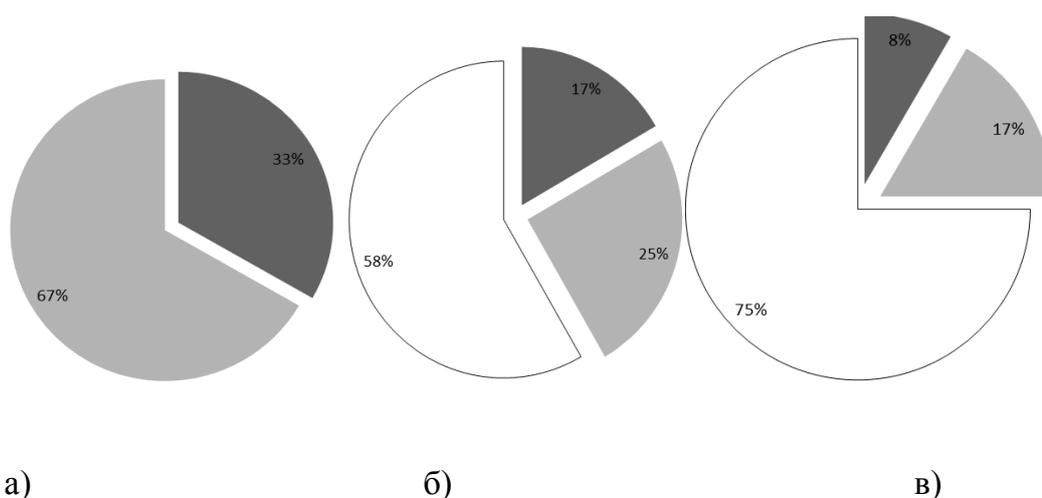


Рисунок 18. Динамика терапевтической коррекции у больных ожирением до и после хирургического вмешательства: а) до операции; б) через 6 месяцев после операции в) через 12 месяцев операции

Таким образом, на фоне изменения антропометрических показателей выявлено достоверное снижение уровня гликемии и HbA1C на протяжении двух лет у больных СД 2 типа после ГШ, что позволило им сократить прием сахароснижающих препаратов и инсулина. Наблюдение пациентов в динамике позволит оценить экономическую целесообразность хирургического лечения СД 2 типа.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Особенности тканеспецифической продукции адипокинов и провоспалительных молекул в различных депо жировой ткани

Ожирение развивается в результате депонирования ТГ в адипоцитах жировой ткани в результате длительного потребления калорий выше энергетических потребностей человека. Увеличение массы ЖТ у человека происходит в результате увеличения числа (гиперплазия) и гипертрофии отдельных адипоцитов (Tchoukalova YD. et al., 2010).

Важно отметить, что большое значение в риске развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, имеет локализация ЖТ. Это особенно важно для понимания взаимосвязи между ожирением и инсулинорезистентностью (Preis SR et al., 2010). Каждое увеличение стандартного отклонения (SD) массы подкожной жировой ткани уменьшает шансы развития резистентности к инсулину на 48%, тогда как увеличение SD массы висцеральной ЖТ увеличивает шансы развития резистентности к инсулину на 80% (McLaughlin T. et al., 2011). Эти данные могут объяснить очень высокий уровень инсулинорезистентности и развития СД 2 типа в этнических популяциях, для которых характерно наличие висцерального ожирения, несмотря на относительно низкий ИМТ (Nakagami T. et al., 2003).

Возникает закономерный вопрос - почему накопление висцерального жира связано с резистентностью к инсулину? Первое предположение состоит в том, что сам висцеральный жир по своей природе является диабетогенным. Например, в ВЖТ усиливается секреция адипокинов, которые ухудшают чувствительность к инсулину в тканях, таких как печень и мышцы. Второе предположение заключается в том, что в ВЖТ накапливаются макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины и вызывают развитие субклинического воспаления, нарушающее чувствительность к инсулину. Дополнительным механизмом развития ИР можно считать липотоксичность в периферических тканях, которая вносит свой вклад в развитие системной резистентности к инсулину в кооперации с провоспалительными цитокинами (Hardy OT et al., 2012).

Тем не менее, у больных абдоминальным ожирением не всегда развиваются клинически значимые нарушения углеводного обмена. В связи с этим, интерес вызывают механизмы компенсации, развивающиеся при увеличении массы ВЖТ, поддерживающие сывороточный уровень глюкозы в референсных значениях.

Нарушение метаболизма у пациентов с повышенным ИМТ начинается с активации липолиза и повышения уровня СЖК, которые активируют NF-κB сигнальный путь, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и развитию системной инсулинорезистентности - в печени, жировой и мышечной ткани (Samuel VT, Shulman GI., 2016.). В печени усиливается глюконеогенез, а в поджелудочной железе β-клетки теряют свою способность адекватно вырабатывать инсулин в ответ на повышение уровня глюкозы в крови.

В проведенном исследовании данные сравнительного анализа позволили объединить больных ожирением с СД 2 типа и без него в группы, не учитывая гендерные и возрастные критерии, так как не было выявлено достоверно значимых отличий по данным признакам в отношении всех исследуемых нами биохимических показателей; адипокинового и цитокинового спектра, уровней их экспрессии в висцеральной и подкожной ЖТ.

На первом этапе исследования был проведен анализ биохимических показателей в группах больных с СД 2 типа и без него, ранжированных по ИМТ (таблица 8). Как и предполагалось, у больных ожирением с нормальными показателями углеводного обмена (уровень глюкозы и HbA1c) было выявлено повышение плазменного уровня инсулина, С-пептида и индекса HOMA-IR относительно контрольных показателей (таблица 8).

Полученные нами результаты подтверждены ранее проведенными исследованиями. Повышение уровня инсулина является закономерной ответной реакцией поджелудочной железы для поддержания сывороточного уровня глюкозы в пределах нормы (Succirro E. et al., 2008; Badoud F. et al., 2016; Затолокин П.А. и др., 2017). На фоне развивающейся инсулинорезистентности β-клетки поджелудочной железы функционирует с повышенной нагрузкой, что на протяжении определенного времени (у каждого больного период компенсации индивидуальный) обеспечивает отсутствие отклонений клинически значимых параметров углеводного обмена, но впоследствии, происходит истощение субстрат

зависимой продукции инсулина, и тощаковый уровень глюкозы в крови начинает повышаться с формированием нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и развитием СД 2 типа (Балаболкин М.И., 2000; Succurro E. et al., 2008; Дедов И.И., 2013).

В связи с вышесказанным, очевидно, что исследование двух общепризнанных клинических показателей углеводного обмена - плазменного уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) недостаточно для адекватной оценки состояния углеводного обмена у больных ожирением, так как уже в группе пациентов с ИМТ от 30 до 35 кг/м² наблюдается достоверно значимое повышение индекса НОМА-IR.

Как было описано ранее, развитию ИР предшествует активация липолиза в ВЖТ, позволяющая предположить развитие существенных нарушений липидного спектра у больных. Тем не менее, ни один из показателей липидного обмена - ОХ, ЛПНП и ТГ не превышал нормальные показатели на фоне повышения ИМТ. Поэтому, изучение используемых в клинике уровней атерогенных фракций также не является достаточными для оценки метаболических нарушений при абдоминальном ожирении. Более значимыми для диагностики имеющихся отклонений гомеостаза при нормальных показателях глюкозы является изучение уровня инсулина и С-пептида, позволяющие установить наличие ИР у пациента с ожирением.

Как уже упоминалось ранее, ЖТ является сложным и активным метаболическим и эндокринным органом (Ahima RS, Flier JS 2000, Fruhbeck G. et al., 2001), секретирующим белки, оказывающие метаболическое воздействие на отдаленные клетки или ткани, и ферменты, участвующие в метаболизме стероидных гормонов (Erin E. Kershaw et al., 2004). Анатомическое расположение каждого типа депо ЖТ влияет на эндокринную функцию. Эндокринные гормоны висцеральной жировой ткани непосредственно секретируются в портальную систему и влияют на метаболизм печени. Особенность экспрессии провоспалительных цитокинов и адипокинов ВЖТ позволяют утверждать, что висцеральное ожирение провоцирует развитие СД 2 типа (Herrero L. et al., 2010; Walther T.C., Farese R.V. Jr. 2012).

Приведенные факты объясняют необходимость оценить функциональные особенности висцеральной и подкожной жировой ткани с целью оценки роли адипокинов и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых в различных типах ЖТ, в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2 типа и без него.

4.2 Роль провоспалительных медиаторов - TNF α и IL-6 в развитии инсулинорезистентности

Эпидемия ожирения во многих странах привела к серьезному увеличению распространения метаболических заболеваний, связанных с этим состоянием, - СД 2 типа, стеатогепатита, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим, большое внимание сосредоточено на изучении основных механизмов развития ожирения и сопутствующим с ним развитием субклинического хронического воспаления жировой ткани заболеваний (Hotamisligil GS., 2006; Lumeng CN, Saltiel AR., 2011; Olefsky JM, Glass CK, 2010).

Причина воспаления ЖТ не ясна и причинно-следственные связи между воспалением и осложнениями ожирения остаются не до конца исследованы. Однако остается мало сомнений в том, что степень воспаления ЖТ положительно коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности и СД 2 типа (Hotamisligil GS., 2006; Lumeng CN, Saltiel AR., 2011; Olefsky JM, Glass CK, 2010; Kotas ME, Medzhitov R., 2015). Поэтому, понимание патогенеза воспалительного ответа в ЖТ может привести к разработке новых подходов лечения СД 2 типа.

Кроме того, воспаление ЖТ - процесс самоподдерживающийся, способствующий дальнейшему развитию и прогрессированию как воспаления, так и ожирения. Одним из пусковых механизмов развития воспаления ЖТ является взаимодействие ЛПС, поступающего из кишечника, и СЖК с TLR4 или TLR2 рецепторами на плазматической мембране с последующей активацией передачи NF- κ B воспалительного сигнала. Кроме того, образуются белки, ассоциированные с повреждением гипертрофированных адипоцитов (DAMP) в условиях гипоксии и

механического воздействия внеклеточного матрикса (ЕСМ), которые распознаются внутриклеточными рецепторами – NOD-подобными рецепторами (NLR) и NLRP, активирующие совместно с NF-κB экспрессию генов, запускающих синтез провоспалительных цитокинов.

Основными провоспалительными цитокинами, играющими важную роль в патогенезе воспаления ЖТ являются *фактор некроза опухолей α (TNFα) и IL-6*. Уровень провоспалительных цитокинов в ВЖТ в 100 раз превышает их количество в крови (Fernandez-Real J. M., et al., 2003), что свидетельствует об ауто- и паракринном механизме их действия. После активации NF-κB может усиливаться синтез и секреция хемокинов, таких как MCP1 (также известный как CCL2), адипоцитами, что приводит к инфильтрации провоспалительных макрофагов (Reilly SM, Saltiel AR., 2017).

Развитие вызванных ожирением воспалительных сигналов активирует серинкиназы, которые блокируют действие инсулина. Среди них - JNK, которая в ответ на взаимодействие СЖК с TLR рецепторами вызывает синтез воспалительных цитокинов (Chiang, S. H. et al., 2009; Baker, R. G., Hayden, M. S. & Ghosh, S., 2011). Большинство данных указывают на то, что JNK и, возможно, другие стресс-активируемые киназы, играют важную роль в блокировании передачи сигналов от рецептора инсулина путем серинового / треонинового фосфорилирования субстратов рецептора инсулина, тем самым снижая фосфорилирование тирозина и активацию последующих сигналов (Zick, Y., 2005).

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о повышении содержания IL-6 в сыворотке крови у больных ожирением с ИМТ ≥ 35 кг/м² с СД 2 типа и без него относительно показателя контрольной группы и пациентов с предожирением (таблица 11). При проведении корреляционного анализа было выявлено более высокое содержание (в 2 раза) цитокина у больных ожирением с СД 2 типа в сравнении группой больных ожирением без СД 2 типа ($p < 0,05$) (таблица 11). Высокие корреляции между уровнем IL-6 и ИМТ ($r = 0,819$, $p < 0,05$), с показателями липидного и углеводного обменов у больных ожирением с СД 2 типа

позволяют сделать вывод о важной роли данного цитокина в патогенезе как ожирения, так и формировании инсулинорезистентности при висцеральном ожирении. Концентрация IL-6 в сыворотке крови в группе пациентов с ожирением (II и III ст.) и с СД 2 типа коррелировала с биохимическими показателями: ТГ ($r=0,776$, $r=0,54$, $p<0,05$), ЛНПН ($r=0,682$, $r=0,465$, $p<0,05$), ОХ ($r=0,646$, $r=0,659$, $p<0,05$) и КА ($r=0,847$, $r=0,39$, $p<0,05$). В этой же группе больных ожирением (II и III ст.) с СД 2 типа были выявлены сильные положительные корреляции между IL-6 и С-пептидом ($r=0,819$, $r=0,89$, $p<0,05$), инсулином ($r=0,680$, $r=0,672$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,923$, $r=0,362$, $p<0,05$).

В группе больных с ИМТ от 35 до 40 кг/м² без СД 2 типа были выявлены положительные корреляции количества IL-6 с показателями липидного: с ТГ ($r=0,816$, $p<0,05$ - II ст.) и КА ($r=0,867$, $p<0,05$) и углеводного обменов: с инсулином ($r=0,71$, $p<0,05$ - I ст.) и уровнем глюкозы ($r=-0,39$, $r=-0,42$, $p<0,05$ - II и III ст.).

Выявленные нами взаимосвязи находят подтверждение в источниках научной периодики, свидетельствующих, что IL-6 играет важную роль в метаболической регуляции (Pal M. et al., 2014), особенно в гомеостазе глюкозы (Febbraio MA. et al., 2004). Кроме того, изучена его роль в секреции инсулина, и есть доказательства того, что этот цитокин повышает секрецию инсулина, активируя фосфолипазу C (PLC) - инозитол трифосфата (IP3) зависимый путь (Suzuki T. Et al., 2011). Кроме того, продемонстрировано дуалистическое влияние IL-6 на действие инсулина в скелетных мышцах (Nieto-Vazquez et al., 2008). В частности, краткосрочное лечение IL-6 приводило к улучшению толерантности к глюкозе и повышению чувствительности к инсулину, тогда как длительное лечение IL-6, напротив, способствовало развитию противоположного эффекта - непереносимости глюкозы и формированию резистентности к инсулину (Nieto-Vazquez et al., 2008; Kim TH. et al., 2013). В эксперименте было показано, что истощение IL-6 способствовало нормализации углеводного обмена и веса (Klover et al., 2005), а в клинических испытаниях – подавление выработки цитокина восстанавливало резистентность к инсулину при СД 2 типа, ассоциированном с ожирением (Mashili et al., 2013).

IL-6, вырабатываемый адипоцитами при ожирении, стимулирует рекрутирование макрофагов из костного мозга в ЖТ, способствуя развитию

воспаления и инсулинорезистентности ЖТ (Kraakman MJ et al., 2015). В процессе запуска активации воспалительной реакции провоспалительные цитокины - IL-6, IL-1 и TNF α активируют протеинкиназы (Akt/PKB, GSK-3 β , p70S6K и др.), которые фосфорилируют серин/треониновые остатки инсулинового рецептора (IRS) и нарушают инсулиновый сигнал. Таков предполагаемый сценарий развития инсулинорезистентности, вызванный развитием воспалительной реакцией ЖТ (Aderem A., Ulevitch R. J., 2000; Шварц В.Я., 2009; Peppas M. et al., 2010; Litvinova L.S. et al., 2014) (рисунок 4).

Как уже упоминалось ранее, IL-6 стимулирует выработку инсулина поджелудочной железой. Данный факт объясняет выявленную нами позитивную корреляцию IL-6 с инсулином у больных ожирением без СД 2 типа. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что повышенное содержание IL-6 приводит к увеличению количества глюкагон-подобного пептида 1 (GLP 1) в плазме, который обладает инкретиновыми свойствами. Поэтому IL-6 способен непосредственно повышать секрецию инсулина и опосредованно, стимулируя секрецию GLP 1 интестинальными L-клетками и α -клетками поджелудочной железы (Kahles F. et al., 2014; Wueest S. et al., 2017).

Характеристика генов, экспрессируемых в ЖТ, является ключом к пониманию патогенеза ожирения и разработке методов лечения этого заболевания. Содержание биологически активных цитокинов, вырабатываемых в ЖТ - адипокинов и провоспалительных цитокинов в крови может отражать состояние синтетических процессов в ткани. Учитывая многократное повышение количества изучаемых медиаторов в жировой ткани относительно соответствующих показателей в крови, роль регуляторного ауто/паракринного воздействия цитокинов на метаболизм ЖТ значительна. Нашей целью было сравнение экспрессии генов адипокинов и провоспалительных цитокинов в висцеральной и подкожной ЖТ для определения возможности участия медиатора в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2 типа и без него.

Во всех группах больных ожирением с СД 2 типа и без него наблюдалось повышение уровня экспрессии мРНК гена IL-6 в ЖТ брыжейки и большого сальника относительно группы сравнения. У больных СД 2 типа была выявлена корреляция данного показателя с ИМТ ($r=0,59$, $r=0,44$ $p < 0,05$). При изучении

экспрессии данного гена в *материале ПЖТ* у больных СД 2 типа (II и III ст. ожирения) и у пациентов без СД 2 типа (III ст. ожирения) была выявлена подобная динамика - значительный рост в сравнении показателя группы сравнения ($p < 0,05$, во всех случаях) (рисунок 8). Интересно, что значение данного показателя в материале ПЖТ во всех обследованных группах больных (*с СД 2 типа и без него*) оказалось ниже такового в висцеральной ЖТ (БС и БР) ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждаются и другими исследованиями (Wajchenberg V.L., 2000; Fain J.M. et al., 2004; Choe S.S. et al., 2016).

Анализируя данные проведенного корреляционного анализа, было показано, что у больных ожирением с $ИМТ < 40 \text{ кг/м}^2$ с СД 2 типа и без него показатель сывороточной концентрации IL-6 зависит от его синтеза в жировой ткани БР ($r=0,62$, $r=0,45$ для больных ожирением с СД 2 типа и без него, соответственно $p < 0,05$). В то время, у больных с $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$ (при морбидном ожирении (МО) – показатель сывороточного уровня IL-6 зависит от его продукции в жировой ткани БР и БС ($r=0,36$, $r=0,52$ и $r=0,68$, $r=0,71$ - для больных МО с СД 2 типа и без него, соответственно $p < 0,05$) (таблица 15).

В таблице 15 приведены корреляции показателя относительного уровня экспрессии гена IL-6 в образцах ЖТ разной локализации с антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ и ОБ), а также параметрами углеводного и липидного обменов, свидетельствующие о метаболических эффектах IL-6. Нами были выявлены положительные корреляции показателя сывороточного уровня IL-6 с параметрами углеводного обмена - инсулином, С-пептидом и гликированным гемоглобином. Показатель относительной экспрессии гена IL-6 в жировой ткани БР был положительно взаимосвязан - с глюкозой, С-пептидом; в жировой ткани БС - с гликированным гемоглобином, инсулином и индексом НОМА-IR и показатель экспрессии гена IL-6 в ПЖТ - отрицательно с уровнем экспрессии гена IL-6 в жировой ткани БР и БС в группе больных МО с СД 2 типа. Представленные корреляции свидетельствуют об участии IL-6, продуцируемого в жировой ткани БР и БС, в формировании лабораторных маркеров СД 2 типа, и как следствие, в развитии ИР при ожирении.

С другой стороны, выявленная в исследовании в группе больных с II – III ст. ожирения без СД 2 типа сильная положительная связь показателя плазменного

уровня инсулина с уровнем экспрессии *mPНК* гена *IL-6* в жировой ткани БС и сывороточной концентрацией *IL-6* и отрицательная между сывороточным уровнем *IL-6* с глюкозой, доказывает *протекторные свойства IL-6 в поддержании нормальных показателей УО у больных ожирением.*

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о возможной роли *IL-6* в развитии воспаления у больных ожирением с СД 2 типа и вкладе данного медиатора в развитие нарушения чувствительности к инсулину, несмотря на протекторную роль данного адипокина на углеводный и липидный обмены при ожирении без СД 2 типа.

Таблица 24

Вклад разных депо жировой ткани в плазменный/сывороточный уровень адипокинов и провоспалительных молекул у больных ожирением с СД 2 типа и без него (по данным корреляционного анализа)

| Адипокины | АО без СД 2 типа | АО с СД 2 типа |
|------------------|---|-----------------------|
| Адипонектин | БР, ПЖТ (<40 кг/м ²); ПЖТ (>40 кг/м ²) | ПЖТ |
| Адипсин | ПЖТ | БР; БС |
| Лептин | БР, БС (<40 кг/м ²); ПЖТ (>40 кг/м ²) | |
| <i>IL-6</i> | БР (<40 кг/м ²); БР, БС >40 кг/м ²) | |
| TNF α | БР | |

Противоречивые данные упомянуты в некоторых исследованиях о неоднозначной роли *IL-6* в процессе воспаления (Lorpnow H. et al., 2011). Корреляционный анализ позволил вывить статистически значимые корреляции показателя сывороточного уровня *IL-6* с С-реактивным белком в группе больных ожирением с СД 2 типа ($r=0,37$, $p<0,05$), что подтверждает результаты других авторов о стимулирующем эффекте высокого уровня провоспалительных медиаторов (*IL-6*, TNF α , PAI-1) при ожирении на продукцию СРБ гепатоцитами (Балаболкин М.И., 2000; Rydén M. et al., 2002; Weisberg S.P. et al., 2006; Ye J. et al., 2007; Wen H. et al., 2011). У больных ожирением без СД 2 типа подобных закономерностей выявлено не было.

Среди провоспалительных цитокинов TNF- α является одним из наиболее важных провоспалительных медиаторов, который активно участвует в развитии резистентности тканей к инсулину и патогенезе СД 2 типа. Высокий уровень TNF-

α вызывает развитие резистентности к инсулину в адипоцитах и периферических тканях, нарушая передачу инсулинового сигнала посредством фосфорилирования серина, что приводит к развитию СД 2 типа (Akash MSH. et al., 2018).

Во всех группах обследованных больных с СД 2 типа и без него было показано увеличение количества TNF α в сыворотке крови в сравнении с контролем и группой предождения (таблица 11) ($r=0,50$, $p < 0,05$). Важно, что выявленная динамика усиливалась пропорционально ИМТ в группе больных с СД 2 типа. Необходимо подчеркнуть, что уровень цитокина у больных СД 2 типа, как и в случае с IL-6, превышал таковой в группе пациентов с ожирением без СД 2 типа с аналогичными значениями ИМТ ($p < 0,05$) (таблица 11). Полученные результаты находятся в соответствии с данными, полученными при изучении тканеспецифической экспрессии гена TNF α во всех типах ЖТ. Уровень экспрессии мРНК гена TNF α в группах больных *ожирением* с СД 2 типа оказался существенно выше, даже в группе пациентов с I ст. ожирения, относительно *группы сравнения* (рисунок 9). Наиболее активна в отношении экспрессии гена TNF α оказалась ЖТ БР. Так, наиболее выраженный подъем данного показателя относительно группы сравнения был выявлен при исследовании материала ЖТ БР в группе больных ожирением с III ст. ожирения с СД 2 типа (в 6,2 раза). В группах больных без СД 2 типа уровень экспрессии гена TNF α также оказался повышенным во всех образцах ЖТ, но достоверные отличия были выявлены только у *больных с ИМТ ≥ 35 кг/м²*.

Корреляционный анализ продемонстрировал зависимость количества TNF α в сыворотке крови у больных с СД 2 типа и без него от экспрессии гена TNF α в образцах брыжейки тонкого кишечника ($r=0,36$ и $r=0,49$, $p < 0,05$, соответственно) (таблица 16).

Согласно данным корреляционного анализа, нами обнаружены сильные позитивные корреляции сывороточного количества TNF α с показателями углеводного обмена – HbA $_{1c}$ ($r=0,988$ и $r=0,66$, $p < 0,05$ - II ст. и III ст), индексом НОМА-IR ($r=0,718$, $p < 0,05$ - III ст) и СРБ ($r=0,776$ – II ст.; $r=0,523$ – III ст.) в группах с СД 2 типа. Вызывают интерес корреляции между уровнем экспрессии одноименного гена в подкожной ЖТ с глюкозой ($r=0,758$, $p < 0,05$ – II ст), С-пептидом ($r=0,924$, $p < 0,05$ – II ст), а в жировой ткани БС – с индексом НОМА-IR ($r=0,801$, $p < 0,05$ – III ст) в группах больных с СД 2 типа.

У больных без СД 2 типа ассоциаций выявлено гораздо меньше: показатель экспрессии мРНК гена TNF α коррелировал только с С-пептидом ($r=0,59$, $p<0,05$) в подкожной ЖТ в группе больных морбидным ожирением (таблица 16).

Ранее упоминалось, что одним из важных механизмов развития инсулинорезистентности является фосфорилирование серина молекулы субстрата IR (IRS-1) под влиянием провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6 (Aderem A., Ulevitch R.J., 2000; Mathis D., 2013). Учитывая тот факт, что при ожирении регистрируется значимый рост продукции адипоцитами и макрофагами ЖТ провоспалительных факторов, закономерными являются полученные нами данные о более высоких показателях сывороточных уровней TNF α и IL-6 и экспрессии одноименных генов в ЖТ в группах больных с СД 2 типа. Роль фосфорилирования серина IRS-1 в качестве важного патогенетического фактора в развитии инсулинорезистентности при ожирении доказана многими экспериментальными и клиническими исследованиями (Perra M. et al., 2010).

Далее, нами были проанализированы корреляции сывороточного уровня TNF α с показателями углеводного и липидного обменов. Установлено, что изучаемый показатель был взаимосвязан с некоторыми показателями липидного обмена - с уровнем ТГ в группах больных с СД 2 типа и без него со II ст. ожирения ($r=0,44$, $r=0,521$ – соответственно); ОХ ($r=0,623$ – в группе больных с СД 2 типа со II ст. ожирения). Дополнительным доказательством роли абдоминального ожирения в патогенезе СД 2 типа являются выявленные корреляционные отношения сывороточной концентрации TNF α с отношением ОТ/ОБ в группах больных с СД 2 типа с СД 2 типа и без него ($r=0,91$; $r=0,53$, соответственно, $p<0,05$ во всех случаях), а также уровня экспрессии мРНК гена TNF α в ЖТ БС с ТГ в группах больных с СД 2 типа и без него с ИМТ ≥ 35 кг/м² (таблица 16).

Уровень TNF α в сыворотке крови положительно коррелировал с содержанием СРБ в сыворотке крови в группе больных СД 2 типа. Обнаружены корреляции показателя экспрессии мРНК гена TNF α в образцах жировой ткани БР с СРБ (таблица 16).

Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали способность IL-6 и TNF α влиять на взаимную экспрессию, усиливая, при этом, выработку других провоспалительных цитокинов (Choe S.S. et al., 2016).

Доказательством данного тезиса являются выявленные нами позитивные корреляции показателя экспрессии IL-6 с уровнем экспрессии TNF- α в жировой ткани БР в группе больных СД 2 типа и в ПЖТ – в группе больных без СД 2 типа (таблица 16). Однако в научной литературе описаны данные о способности описанных провоспалительных цитокинов подавлять секрецию друг на друга (Steensberg A., 2003).

Заключение:

- *В группах больных ожирением с СД 2 типа и без него определена повышенная активность висцеральной ЖТ, преимущественно ЖТ БР, в отношении продукции провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF α в циркулирующем пуле крови, в отличие от ПЖТ, что, вероятно, можно объяснить интенсивной микроциркуляцией в этой ткани и ее свойством выполнять функции вторичного лимфоидного органа, защищая организм человека и животных от перитонеальных антигенов.*
- *Повышение уровня TNF α и IL-6 в крови и показателей транскрипции мРНК одноименных генов в образцах ЖТ в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него, а также наличие положительной корреляции этих медиаторов с СРБ свидетельствуют о важной роли ЖТ в развитии хронического воспаления, более выраженного у больных СД 2 типа.*
- *В группах больных ожирением с СД 2 типа показано влияние ИМТ на показатели циркулирующего пула провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α) и экспрессию мРНК гена IL-6 в образцах ЖТ БР и БС, гена TNF α в образцах ЖТ БР. Показатели циркулирующего пула провоспалительных цитокинов и уровня экспрессии их одноименных генов оказались выше в группе с СД 2 типа в сравнении с таковыми в группе больных без СД 2 типа.*
- *Выявлена дуалистическая роль IL-6 при ожирении: протекторная функция IL-6 проявляется в поддержании референсных показателей УО в группе больных ожирением (<40 кг/м²) без СД 2 типа. Данный факт доказывают положительные корреляции плазменного количества инсулина с сывороточной концентрацией IL-6 и показателем экспрессии его гена в ЖТ БС и отрицательная корреляция количества IL-6 с глюкозой. В группе больных СД 2 типа показатель экспрессии гена IL-6 в образцах висцеральной ЖТ (БР и БС) имеет большое количество позитивных корреляций со всеми показателями УО, что подтверждает факт участия цитокина в развитии инсулинорезистентности при ожирении.*
- *Повышение показателей провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) в крови, определяемое ростом показателей экспрессии их генов в висцеральной ЖТ, и наличие корреляций с антропометрическими и показателями углеводного и липидного обменов позволяет предположить важную роль данных цитокинов в системном метаболизме при ожирении.*

4.3 Роль адипокинов (адипсина, лептина, адипонектина) в изменении метаболизма в процессе развития ИР при ожирении

Адипсин (С3а) является сильным стимулятором секреции инсулина, увеличивая уровни АТФ, свободного Ca^{2+} (Cook et al., 1987). У больных СД 2 типа с недостаточностью β -клеток выявлен дефицит адипсина (Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B., et al., 2014). Адипсин, подобно инкретинам, которые обеспечивают поступление регуляторных сигналов от ЖКТ, передает сигналы от ЖТ к поджелудочной железе.

Лептин – один из основных адипокинов ЖТ, регулирующий пищевое поведение наряду с адипсином. Выработка лептина в ЖТ зависит от массы накопленного жира. Адипокин проникает через ГЭБ и действует на различные структуры мозга у людей с нормальным весом, подавляя аппетит и формируя чувство насыщения. *Адипсин и лептин* являются ключевыми адипокинами, которые оказывают противоположное действие на центр голода. Адипсин активирует *центр голода*, выработка которого повышается в процессе липолиза, а *лептин* возбуждает *центр насыщения*, синтез которого повышается в процессе липогенеза (Lo J.C. et al., 2014).

В процессе проведения настоящего исследования было показано повышение (относительно контроля) количества адипсина в плазме крови во всех группах больных *ожирением* с СД 2 типа *и без него* (таблица 10). Повышение данного показателя отмечалось также в группе пациентов с предожирением и возрастало по мере увеличения ИМТ, *независимо от наличия СД 2 типа* (таблица 10).

Повышение адипсина в циркуляции объясняется развитием гипертрофии адипоцитов, характерной для ожирения (Sopasakis V.R. et al. 2004). Тем не менее, корреляционный анализ не выявил зависимости количества адипсина в плазме крови от ИМТ обследованных нами больных *ожирением*, что соответствует данным других клинических исследований (Schwingshackl L. et al., 2014). Повышение плазменного уровня данного адипокина при ожирении объясняется его стимулирующим эффектом на β -клетки, активность которых повышается для поддержания уровня глюкозы в пределах референсных значений. Тем не менее, как показано в эксперименте, количество адипсина может снижаться, несмотря на наличие ожирения, что приводит к подавлению активности поджелудочной

железы, снижению выработки инсулина и развитию СД 2 типа (Zhou Q. et al., 2018).

Отмечается, что образование адипсина в жировой ткани и его количество в крови повышается у больных ожирением с СД 2 типа на стадии, когда сохраняется способность β -клеток вырабатывать инсулин. Тогда как на стадии перехода СД из инсулиннезависимого в инсулинзависимый, продукция адипсина снижается, несмотря на гипертрофию адипоцитов (Schwingshackl L. et al., 2014).

Интересно, что в группе больных ожирением I ст. без СД 2 типа выявлены корреляции количества адипсина в плазме крови с клинически важными показателями углеводного обмена – с индексом НОМА-IR ($r = -0,961$, $p < 0,05$), HbA_{1c} ($r = -0,881$, $p < 0,05$), инсулином ($r = 0,773$, $p < 0,05$) и С-пептидом ($r = 0,843$, $p < 0,05$). Данные ассоциации свидетельствуют о запуске адаптационных механизмов, которые поддерживают показатели углеводного обмена в пределах нормы при ожирении. В группах больных с ИМТ ≥ 35 кг/м² таких закономерностей нами обнаружено не было.

Полученные результаты логично интерпретируются. Ранее были приведены факты, свидетельствующие о важной роли адипсина в стимуляции β -клеток поджелудочной железы. Отсутствие адипсина в экспериментальных моделях приводит к снижению образования инсулина и развитию нарушения толерантности к глюкозе. Внутривенная инфузия адипокина животным с диабетом приводила к понижению количества глюкозы, за счет стимуляции продукции инсулина. Обследование больных СД 2 типа подтверждает снижение содержания адипсина в крови на фоне функциональной недостаточности β -клеток (Lo J.C. et al., 2014).

Показано, что во всех группах больных ожирением с СД 2 типа и без него, независимо от показаний ИМТ, показатели ЛО не выходили за пределы референсных значений. Даже у больных с ИМТ ≥ 40 кг/м² – уровни ОХ, ТГ и КА не превышали верхнюю границу референсных значений (таблица 5). Данный интересный факт объясним, принимая во внимание особенности системного влияния адипсина на метаболизм. Адипокин с протеином, стимулирующим ацетилирование (САП), способствует поступлению глюкозы в адипоциты и синтезу ТГ, благоприятно влияя на показатели их сывороточных уровней (Shillabeer G. et al., 1992; Cianflone K. et al., 2003; Аксенова Н.Н., 2014).

В подтверждение вышесказанному нами обнаружены сильные корреляции между концентрацией адипсина в плазме и сывороточным уровнем ТГ и ЛПНП у больных ожирением с СД 2 типа и без него ($p < 0,05$); между плазменным уровнем адипсина и ОХ ($r = 0,810$, $p < 0,05$), ЛПНП ($r = 0,762$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,738$, $p < 0,05$) в группе больных ожирением без СД 2 типа с ОТ ($r = 0,663$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,81$, $p < 0,05$) и ЛПНП ($r = 0,36$, $p < 0,05$) у больных ожирением с СД 2 типа.

Обнаруженные нами в обеих клинических группах с ожирением взаимосвязи уровня экспрессии гена *CFD* в ЖТ БР с сывороточным содержанием глюкозы и ТГ свидетельствуют о системном действии адипсина. В тоже время, позитивные корреляции показателя экспрессии гена *CFD* в образцах жировой ткани БС с ИМТ ($r = 0,768$ – группа больных ожирением без СД 2 типа; $r = 0,69$ – группа больных ожирением с СД 2 типа, $p < 0,05$ во всех случаях); в образцах жировой ткани БР - с ОТ (объем талии); в образцах подкожной ЖТ - с ОБ (объем бедер), позволяют предположить, что кроме системного действия, адипсин оказывает локальное (аутокринно-паракринным) влияние на в метаболизм УО и ЛО в ЖТ. Оказывая благотворное действие на плазменные показатели углеводного и липидного обменов, адипсин способствует депонированию жира в адипоцитах, способствуя повышению ИМТ при ожирении. Выявленные нами корреляции подтверждают наш тезис о важной роли адипсина в регуляции липидного обмена у пациентов с ожирением.

Заключение:

- *Показана корреляция показателей УО и ЛО с показателями плазменного уровня адипсина и экспрессией одноименного гена в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него. Мы предполагаем, что усиление его выработки в ЖТ может расцениваться как компенсаторная реакция, обеспечивающая нормальные показатели жирового обмена (у больных с СД 2 типа и без него) и углеводного обмена (у больных без СД 2 типа).*
- *Уровень адипсина в плазме у больных СД 2 типа зависит от его образования в ВЖТ (БС и БР), в группе больных без СД 2 типа – в ПЖТ. Выявленные корреляции показателя плазменного уровня адипсина и экспрессии одноименного гена в разных типах депо ЖТ с антропометрическими и клинически важными лабораторными показателями свидетельствуют о системном и локальном (в пределах ЖТ) механизмах действия данного адипокина.*

Многочисленные исследования свидетельствуют о роли гиперлептинемии в

развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа, основанной на положительных взаимосвязях между уровнем лептина, ИМТ и индексом НОМА-IR (Rasmussen-Torvik L.J. et al., 2013).

У всех больных с ИМТ ≥ 35 кг/м² с СД 2 типа и без него было выявлено повышение количества лептина в плазме крови ($p < 0,05$), пропорциональное повышению ИМТ (таблица 10) ($r = 0,928$ – у больных без СД 2 типа, $r = 0,955$ – у больных с СД 2 типа, $p < 0,05$ в обоих случаях). В группах больных с II ст. ожирения с СД 2 типа и без него лептин был связан с отношением ОТ/ОБ ($r = 0,849$, $r = 0,76$ соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях). При проведении сравнительного анализа плазменного уровня лептина в группах с СД 2 типа и без него с аналогичным ИМТ не показал достоверных отличий (таблица 10), что подтверждает зависимость выработки данного адипокина от массы ЖТ.

Показано, что инсулин стимулирует выработку лептина, когда адипоциты поглощают глюкозу в постпрандиальный период и развивается чувство сытости. В то же время, имеет место быть отрицательная обратная связь, когда лептин повышает чувствительность тканей к инсулину, способствуя снижению уровня глюкозы в крови и, следовательно, способствует подавлению высвобождения инсулина. Следовательно, инсулинорезистентность тесно связана со снижением чувствительности к лептину даже у больных без СД 2 типа (Lloret A. et al., 2019). Данный факт подтверждается высокими показателями (в сравнении с контролем) индекса НОМА-IR и количеством С-пептида и инсулина в группе больных с ИМТ ≥ 31 кг/м² без СД 2 типа (таблица 8).

Развитие инсулинорезистентности на фоне гиперлептинемии у больных ожирением объясняется наличием общих сигнальных молекул – киназ: JAK2/STAT-3 и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа). Поэтому лептин, конкурируя за эти молекулы с инсулином, нарушает инсулиновый сигнал (Thon M. et al., 2016). В проведенном исследовании сильные положительные корреляции количества лептина и инсулина в плазме крови у больных, независимо от состояния углеводного обмена, подтверждают данный механизм. Так, в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа и без него обнаружены следующие корреляции: $r = 0,935$ и $r = 0,776$ ($p < 0,05$) в обоих случаях, соответственно; в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 - $r = 0,869$ ($p < 0,05$). Кроме того, в группе больных со II ст.

ожирения с СД 2 типа были обнаружены корреляции показателя количества лептина в плазме крови с HbA_{1c} ($r=0,824$, $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=0,831$, $p<0,05$). В группе больных с III ст. ожирения без СД 2 типа количество лептина в плазме крови коррелировало с диагностическими критериями СД 2 типа у больных с висцеральным ожирением - ОБ ($r=0,900$, $p<0,05$) и глюкозой ($r=0,900$, $p<0,05$). На наш взгляд, сильные положительные корреляции лептина с маркерами УО у больных ожирением без СД 2 типа являются дополнительным доказательством участия лептина в развитии инсулинорезистентности.

На следующем этапе было показано повышение уровня экспрессии гена *LEP* во всех типах ЖТ (висцеральной и подкожной) (рисунок 6). Зафиксирован рост данного показателя в образцах ЖТ БР и БС во всех группах обследованных с СД 2 типа и без него относительно группы сравнения (независимо от ИМТ), даже у пациентов с избыточной массой тела. Важно, что в группах больных с СД 2 типа показатель экспрессии гена *LEP* в образцах жировой ткани БР, БС и ПЖТ превышал таковой в группах пациентов без СД 2 типа с аналогичным ИМТ (рисунок 6). Для ПЖТ была выявлена интересная закономерность – уровень экспрессии гена *LEP* повышался (относительно группы сравнения) во всех группах больных с СД 2 типа, но максимальный подъем был зафиксирован у пациентов со II ст. ожирения (в 21,48 раза). *Показатель экспрессии гена LEP в образцах ПЖТ в группах больных без СД 2 типа с I и II ст. ожирения превышал таковой в группе сравнения*, тогда как у пациентов с III ст. ожирения не отличался от показателей в группе сравнения и обследованных с избыточной массой тела (рисунок 6).

Достоверное снижение показателя экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БР и БС в группах больных с ИМТ >40 кг/м², независимо от состояния углеводного обмена, представляется для нас важным фактом. Для ПЖТ данная закономерность была выявлена только в группе больных СД 2 типа со II ст. ожирения (рисунок 6). Обнаруженное понижение показателя уровня экспрессии мРНК гена *LEP* биоптатах висцеральной ЖТ у больных ожирением, на первый взгляд, может показаться *парадоксальным*, принимая во внимание сохранение высокого уровня циркулирующего пула адипокина при морбидным ожирении и зависимость показателя его количества в плазме крови от ИМТ. Вероятно, в группе больных с ИМТ >40 кг/м², когда плазменный уровень лептина достигает максимального

количества, запускается *принцип/механизм* обратной связи, являющийся универсальным в организме человека, подавляющий экспрессию гена лептина в ЖТ. Тем не менее, количество лептина в плазме крови сохраняется высоким, поскольку при такой степени ожирения масса ЖТ составляет более 50% от общей массы тела. Полученные нами результаты были подтверждены и другими исследованиями (Steril F. et al., 2008).

Вероятно, снижение показателя экспрессии гена *LEP* адипоцитами *висцеральной и подкожной ЖТ* является результатом их чрезмерной гипертрофии. Гипертрофированные адипоциты погибают в результате запуска апоптоза иммунокомпетентными клетками, формируются КПС, что вызывает снижение выработки лептина на единицу массы жировой ткани (Шварц В., 2009). Известно, что количество КПС увеличивается пропорционально числу гипертрофированных адипоцитов (Chawla A. et al., 2011).

Данные корреляционного анализа показали, что в группах больных с ИМТ $< 40 \text{ кг/м}^2$ с СД 2 типа и без него показатель количества лептина в плазме зависит от его выработки в жировой ткани БР ($r=0,67$, $r=0,46$, $p<0,05$) и БС ($r=0,352$, $r=0,865$, $p<0,05$) (таблица 13). В то время как в группе больных с ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$, независимо от состояния УО, данный показатель достигал высоких значений за счет образования адипокина в *подкожной ЖТ*. Данное заключение основывается на наличии положительных корреляций показателя количества лептина в плазме с показателем экспрессии гена *LEP* в *подкожной ЖТ* ($r=0,66$, $p<0,05$ – без СД 2 типа; $r=0,82$, $p<0,05$ – с СД 2 типа) (таблица 13). Полученные нами данные об особенностях экспрессии гена *LEP* в группе больных с ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$ частично подтверждаются другими лабораториями. Ученые Кембриджского университета Montague С.Т. и Prins J.В. (1997) показали более высокие показатели экспрессии мРНК гена *LEP* у больных с ИМТ $\geq 45 \text{ кг/м}^2$ в подкожной ЖТ в сравнении данным показателем в жировой ткани БС (Montague С.Т. et al., 1997). Сведения подобного характера были описаны и другими авторами (Fain J.N. et al., 2004).

Роль лептина в регуляции метаболизма подтверждают выявленные корреляции между количеством лептина в плазме и показателем экспрессии одноименного гена в ЖТ разной локализации с антропометрическими и клинико-лабораторными параметрами УО и ЛО (таблица 13). Были выявлены

положительные корреляции показателя экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БР и ПЖТ с ИМТ во всех группах больных, независимо от состояния углеводного обмена (таблица 13), а также показателя экспрессии одноименного гена в жировой ткани БС с отношением ОТ/ОБ. В группе больных СД 2 типа показаны сильные положительные корреляции между показателем экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БР и ПЖТ с количеством глюкозы и С-пептида. Тогда как показатель уровня экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БС коррелировал с показателями липидного обмена (с ТГ – $r=0,77$ в группе больных с III ст.ожирения без СД 2 типа, $r=0,63$ и $r=0,52$ в группе больных со II и III ст.ожирения с СД 2 типа, $p<0,05$ соответственно; КА - $r=0,42$ в группе больных с III ст.ожирения с СД 2 типа; ЛПВП - $r=-0,57$ и $r=-0,39$ в группе больных со II и III ст.ожирения с СД 2 типа).

Более высокие показатели экспрессии гена *LEP* в жировых депо в группах больных СД 2 типа и отсутствие достоверных отличий показателя количества адипокина в плазме в группах с СД 2 типа и без него свидетельствуют не только о системном, но и о локальном механизме действия лептина на формирование ИР в пределах ЖТ.

Заключение:

- *В группах больных ожирением (с ИМТ <40 кг/м²), независимо от состояния углеводного обмена, плазменное содержание лептина зависит от висцеральной ЖТ (БС и БР). В то время как в группе больных с ИМТ >40 кг/м², независимо от состояния УО, данный показатель достигал высоких значений за счет образования адипокина в подкожной ЖТ. В группах больных с III ст. ожирения, с СД 2 типа и без него, уровень экспрессии гена в ВЖТ (БР и БС) и ПЖТ снижается в сравнении с аналогичными показателями у больных с меньшим ИМТ.*
- *Корреляции плазменного уровня лептина и уровня экспрессии его гена в различных типах ЖТ с антропометрическими и лабораторными показателями УО и ЛО у больных ожирением, независимо от состояния углеводного обмена, свидетельствуют об участии лептина в метаболизме при ожирении*

Адипонектин является адипокином с широким спектром биологической активности - улучшает чувствительность к инсулину в инсулинзависимых тканях (жировая и мышечная ткань), модулирует воспалительные реакции и играет решающую роль в регуляции энергетического обмена (Ruan H, Dong LQ., 2016). В

физиологических условиях концентрация адипонектина в плазме крови у людей колеблется от 2 до 20 мкг / мл (Wang ZV, Scherer PE, 2016), что в 1000 раз выше инсулина. Выявлено, что уровень адипокина обратно коррелирует с ИМТ и степенью выраженности ИР (Aleidi S. et al., 2015). Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами (Ouchi N. et al., 2011). Адипонектин усиливает секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 макрофагами и клеточными элементами сосудов ЖТ человека (Freitas Lima LC et al., 2015). Кроме того, данный адипокин способствует поляризации макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа M2 (Ohashi et al., 2010).

Самым важным метаболическим эффектом адипонектина является его сенсibiliзирующее действие в отношении инсулина. Подавляя провоспалительные реакции, адипокин регулирует чувствительность к инсулину (Iannitti T, Graham A, Dolan S, 2015).

Метаболические и противовоспалительные эффекты адипонектин реализует через свои рецепторы - AdipoR1 и AdipoR2. Изменение экспрессии гена адипонектина (ADIPOQ), плазменного количества адипонектина и экспрессии его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 в разных типах ЖТ при ожирении приводят к нарушению сложных механизмов регуляции метаболизма на системном и пара/аутокринном уровне (Nannipieri M. et al., 2007; Aleidi S. et al., 2015).

Представленные результаты свидетельствуют о достоверном снижении содержания адипонектина в плазме крови относительно контроля только в группе больных с ИМТ ≥ 40 кг/м² с СД 2 типа и без него (таблица 10). При этом, наиболее существенные изменения данного показателя отмечались в группе больных СД 2 типа относительно пациентов без СД 2 типа с аналогичным ИМТ (в 1,5 раза) (таблица 10).

Оценка уровня экспрессии мРНК гена адипонектина (*ADIPOQ*) в образцах висцеральной ЖТ (БС и БР) и ПЖТ позволила получить интересные результаты. Нами были установлены разнонаправленные изменения данного показателя в группах больных с СД 2 типа и без него.

Так, в группах больных *ожирением* с СД 2 типа наблюдалось снижение (относительно группы сравнения) уровня экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в образцах жировой ткани БР и ПЖТ при повышении ИМТ ($r = -0,66$, $r = -0,744$,

$p < 0,05$, соответственно) (рисунок 7).

У больных ожирением без СД 2 типа достоверное снижение экспрессии гена *ADIPOQ* относительно группы сравнения в образцах жировой ткани БР и ПЖТ регистрировалось *только у обследованных с III ст. ожирения* (рисунок 7). Показатель экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* у пациентов данной группы в образцах жировой ткани БС был ниже, в среднем, в 3 раза, во всех группах больных с СД 2 типа и без него относительно группы сравнения. Сравнительный анализ не выявил достоверных отличий данного показателя в жировой ткани БР и БС в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него с аналогичным ИМТ (рисунок 15). Достоверные *межгрупповые* отличия показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в группах больных с СД 2 типа и без него были обнаружены только в жировой ткани БР и ПЖТ у пациентов с ожирением с ИМТ ≥ 40 кг/м². Данный показатель у больных с СД 2 типа оказался в 2,5 раз ниже при сравнении с группой больных без СД 2 типа (рисунок 7).

Согласно данным, наиболее высокий уровень экспрессии гена *ADIPOQ* зафиксирован в ПЖТ, определяющий уровень данного адипокина в плазме крови (Nakatsuji H. et al., 2014; Houde A.A., Légaré C., 2015). Проведенный нами корреляционный анализ показал, что плазменный уровень адипонектина в группе больных с ИМТ < 40 кг/м² *без СД 2 типа* коррелирует с показателем экспрессии гена *ADIPOQ* в биоптатах жировой ткани БР и ПЖТ, а в группах больных с ИМТ > 40 кг/м² с СД 2 типа и без него - с показателем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ (таблицы 14).

На следующем этапе были проанализированы корреляции плазменного количества адипонектина и уровня экспрессии его одноименного гена в различных типах ЖТ, полученных у больных ожирением с СД 2 типа и без него, с показателями УО и ЛО и антропометрическими данными. Научная периодика свидетельствует о том, что данные показатели отрицательно коррелируют с массой ЖТ и степенью выраженности инсулинорезистентности (Aleidi S., Issa A., 2015; Diez J. J., Iglesias P., 2003). В группах больных ожирением с СД 2 типа и без него содержание адипонектина в плазме негативно коррелировало только с антропометрическими характеристиками и с параметрами липидного обмена, корреляций с показателями углеводного обмена обнаружено не было. В группе

больных без СД 2 типа показатель адипонектина в плазме отрицательно коррелировал с ИМТ, ТГ и ОХ, а в группе больных СД 2 типа – с ИМТ и ТГ. В группах больных с СД 2 типа показатель адипонектина в плазме отрицательно коррелировал с инсулином.

В то же время, *показатель экспрессии* мРНК гена *ADIPOQ* в различных типах ЖТ отрицательно коррелировал с показателями УО. Так, в группе больных ожирением без СД 2 типа с ИМТ < 40 кг/м² показатель экспрессии гена *ADIPOQ* отрицательно коррелировал с глюкозой ($r=-0,652$) в жировой ткани БР, с инсулином ($r= - 0,927$) - в жировой ткани БС. В группе больных без СД 2 типа с ИМТ > 40 кг/м² показатель экспрессии гена *ADIPOQ* отрицательно коррелировал с С-пептидом ($r=-0,977$) и глюкозой ($r=-0,655$) в ПЖТ. Интересным является тот факт, что у больных АО с СД 2 типа отрицательные корреляции между показателем экспрессией гена *ADIPOQ* в жировой ткани БР и ПЖТ с глюкозой были выявлены только на III ст. ожирения (таблица 14).

Исследование плазменного уровня адипонектина и уровня экспрессии одноименного гена в разных депо ЖТ в группах больных без СД 2 типа показало сопоставимые с нормой величины данных показателей у обследуемых с ИМТ < 40 кг/м² и их снижение при повышении ИМТ ≥ 40 кг/м². Однако, несмотря на понижение плазменного уровня адипонектина и уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в жировой ткани, были показаны отрицательные корреляции показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной ЖТ с С-пептидом ($r=-0,977$) и глюкозой ($r=-0,665$).

Анализируя полученные данные, следует подчеркнуть, что, несмотря на общепризнанное мнение о важном значении адипонектина в повышении чувствительности тканей к инсулину, его роль в реализации инсулинового сигнала не является решающей. Данный тезис подтверждается тем, что в группах с СД 2 типа с ИМТ < 40 кг/м² показатели плазменного уровня адипонектина сопоставимы с контролем, и что отсутствуют достоверные отличия данного показателя (плазменное содержание адипонектина) в группах больных с СД 2 типа и без него с сопоставимым ИМТ.

Таким образом, несмотря на то, что снижение показателя экспрессии гена *ADIPOQ* наблюдалось в биоптатах всех видов ЖТ у больных ожирением, плазменное количество данного адипокина зависело от его образования в жировой

ткани БР и ПЖТ, о чем свидетельствовали положительные корреляции между количеством адипонектина в плазме и показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в образцах БР ($r=0,749$, $p<0,05$) и ПЖТ ($r=0,39$, $p<0,05$). Кроме того, выявленные в данной группе больных негативные корреляции показателя экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в образцах подкожной ЖТ с уровнями глюкозы и ОХ свидетельствуют о благоприятном влиянии адипонектина на обмен веществ.

Заключение:

- *В группах больных ожирением без СД 2 типа (с ИМТ < 40 кг/м²) плазменный уровень адипонектина зависит от показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в жировой ткани БР и подкожной ЖТ. В группах больных с СД 2 типа и больных без СД 2 типа с ИМТ > 40 кг/м² плазменный уровень адипонектина коррелирует с показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в биоптатах подкожной ЖТ.*
- *Отрицательные корреляции показателя уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в различных депо ЖТ с показателями углеводного обмена у больных с ИМТ < 40 кг/м² без СД 2 типа позволяют предположить его положительное ауто/паракринное влияние на показатели УО в данной группе больных.*
- *Отсутствие достоверных отличий между уровнями адипонектина в плазме в группах больных с СД 2 типа и без него с сопоставимыми ИМТ свидетельствуют об отрицании его ведущей роли повышения чувствительности к инсулину при ожирении*

4.4 Исследование взаимосвязей между адипокинами у больных ожирением с СД 2 типа и без него

Анализируя значительный объем полученных данных при обследовании больных ожирением с СД 2 типа и без него, хотелось бы отметить, что, с одной стороны, не у всех пациентов с высоким ИМТ диагностируется СД 2 типа, с другой - при небольшом избытке массы жировой ткани может развиваться инсулинорезистентность с идентификацией лабораторных критериев СД. В связи с вышесказанным, особое внимание в нашем исследовании было уделено поиску взаимосвязей между плазменными уровнями инсулина с протекторными в отношении поддержания чувствительности к гормону адипокинами - адипонектином и адипсином и с препятствующим развитию инсулинового сигнала - лептином, а также между вышеупомянутыми адипокинами.

Известно, что адипонектин и лептин обладают разнонаправленными механизмами действия в отношении регуляции метаболических процессов в

здоровом организме (Matsubara M. et al., 2002): высокий уровень адипонектина сопровождается понижением количества лептина и наоборот. Например, повышенная экспрессия адипонектина в эксперименте с трансгенными мышами вызывает бесплодие у самок; подобные нарушения могут быть инициированы понижением содержания лептина в крови (Messinis I.E., Milingos S.D., 1999).

В проведенном исследовании показаны сильные корреляции плазменного уровня лептина с количеством инсулина в группах больных с III ст. ожирения с СД 2 типа ($r=0,878$, $p<0,05$), со II ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r=0,944$ и $r=0,785$ соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях), адипонектина с инсулином ($r=-0,786$, $p<0,05$) (I ст. ожирения), которые и свидетельствуют о разнонаправленном участии лептина и адипонектина в развитии инсулинорезистентности при ожирении.

Далее мы проанализировали взаимосвязи между плазменным уровнем адипонектина с другими адипокинами (лептином и адипсином). Корреляционный анализ позволил выявить в группе пациентов с III ст. ожирения с СД 2 типа и без него сильные отрицательные корреляции между адипонектином и адипсином ($r=-0,82$, $r=-0,761$, $p<0,05$), лептином ($r=-0,856$, $r=-0,42$, $p<0,05$). Подобные корреляции наблюдались и у больных с меньшим ИМТ с СД 2 типа и без него- адипонектина с адипсином ($r=-0,767$, $p<0,05$), лептином ($r=-0,739$, $p<0,05$) (II ст. ожирения). Наличие сильных отрицательных корреляционных корреляции между плазменным содержанием адипонектина с адипсином и лептином у больных МО (морбидное ожирение) свидетельствуют об участии лептина и адипсина в развитии инсулинорезистентности при высокой степени ожирения и о снижении протекторной роли адипонектина.

Механизм подавления показателя экспрессии гена *ADIPOQ* возможно обусловлен влиянием определенных адипокинов. Так, в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 типа и без него была выявлена отрицательная корреляция количества адипонектина в плазме с плазменным уровнем лептина ($r= - 0,43$, $r= - 0,855$, соответственно, $p < 0,05$), что подтверждается и другими исследованиями (Matsubara M. et al., 2002; Fain J.N., 2004). О возможной роли лептина в подавлении продукции адипонектина свидетельствуют выявленные нами отрицательные корреляции (таблица 12-14):

- между показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* и *LEP* в жировой ткани БР в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r = -0,779$; $r = -0,737$, соответственно, $p < 0,05$), показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в жировой ткани БР и показателем экспрессии мРНК гена *LEP* в ПЖТ в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа ($r = -0,728$, $p < 0,05$);

- плазменным уровнем лептина и показателем экспрессии гена *ADIPOQ* в жировой ткани БР и ПЖТ в группе больных с I ст. и III ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r = -0,856$, $r = -0,934$, соответственно, $p < 0,05$), в группе с СД 2 типа со II ст ($r = -0,826$);

- плазменными уровнями лептина и адипонектина в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r = -0,421$, $r = -0,855$, соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Учитывая влияние адипсина на показатели углеводного и липидного обменов, повышение его показателя в крови при ожирении (Ronti T., 2006), а также наличие положительных корреляций между плазменными уровнями адипсина и адипонектина в группах больных с I ст. ожирения, можно высказать предположение, эти адипокины действуют как синергисты на начальных стадиях ожирения. В то же время, при развитии III ст. ожирения показатель экспрессии адипонектина подавляется многими медиаторами - лептином, провоспалительными цитокинами, а показатель экспрессии адипсина, стимулируемый процессом липолиза, повышается во всех депо жировой ткани, что выражается в появлении негативных корреляций между адипсином и адипонектином.

Корреляционный анализ позволил выявить очень важные, на наш взгляд, закономерности. Так, в группе больных без СД 2 типа с ИМТ < 40 кг/м² уровень лептина в плазме отрицательно взаимосвязан с уровнем адипсина ($r = -0,977$, $r = -0,347$, $p < 0,05$), что подтверждает противоположные механизмы действия данных адипокинов в отношении воздействия на чувствительность клеток к инсулина. А в группах больных с СД 2 типа были выявлены позитивные связи показателя экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БС с плазменным количеством адипсина, что свидетельствует, несмотря на отсутствие ассоциации между плазменным содержанием этих адипокинов, о нарушении реципрокных отношений между данными адипокинами.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ выявил отрицательные корреляции между плазменным содержанием лептина и адипонектина, а также уровнем экспрессии их генов в ЖТ БР и ПЖТ. Выявленные корреляции свидетельствуют о подавляющем действии лептина на продукцию адипонектина в висцеральной ЖТ и ПЖТ. Наличие сильных положительных корреляций между уровнем экспрессии лептина в ВЖТ и плазменным уровнем адипсина у больных СД 2 типа свидетельствуют о нарушении их реципроктных отношений.

Заключение

- *Выявлены сильные положительные корреляции между плазменными значениями лептина и инсулина в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 и со II ст. ожирения в группе больных с СД 2 типа и без него.*
- *О возможной роли лептина в подавлении продукции адипонектина свидетельствуют многочисленные отрицательные корреляции между: показателем экспрессии мРНК гена ADIPOQ и показателем экспрессии мРНК гена LEP в жировой ткани БР в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа и без него, показателем экспрессии мРНК гена ADIPOQ в жировой ткани БР и показателем экспрессии мРНК гена LEP в ПЖТ в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа.*
- *Наличие сильных отрицательных корреляций между плазменным содержанием адипонектина с плазменными уровнями адипсина и лептина в группе больных ожирением с СД 2 типа и без него свидетельствует о снижении протекторной роли адипонектина.*
- *В группе больных с III ст. ожирения с СД 2 типа нарушаются реципроктные отношения лептина и адипсина.*

4.5 Исследование взаимосвязей между провоспалительными цитокинами и адипокинами у больных ожирением с СД 2 типа и без него

Принимая во внимание важную роль провоспалительных медиаторов в развитии инсулинорезистентности при ожирении, важно оценить возможное участие IL-6 и TNF α в изменении адипикиновой продукции в ВЖТ и ПЖТ.

Корреляционный анализ выявил связь адипсина с провоспалительными

медиаторами у больных ожирением с СД 2 типа. Так, у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² была обнаружена положительная корреляция плазменного содержания адипсина с СРБ ($r=0,56$, $r=0,829$), показателя относительной экспрессии мРНК гена *CFD* с показателем экспрессией гена *IL 6* в жировой ткани БС ($r=0,47$, $p<0,05$). Показано, что в группе больных с ИМТ < 40 кг/м² с СД 2 типа плазменный уровень адипсина имеет позитивную корреляция с сывороточным количеством TNF α ($r=0,901$), а также с показателем экспрессии гена TNF α в жировой ткани БР ($r=0,957$) и БС ($r=0,766$) (таблица 14), а у пациентов с более высоким ИМТ эта закономерность отсутствовала.

В связи с вышесказанным, можно сделать заключение о том, что повышение плазменных уровней IL-6 и TNF α и экспрессии их генов способствует повышению плазменного уровня адипсина.

Корреляционный анализ выявил положительные корреляции между показателем экспрессии гена *LEP* с показателем экспрессии гена IL-6 в жировой ткани БР в группе больных с II ст. ожирения с СД 2 типа ($r=0,69$, $p<0,05$), а также между показателем экспрессии гена *LEP* и показателем экспрессии гена *TNF α* в жировой ткани БС в группе больных со II ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r=0,83$, $r=0,42$, соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях) (таблица 13). Кроме того, в группе больных с СД 2 типа с ИМТ ≥ 30 кг/м² обнаружены корреляции между показателем экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БС и ПЖТ с сывороточным уровнем СРБ (таблица 13). Представленные многочисленные корреляции доказывают роль ВЖТ в повышении экспрессии и плазменных уровней лептина и провоспалительных цитокинов.

Проведен анализ взаимосвязей экспрессии гена *ADIPOQ* в различных типах ЖТ с продукцией провоспалительных цитокинов для выяснения причины снижения плазменного уровня адипонектина и показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в ВЖТ и ПЖТ. Выявленные отрицательные корреляции показателя экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* с показателем экспрессии мРНК гена *TNF α* в жировой ткани БР ($r=-0,836$) и ЖТ БС ($r=-0,790$) в группе больных ожирением без СД 2 типа; с показателем экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и сывороточным уровнем TNF α в группе больных с III ст. ожирения с СД 2 типа и без него ($r=-0,897$, $r=-0,744$, соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях) и сывороточным уровнем

IL-6 в группе больных с III ст. ожирения без СД 2 типа ($r=-0,712$, $p<0,05$) свидетельствуют о влиянии *повышения количества провоспалительных медиаторов в крови и показателя экспрессии генов TNF α и IL-6 в ВЖТ на снижение показателя экспрессия гена ADIPOQ в ВЖТ и ПЖТ.*

Таким образом, выявленные нами ассоциации свидетельствуют о разноплановых взаимодействиях между различными адипокинами и провоспалительными факторами в пределах жировой ткани и на системном уровне, определяя их влияние на процесс метаболического воспаления и формирование ИР.

Заключение

- *Повышение плазменных уровней провоспалительных факторов - IL-6 и TNF α и экспрессии их генов способствует увеличению уровня адипсина в крови.*
- *Выявлено повышение плазменных уровней лептина и провоспалительных цитокинов и показателя экспрессии их генов в ВЖТ.*
- *Снижение показателя экспрессии мРНК гена ADIPOQ в ВЖТ и ПЖТ опосредовано повышением количества провоспалительных цитокинов в крови и показателя экспрессии их генов (TNF α и IL-6) в различных типах ЖТ.*

4.6 Изучение постпрандиальной динамики лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных ожирением с СД 2 типа и без него

Введение данного блока позволяет осветить важные метаболические аспекты, а именно:

1. Значение постпрандиальной динамики исследуемых факторов (гормонов ГДЗ, адипокинов).
1. Анализ пищевого поведения, формирование чувства насыщения.
2. Резервные возможности поджелудочной железы (С-пептид, инсулин).
3. Нарушение динамики инкретиннов (GIP и GLP1) и их возможная роль в развитии инсулинорезистентности.

Анализ тощакового и постпрандиального уровней С-пептида и инсулина у больных ожирением с СД 2 типа и без него позволил выявить интересные

особенности. Количество С-пептида и инсулина натощак у больных обеих групп значительно превышало таковые у здоровых пациентов (таблица 17).

Постпрандиальный подъём С-пептида был зафиксирован в контрольной группе и у больных ожирением независимо от состояния углеводного обмена. В контрольной группе данный показатель повышался после пробного завтрака в 1,4 раза, в группе больных ожирением без и с СД 2 типа - в 1,3 и 1,2 раза.

Как уже упоминалось ранее, тощаковый уровень инсулина у больных ожирением с СД 2 типа был значимо выше контрольных значений (в 7 раз, $p < 0,05$), в то время как данный показатель в группе больных без СД 2 типа, превышая (в 2 раза) аналогичные цифры контрольной группы, ($p < 0,05$), был в 2 раза ниже такового у больных ожирением с СД 2 типа. *Постпрандиальная динамика инсулина у больных ожирением с СД 2 типа и без него аналогична описанной выше для С-пептида. У больных ожирением с СД 2 типа и без него, как и в группе условно здоровых доноров, количество инсулина после пробного завтрака повышалось относительно тощакового ($p < 0,05$).*

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение, что у обследованных нами больных ожирением с СД 2 типа функция β -клеток не нарушена, работает механизм субстратной регуляции - чем выше уровень глюкозы, тем больше вырабатывается инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Изучение тощакового уровня грелина выявило достоверное его снижение у больных ожирением *без СД 2 типа* относительно контроля и пациентов СД 2 типа (таблица 17). Существует точка зрения, что ацетилированная форма грелина снижает секрецию инсулина, стимулируя развитие резистентности к инсулину у людей с метаболическими дисфункциями; при этом не исключена вероятность снижения плазменного уровня грелина под влиянием инсулина (Chabot F. et al., 2014). Представленная гипотеза, возможно, позволяет предположить, что снижение продукции грелина, уровень которого зависит от выработки инкретинов (GIP – $r = 0,54$, $0,71$ и GLP 1 – $r = 0,62$, $p < 0,05$), сдерживает развитие инсулинорезистентности и объясняет нормальные показатели плазменного уровня глюкозы у больных ожирением. В то время, как в группе больных ожирением с СД

2 типа данный показатель не отличался от контрольных значений. Изучение постпрандиальной динамики грелина не выявило достоверных изменений относительно тощаковых значений. *На наш взгляд, отсутствие постпрандиального снижения уровня грелина у больных ожирением с СД 2 типа и без него может свидетельствовать о нарушении механизма регуляции пищевого поведения грелином у этой категории пациентов (нарушение формирования чувства насыщения).*

Учитывая, что грелин является гормоном, отвечающим за формирование чувства голода, вполне понятен интерес ученых к разработке методик/стратегий ингибирования продукции грелина, для лечения нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа (Poher A.L., Tschöp M.H., 2018).

GIP, или глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, представляет собой пептидный гормон, состоящий из 42 аминокислот и синтезируемый К-клетками кишечного эпителия (Deacon, C.F., Ahrén B., 2011). GIP является представителем семейства структурно родственных гормонов, включающего: секретин, глюкагон и ВИП (вазоинтестинальный пептид). Большинство К-клеток кишечника расположены в проксимальной отделе двенадцатиперстной кишки. Секреция GIP в основном регулируется питательными веществами, из которых наиболее эффективны в стимулирующем эффекте выработки данного инкретина – липиды. Ген глюкозо-зависимого инсулиотропного полипептида (GIP) экспрессируется и альфа-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, способствуя секреции инсулина (Yabe. D., 2013).

GIP стимулирует секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови, обеспечивая быструю утилизацию глюкозы тканями (Gögebakan Ö., Osterhoff M.A. et al., 2015). С другой стороны, стимулируя экспрессию провоспалительных цитокинов - MCP-1 и HIF-1, GIP способствует формированию воспаления жировой ткани и снижению чувствительности адипоцитов к инсулину (Gögebakan Ö., Osterhoff M.A. et al., 2015; Chen S., Okahara F., et al., 2015). Получены доказательства того, что GIP усиливает липолиз (Kim S.J., Nian C. Et al., 2012), в то время как инсулин ингибирует липопротеинлипазу адипоцитов и препятствует реализации данного эффекта (McIntosh C.H., Widenmaier S. Et al.,

2010). Получены интересные данные об активации липопротеинлипазы данным инкретином опосредованно, влияя на секрецию резистина и активность таких киназ, как В (LKB1) и АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) (Kim S.J., Nian C. et al., 2012).

GIP оказывает физиологические эффекты, взаимодействуя с рецептором *GIPR*, который относится к семейству G-белковых рецепторов (GPCR). Структура *GIPR* представляет собой 7 трансмембранных доменов (Ismail S. et al., 2015). *GIPR* запускает продукции цАМФ и сигнальные каскады (Ismail S. et al., 2015; Al-Sabah S., 2016). Усиление экспрессии гена рецептора *GIPR* развивается в ответ на повышение уровня глюкозы, инсулина и GIP (Chen S. et al., 2015). В результате реализации внутриклеточных сигнальных путей происходит усиление продукции инсулина (Nielsen S.T., Janum S. et al., 2015).

В нормальных физиологических условиях GIP обладает глюкозозависимым глюкагонотропным эффектом. При повышении уровня глюкозы GIP активирует секрецию инсулина и не оказывает влияния на выработку глюкагона. Таким образом, GIP является физиологическим регулятором поджелудочной железы, с разнонаправленными эффектами на секрецию гормонов инсулина и глюкагона, влияя при этом на секрецию и моторику желудка (Yanagimachi T. et al., 2016).

Экспрессия и секреция GIP индуцируются питательными веществами (Irwin N. et al., 2010). Так, обнаружен рост постпрандиального и тощакового уровня экспрессии гена GIP в ДПК, тощей и подвздошной кишке у мышей, находящиеся на усиленном вскармливании, по сравнению с контрольными животными (Zhou J. et al., 2015). Были исследованы различные питательные вещества (глюкоза, холестерин, линолевая и пальмитиновая кислоты) в стимуляции экспрессии GIP в кишечной ткани в культуре ткани. Клинические данные свидетельствуют о том, что глюкоза и холестерин активны в индукции мРНК GIP. GIP способствует накоплению энергии во многих органах, включая поджелудочную железу, кишечник, жировую ткань и мозг, стимулирует секрецию инсулина в β -клетках, ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке, подавляет липолиз в жировой ткани, вызывает аппетит и снижает расход энергии в мозге (Paschetta E. et al., 2011).

Анализ динамики тощакового и постпрандиального уровня GIP продемонстрировал зависимость его концентрации от уровня глюкозы в крови. Так, в группе больных без СД 2 типа тощаковый уровень инкретина был сопоставим с контролем, тогда как у больных ожирением с СД 2 типа – повышался относительно значений условно здоровых доноров ($p_{1-3} < 0,05$). Постпрандиальная динамика GIP свидетельствовала о его повышении после пробного завтрака во всех группах обследованных, при этом наиболее у больных ожирением с СД 2 типа, что подтверждается и другими исследованиями (Alssema M. et al., 2013). Важно отметить, что в научной периодике встречаются противоречивые сведения о постпрандиальной динамике данного инкретина: не изменяется (Lee S. et al., 2010), повышается (Alssema M. et al., 2013) и имеет тенденцию к снижению (Vilsbøll T. et al., 2001) относительно условно здоровых доноров. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что продукция GIP в организме является глюкозозависимым процессом. Важно отметить, что у больных ожирением с СД 2 типа регистрировался наиболее выраженный инсулинотропный эффект GIP, что подтверждалось достоверным ростом постпрандиальной секреции инсулина, а также положительной корреляцией между данными метаболитами ($r=0,8$, $p < 0,05$) (таблица17) (рисунок19).

Оценка постпрандиальной динамики GLP1 показала отсутствие достоверного изменения данного показателя до и после пробного завтрака в контроле и в двух клинических группах. Хотелось бы подчеркнуть достоверное снижение тощакового уровня данного инкретина у больных ожирением без СД 2 типа относительно контроля (в среднем, в 2 раза) и группы больных ожирением с СД 2 типа (в среднем в 8 раз)(таблица17). При этом тощаковое значение GLP1 в группе больных СД 2 типа достоверно повышало контрольные значения более, чем в 3 раза ($p < 0,05$).

Аналогичная динамика была выявлена нами при изучении постпрандиального уровня глюкагона. Данный показатель во всех группах исследования значимо не изменялся после пробного завтрака в сравнении с базовыми значениями. Тем не менее, содержание глюкагона – контринсулярного гормона, как и инкретина GLP1, снижалось в группе пациентов с ожирением без

СД 2 типа в сравнении с контролем и больных ожирением с СД 2 типа. При этом, между плазменным уровнем GLP 1 и глюкагоном выявлена сильная положительная корреляция ($r=0,84$, $p < 0,05$), что вполне закономерно, учитывая аналогичную динамику изменений данных показателей. Нормальный уровень глюкозы обеспечивается повышенной продукцией инсулина.

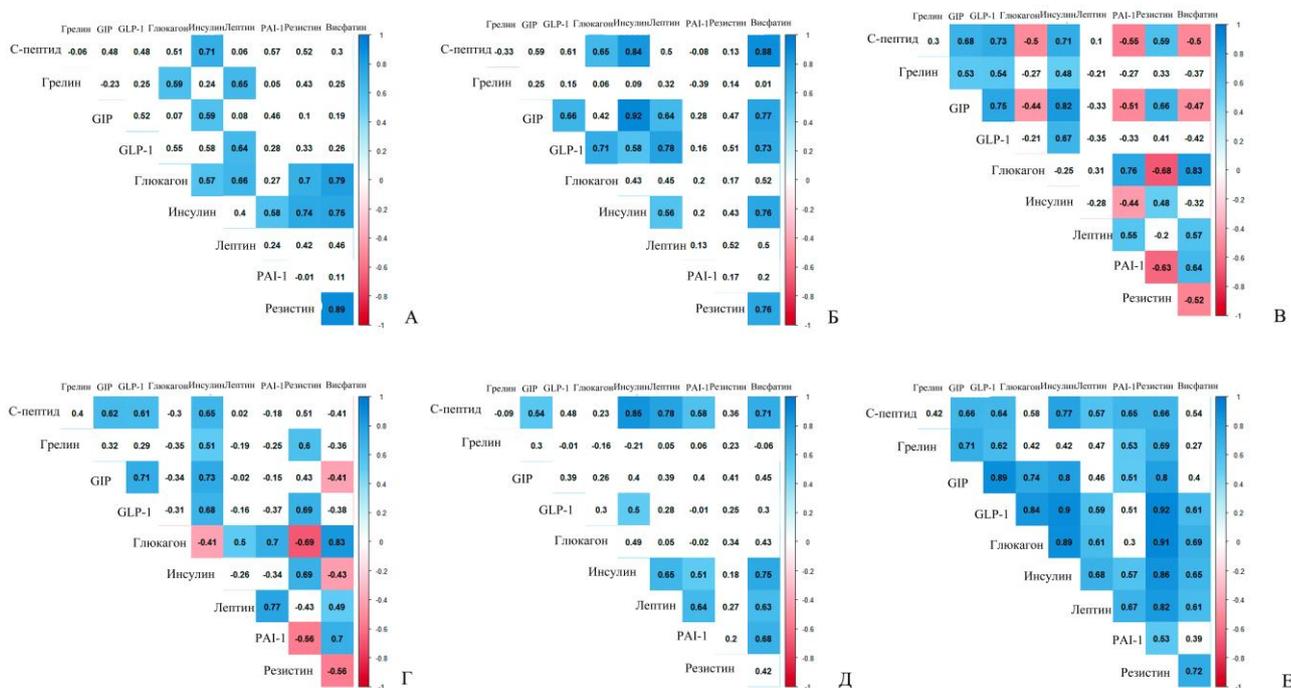


Рисунок 19. Корреляции между уровнями гормонов и адипокинов в плазме крови в исследуемых группах. А, Б – контрольная группа; В, Г, – больных ожирением с СД 2 типа; Д, Е – больные ожирением без СД 2 типа. А, В, Д – натощак; Б, Г, Е – после тестового завтрака.

В связи с этим, с точки зрения физиологии регуляции углеводного обмена, снижение концентрации глюкагона, как антагониста инсулина, целесообразно. Иными словами, данную динамику глюкагона можно расценить как приспособительную реакцию на поддержание глюкозы в пределах референсных значений.

Данные об изменении концентрации GLP1 в обследованных нами группах оказались для нас не вполне ожидаемыми и, на первый взгляд, трудно объяснимыми. Нами выдвинуты две гипотезы. Первая основана на данных, полученных научным коллективом лаборатории, о важной роли не только инкретинных, но и дефекта их рецепторов в развитии ИР. Так, было показано, что

генотипы повышенного риска развития СД 2 типа CC rs1042044 и AA rs6923761 полиморфизмы гена GLP-1R характеризуются повышением плазменного уровня инкретина в группе больных ожирением с СД 2 типа и сывороточным уровнем глюкозы в группе больных ожирением без СД 2 типа (Скуратовская Д.А., 2018). В связи с этим, повышение GLP1 у больных ожирением с СД 2 типа можно расценить как компенсаторную реакцию на развитие резистентности к данному инкретину. Вторая гипотеза объясняет снижение инкретина в группе больных без СД 2 типа по причине отсутствия необходимости повышать продукцию инсулина, так как уровень глюкозы в данной группе больных ожирения не превышает референсные значения, а значит целесообразно обеспечивать щадящий режим работы β -клеток поджелудочной железы.

Согласно полученным нами данным, у больных ожирением без СД 2 типа уровень инсулина в крови находится в зависимости не только от GLP 1, но и от лептина. Учитывая инсулинотропный эффект GLP1 и конкурентные взаимодействия лептина с инсулином (Venomar Y. et al., 2005; Borer K.T. , 2014), в организме больных ожирением без СД 2 типа, продолжительность периода обеспечения нормальных значений показателей углеводного обмена может зависеть от протвоборства данных медиаторов (GLP 1 и лептина). *Как уже упоминалось ранее, снижение чувствительности клеток к инсулину при повышении количества лептина в крови является закономерным, так как лептин и инсулин находятся в конкурентных отношениях между собой за одни и те же сигнальные молекулы (JAK2/STAT-3 и фосфоинозитид-3-киназу PI3K) (Venomar Y. et al, 2005; Borer K.T., 2014). Предполагаемый механизм подтверждается представленными нами сильными корреляциями между уровнем лептина и инсулина в плазме крови в группе больных ожирением без СД 2 типа ($r=0,651$, $r=0,683$, $p < 0,05$), GLP1 и инсулина ($r=0,5$, $r=0,9$, $p < 0,05$) (рисунок 19).*

У больных ожирением без СД 2 типа тощаковый уровень GLP1 коррелировал с секрецией инсулина ($r=0,5$ $p < 0,05$), а постпрандиальное количество – со всеми гормонами гастропанкреодуоденальной зоны – грелином ($r=0,62$ $p < 0,05$), С-пептидом ($r=0,64$ $p < 0,05$), инсулином ($r=0,9$ $p < 0,05$), глюкагоном ($r=0,84$ $p < 0,05$) и лептином ($r=0,59$ $p < 0,05$). Обращает на себя внимание, что у больных

ожирением без СД 2 типа корреляционные связи между плазменными уровнями GLP 1 и глюкагона имеют положительный характер. Учитывая противоположный механизм действия на углеводный обмен GLP 1 и глюкагона, можно предположить, что период толерантности к глюкозе у больных может зависеть от противоборства GLP1 и глюкагона. *Большее* количество постпрандиальных корреляционных связей у больных ожирением, несмотря на отсутствие клинических критериев СД 2 типа, свидетельствует о наличии многих компенсаторных механизмов, которые на сегодняшний день до конца не ясны.

Заключение:

- *Нормальный уровень глюкозы в группе больных ожирением без СД 2 типа обусловлен снижением плазменных уровней глюкагона и грелина.*
- *Выявлено нарушение грелинового механизма регуляции пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и без него.*
- *У больных ожирением с СД 2 типа инсулинотропный эффект GIP наиболее выражен в сравнении с больными ожирением без СД, что подтверждается ростом постпрандиальной продукции инсулина и данного инкретина, а также положительной корреляцией между данными метаболитами.*
- *Продолжительность периода сохранения толерантности к глюкозе у больных ожирением может зависеть от противоборства GLP1 и лептина; GLP1 и глюкагона.*

4.7 Эффективность бариатрического вмешательства в компенсации углеводного обмена при ожирении

Высокая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность бариатрического (метаболического) хирургического лечения позволило the second Diabetes Surgery Summit (DSS-II) (2015 г) включить новый метод лечения СД 2 типа в Стандарты лечения неконтролируемого диабета в 2017 [ADA, 2017]. В новом руководстве предлагается, чтобы «метаболическая хирургия», первоначально разработанная для лечения ожирения и получившая название «бариатрическая хирургия», должна рассматриваться в качестве стандартных

вариантов лечения диабета для больных с недостаточно контролируемым СД 2 типа и ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$. Включение хирургии в стандартную терапию диабета представляет собой значительный шаг вперед в лечении и *исследовании диабета*. Механизмы метаболической хирургии, хотя и не полностью расшифрованные на сегодняшний день, подчеркивают важную роль кишечника в гомеостазе глюкозы. Выяснение этих механизмов дает возможность более детально изучить патогенез СД 2 типа, потенциально выявляя мишени для новых фармакотерапевтических средств.

Нерандомизированные исследования показали, что метаболическая хирургия связана с долговременным снижением всех сердечно-сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (Schauer P.R. et al., 2016; Albaugh V.L., Abumrad N.N., 2018; Adams T.D. et al., 2016). Преимущества хирургического лечения диабета в сравнении с терапевтическими методами неоспоримы. Во-первых, после операции диабет обычно переходит в состояние ремиссии очень быстро, до значительной потери веса. Во-вторых, при потере веса после проведения ГШ, наблюдается более значительное улучшение углеводного обмена, чем при сопоставимом снижении ИМТ, достигнутом с помощью диеты и физической нагрузки.

Существование независимых от веса механизмов снижения уровня глюкозы, запускаемые «бариатрическими» операциями, побуждает все большее внимание уделять хирургическим методам лечения диабета (Cummings D.E., Cohen R.V., 2014). Все более популярным становится термин «метаболическая хирургия» (Cummings D.E., Rubino F., 2018).

Одним из распространенных методов бариатрической хирургии является гастрощунтирование (ГШ, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)). ГШ является комбинированной операцией, для которой характерен рестриктивный компонент (сокращение объема желудка и удаление из процесса пищеварения грелин-продуцирующей зоны (дно желудка) и шунтирующий, способствующий ограничению всасывания нутриентов. В процессе хирургического вмешательства создается в верхней части желудка «малый желудочек» с объемом до 20-30 мл. В связи с подобной реконструкцией ЖКТ количество потребляемой пищи

уменьшается и поступает сразу в тонкий кишечник, минуя большую часть желудка и ДПК. В процессе хирургического вмешательства основная часть желудка не удаляется, но, при этом, полностью прекращает свое участие в пассаже пищи. При этом секреция пищеварительных соков (желудочный сок, желчь и сок поджелудочной железы) не нарушается, поступление осуществляется через 12-типерстную кишку и смешивание с пищей происходит в тонком кишечнике. Прооперированные пациенты потребляют в несколько раз меньше пищи в сравнении с дооперационным периодом. При этом быстрое попадание химуса в тонкий кишечник вызывает быстрое развитие устойчивого чувства насыщения и прекращение приёма пищи. ГШ вызывает стабильное снижение ИМТ, сокращает избыток веса на 65-75%. У некоторых прооперированных больных ИМТ соответствует норме.

В проведенном нами исследовании было показано, что на фоне высокого ИМТ через несколько дней после ГШ плазменный уровень глюкозы снижался до референсных значений и не повышался на протяжении всего периода наблюдения (2-х лет). Полученные нами данные свидетельствуют о значительном понижении ИМТ в группе прооперированных больных ($45,66 \pm 9,86$ – до операции, $32,35 \pm 5,36 \text{ кг/м}^2$ - после ГШ ($p < 0,05$)).

Основные показатели углеводного обмена (сывороточный уровень глюкозы, HbA1c, плазменный уровень С-пептида и инсулина) в группе прооперированных больных, независимо от ИМТ, достоверно снижались в сравнении с дооперационными показателями и не отличались от контрольных значений. Важно отметить, что через 18 месяцев после проведения операции у больных ИМТ был равен $35-39,9 \text{ кг/м}^2$, а содержание глюкозы не превышало референсные показания в сравнении с неоперированными пациентами с сопоставимым ИМТ ($p < 0,05$) (таблица 18). Представленные результаты подтверждаются зарубежными и отечественными исследованиями. Реконструкция ЖКТ у больных СД 2 типа разрывает «порочный круг» нарушения углеводного обмена при ожирении и улучшает качество жизни больных СД 2 типа [Cummings D.E., Rubino F., 2018]. Приведенные данные указывают на существование

зависимости состояния углеводного обмена от структурно-функциональных особенностей ЖКТ.

У больных ожирением с СД 2 типа показана зависимость между показателями, характеризующими инсулинорезистентность – НОМО-IR, уровнем инсулина, и показателями липидного обмена, используемые в клинике для мониторинга течения заболевания - повышение уровня общего Хо, уровня ЛПНП, ТГ, Апо-АI в составе липопротеинов, снижением индекса ЛПНП/Апо-В и количества ЛПВП. Показано, что подобные изменения липидного спектра повышают риск развития атеросклероза у больных СД 2 типа (Рязанов А.С. и соавт., 2003; Dodson P. M., 1991). Патогенез ДЛП при АО сложен. Активация липолиза в висцеральных адипоцитах приводит к повышению уровня СЖК в крови и стимуляции образования ЛПОНП в печени. Высокий показатель СЖК еще больше потенцирует снижение чувствительности к инсулину в мышечной и печеночной тканях, что формирует один из порочных кругов при абдоминальном ожирении (Linton M.R.F. et al. 2019).

В группах больных после хирургического лечения наблюдалось значимое снижение показателей ЛО – ЛПНП, ОХ, ТГ и КА, которые не выходили за пределы референсных значений и не отличались от контроля (таблица 19).

Учитывая выявленные изменения, показатели липидного обмена не могут быть основополагающим критерием формирования метаболических осложнений при абдоминальном ожирении. Наиболее чувствительными показателями для оценки риска развития СД 2 типа являются показатель инсулина и С-пептида, повышение которых предшествует развитию гипергликемии.

Основным звеном патогенеза висцерального ожирения и СД 2 типа является инсулинорезистентность, закономерности развития которой не изучены. Считается, что снижение чувствительности к инсулину обусловлено *метаболическими особенностями ВЖТ*. В 90-х гг было установлено повышение чувствительности гипертрофированных адипоцитов к катехоламинам и снижение – к инсулину. Это приводит к усилению липолиза и повышению содержания в крови ТГ и СЖК (Zemel, M.V., 2003)., которые захватываются мышечной тканью и гепатоцитами (согласно закономерностям цикла Рэнбла), окисляются и снижают поступление глюкозы в инсулинзависимые ткани, способствуя развитию ИР.

Кроме того, ИР усиливает глюконеогенез в печени и повышает количество глюкозы в крови (Балаболкин М.И., 2000.). Согласно вышесказанному, изменение липидограммы при висцеральном ожирении должно предшествовать развитию ИР и гипергликемии. Полученные нами результаты свидетельствуют, что повышение уровня глюкозы в крови предшествует нарушению липидограммы у больных МО, а не наоборот.

4.8 Изучение постпрандиальной динамики лептина и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных морбидным ожирением с СД 2 типа до и после ГШ

Повышение тощакового уровня С-пептида у больных СД 2 типа до операции было предсказуемым и свидетельствует, во-первых, о развитии инсулинорезистентности, во-вторых, о компенсаторной повышенной продукции проинсулина β -клетками поджелудочной железы. Повышенный уровень С-пептида у больных через 18 месяцев после операции у прооперированных больных на фоне нормализации углеводного обмена, свидетельствует о сохранении повышенной функциональной способности β -клеток поджелудочной железы.

Изучение тощакового уровня инсулина выявило его повышение у больных СД 2 типа до проведения хирургического лечения в сравнении с контрольными значениями ($p < 0,05$) (таблица 21). Данный факт, как и повышение С-пептида, можно объяснить развитием инсулинорезистентности на фоне ожирения. Через 18 месяцев после хирургического лечения нами было выявлено достоверное снижение инсулина ($p < 0,05$) относительно дооперационного уровня и отсутствие отличий от контроля. Эти данные свидетельствуют о восстановлении чувствительности к инсулину и о сохранении механизма субстратной регуляции его продукции.

Оценка постпрандиального уровня С-пептида и инсулина в группе условно здоровых доноров показала повышение данных показателей в 1,4 и 2,5 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с СД 2 типа до операции – в 1,2 и 2,3 раза ($p < 0,05$). При этом, в группе прооперированных больных постпрандиального повышения данных показателей не наблюдалось (таблица 21).

Отсутствие постпрандиальной динамики С-пептида и инсулина у больных после хирургической реконструкции - непредсказуемый факт. Мы выдвинули

гипотезу, что данный феномен недостаточно объяснить *только восстановлением чувствительности клеток к инсулину*. В контрольной группе нет нарушения чувствительность к инсулину и развивается постпрандиальный подъем инсулина. Отсутствие постпрандиального подъема инсулина у больных после ГШ в проведенном нами исследовании, находит некоторое подтверждение в работах JC Bunt (JC Bunt et al., 2017). J.C. Bunt и соавт. исследовали клиренс инсулина в печени у больных ожирением без СД 2 типа после проведения ГШ (RYGB) и выявили повышение данного показателя у больных относительно такового до операции, что указывает на восстановление чувствительности тканей (гепатоцитов) к инсулину. *Поэтому отсутствие роста постпрандиального уровня гормона у пациентов после хирургического лечения может быть следствием не только восстановлением чувствительности клеток инсулинзависимых тканей к инсулину, но и гепатоцитов, обеспечивающих после ГШ повышенный клиренс гормона.*

Существует мнение, что значительная потеря веса у больных после хирургического лечения морбидного ожирения, в частности гастрощунтирования, опосредована уменьшением продукции грелина, и, как следствие, снижением его концентрации в циркуляции (Cummings D.E. et al., 2001). Интересно, что при снижении калорийности дневного рациона, напротив, наблюдается подъем уровня гормона в крови, что усиливает чувство голода (Cummings D.E. et al., 2001).

Исследования, направленные на оценку уровня грелина после ГШ (RYGB), представлены весьма противоречивыми результатами. В то время как в некоторых работах показано, что базовые уровни грелина снижаются после RYGB (Vendrell J. et al., 2004 ; Korner J. et al., 2006), другие сообщают об его увеличении (Sundbom M. et al., 2007) или об отсутствии изменений (Parker B.A. et al., 2005) гормона. Cummings DE и соавт. (2001) при мониторинговании суточного профиля грелина обнаружили, что у прооперированных пациентов уровень гормона оказался ниже по сравнению с показателями в группе контроля и больных ожирением (Vendrell J. et al., 2004). Полученные результаты авторы интерпретировали исключением грелиновой зоны желудка из пищеварения. В другом клиническом исследовании для объяснения отсутствия серьезных изменений грелина в послеоперационном периоде относительно исходных параметров, была выдвинута гипотеза о том, что

длительное отсутствие содержимого желудка может давать непрерывный стимулирующий сигнал для продукции грелина. Клиническое наблюдение 66 пациентов, перенесших RYBG, показало, что уровни грелина на 6-м и 12-м послеоперационном месяце были повышены и коррелировали с уменьшением ИМТ (Sundbom M. et al., 2007). Объяснение этих расхождений, хотя и противоречивое, заключается в степени дисфункции блуждающего нерва, вызванной операцией (Vincent R.P., le Roux C.W., 2008).

В данном исследовании тощаковый уровень грелина не отличался от контрольных показателей у всех обследованных пациентов (таблица 21, рисунок 23). Отсутствие снижения грелина у больных после ГШ натошак, несмотря на исключение грелиновой зоны желудка от соприкосновения с химусом, свидетельствует о наличии рефлекторного механизма выработки данного гормона. Изучение динамики тощакового и постпрандиального уровня грелина у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ выявило восстановление динамики постпрандиального уровня грелина (снижение), что может свидетельствовать о восстановлении пищевого поведения у прооперированных пациентов (таблица 21). Отсутствие постпрандиального снижения гормона у больных до операции доказывает присутствие эндокринного компонента в патогенезе ожирения – у больных не развивается чувства насыщения после приема пищи (рисунок 23).

Изучение тощакового уровня лептина у больных до и после операции выявило значительное повышение адипокина в сравнении с контролем у больных до операции. В то время как у прооперированных пациентов данный показатель снижался относительно исходного количества и достоверно не отличался от контроля. Это подтверждает выявленную нами закономерность – у больных ожирением уровень лептина увеличивается пропорционально ИМТ. Корреляционный анализ в группе прооперированных пациентов выявил сильную зависимость между индексом ИМТ и показателем лептина ($r=0,72$, $p < 0,05$). Через 18 месяцев после ГШ снижение ИМТ у пациентов с ожирением сопровождалось закономерным уменьшением содержания лептина в плазме крови (таблица 21). Несмотря на отсутствие постпрандиальной динамики уровня лептина в обследуемых группах, принципиальным является снижение базального уровня

лептина у прооперированных больных, что, безусловно, объясняет механизм восстановления чувствительности клеток к инсулину после хирургического лечения, учитывая важную роль лептина в развитии инсулинорезистентности при ожирении.

Далее, для нас важен был анализ взаимосвязей грелина и лептина - факторов, регулирующих пищевое поведение и энергетический метаболизм, с плазменными уровнями гормонов гастропанкреодуоденальной зоны. В группе контроля тощачовый уровень грелина положительно коррелировал с глюкагоном ($r=0,59$) и лептином ($r=0,55$, $p < 0,05$), тогда как после пробного завтрака таких корреляций выявлено не было (рисунок 20, 21). У больных СД 2 типа до ГШ количество грелина до пробного завтрака коррелировало с GIP ($r=0,53$, $p < 0,05$), GLP1 ($r=0,54$, $p < 0,05$), глюкагоном ($r = -0,41$, $p < 0,05$), а постпрандиальный уровень – с глюкагоном ($r = -0,53$, $p < 0,05$) (рисунок 20, 21). После хирургического лечения, тощачовый и постпрандиальный плазменные уровни гормона не были взаимосвязаны ни с одним из изучаемых показателей (рисунок 20, 21). Наличие корреляций грелина с GIP ($r=0,53$), GLP1 ($r=0,54$) у больных СД 2 типа натощак может свидетельствовать о зависимости продукции грелина от плазменного уровня инкретинов. Эта точка зрения активно обсуждается в мировой периодике (Lindqvist A. et al., 2017; Osaki N. et al., 2016; L. et al., 2017).

Данные о роли GIP в восстановлении метаболизма после ГШ достаточно противоречивы. При реконструкции ЖКТ при ГШ проксимальная часть тонкого кишечника не участвует в механической обработке химуса. Получены противоречивые результаты при изучении тощачового уровня GIP после ГШ. Некоторые исследователи сообщали об увеличении (Goldfine A.V. et al., 2007), другие – о снижении (Clements R.H. et al., 2004; Rodieux F. et al., 2008), а третьи - об отсутствии тощачовых изменений сывороточных уровней GIP у больных после RYGB (Kim M.K. et al., 2012). Авторы результатов, свидетельствующие о снижении уровня GIP у прооперированных пациентов, объясняют данный факт отсутствием стимуляции К-клеток химусом. В тоже время высказано предположение, что повышение тощачового уровня инкретина у прооперированных животных может быть результатом выявленной гипертрофии

слизистой оболочки культи (Roux) кишечника, сформированного при ГШ и увеличения числа К-клеток (Zhou J. et al., 2015).

Данные о постпрандиальном уровне GIP также достаточно противоречивы. Обнаружено, что постпрандиальный уровень GIP через 2 (Jacobsen S.H., 2012) и 4 (Laferrère V. et al., 2008) недели после RYGB не отличались в сравнении с дооперационными уровнями. Другие авторы показали, что через 1 год после операции RYGB уровни GIP после приема пищи понижались (Korner J. et al., 2007; Hutch C.R. et al., 2017)

Выявленные в данном исследовании повышение тощакового и постпрандиального уровней GIP у больных до и после хирургического лечения свидетельствует о том, что на секрецию данного инкретина влияет не только уровень глюкозы, но и реконструкция ЖКТ, так как у прооперированных пациентов плазменный уровень глюкозы не превышает референсные значения. Интерпретируя полученные результаты, возможно выдвинуть несколько предположений. Во-первых, выявленные изменения могут быть обусловлены усиленной продукцией инкретина в других отделах ЖКТ, не исключенных из процесса пищеварения – в подвздошной и толстой кишке, которые так же способны вырабатывать GIP (Zhou J. et al., 2015). Во-вторых, как и в случае грелина, в отсутствие химуса в ДПК и проксимальном отделе тонкого кишечника выработка GIP повышается.

Тощаковый и постпрандиальный уровень GLP 1 в данной клинической группе до и после операции, как и следовало ожидать, достоверно превышали контрольные значения и не отличались между собой (таблица 21). Данный факт, с одной стороны, на основании выдвинутой нами гипотезы, может быть объясним наличием генотипов повышенного риска развития СД 2 типа СС полиморфизма rs1042044 и AA rs6923761 гена GLP-1R. С другой стороны, учитывая высокий дооперационный уровень GLP-1, можно предположить необходимость у данной категории пациентов в высокой продукции инкретина, для восстановления чувствительности клеток к инсулину.

Было показано, что ответ GLP-1, опосредованный питательными веществами, является одним из лучших предикторов ремиссии СД 2 типа после

RYGB (Nannipieri M. et al., 2013), в то время как другие данные свидетельствуют, что постпрандиальный ответ GLP-1 у пациентов через 2 года после ГШ был одинаковым, независимо от послеоперационной ремиссии, рецидива или отсутствия ремиссии СД2 (Jiménez A. et al., 2014). Также предполагают, что механизмы, приводящие к постпрандиальному высвобождению GLP-1 после бариатрической операции в значительной степени являются следствием быстрой доставки питательных веществ в дистальные отделы ЖКТ, где расположено большинство L-клеток. (Falkén Y. et al., 2011; Hutch CR, Sandoval D., 2017). С другой стороны, как показано в эксперименте, RYGB сопровождается гипертрофией слизистой кишечника (Cavin J.B. et al., 2016; Mumphrey M.B. et al., 2013). Таким образом, увеличение энтероэндокринных клеток - L-клеток после RYGB, возможно, приводит к увеличению продукции GLP-1 (Cavin J.B. et al., 2016).

Сравнительный анализ корреляционных отношений в группе прооперированных больных, как и у больных СД 2 типа до операции, выявил интересную закономерность - уровень GLP 1, натощак и после приема пищи, коррелирует с GIP, инсулином и глюкагоном (рисунок 20, 21). При этом, если с GIP и инсулином выявлена положительная корреляция, то с глюкагоном - отрицательная. GLP 1 и глюкагон имеют одного предшественника – проглюкагон, синтез которого в L-клетках осуществляется идентичной мРНК. Однако, посттрансляционный процессинг в этих двух клетках различен, результатом чего в альфа-клетках образуется глюкагон, а в L-клетках — GLP 1 (ГПП-1), обладающие противоположными механизмами действия на углеводный обмен. В связи с этим, у больных СД 2 типа до и после реконструкции ЖКТ возможно предположить существование между GLP 1 и глюкагоном реципрокных отношений.

Наличие корреляционных связей между инкретинами (GIP и GLP1) и инсулином у пациентов до и после операции натощак и после пробного завтрака подтверждают их роль в постпрандиальной продукции инсулина (рисунок 20, 21). Роль GLP1 в постпрандиальной продукции инсулина у больных после гастрощунтирования подтверждается многими исследованиями (Salehi M. et al., 2011). Нами было выявлено отсутствие повышения постпрандиального уровня

инсулина после хирургического лечения. Мы предполагаем, что нормализация углеводного обмена у больных после хирургического лечения объясняется восстановлением чувствительности к инсулину и повышенным клиренсом гормона. Однако возникает закономерный вопрос, какой из инкретинов - GLP1 и/или GIP, участвуют в механизме восстановления чувствительности к инсулину у больных после гастрощунтирования? С этой целью мы проанализировали взаимосвязи между тощаковыми и постпрандиальными уровнями инкретинов с инсулином.

Обращали на себя внимание положительные корреляции тощакового и постпрандиального уровней GIP и GLP-1 с уровнем инсулина, регистрируемые до и после операции. Представленная матрица корреляционных связей свидетельствует, что на плазменный уровень инсулина у больных до и после гастрощунтирования влияют оба инкретина – GIP и GLP1.

На наш взгляд, особого внимания заслуживает факт отсутствия увеличения тощакового и постпрандиального уровней инсулина у прооперированных пациентов в сравнении с контролем, несмотря на повышенный ИМТ. Как было описано выше, у данной категории больных уровень глюкозы в крови не выходил за пределы референсных значений. Нормальный уровень инсулина, обеспечиваемый инкретинами, объясняет отсутствие динамики глюкагона (контринсулярного гормона) у больных после ГШ и наличие отрицательных корреляционных связей между глюкагоном и GLP 1 ($r = -0,46$, $p < 0,05$) (рисунок 20, 21). Это может свидетельствовать о важном влиянии дистального отдела кишечника на гуморальную регуляцию углеводного обмена.

Изучение плазменного уровня глюкагона у прооперированных пациентов не выявило достоверных отличий данного показателя от контрольных значений и развития постпрандиальной динамики. Отсутствие значимых изменений гормона после приема пищи у больных после ГШ нашло подтверждение и у других исследователей. Так, у прооперированных пациентов через 2 недели после операции уровень глюкагона значительно возрос, но через 6 месяцев после хирургического лечения показатель снизился и не отличался от дооперационных значений (Campos G.M. et al., 2013).

Содержание адипонектина в плазме крови у обследуемых групп определяли только натощак, поскольку уровень данного адипокина не зависит от приема пищи,

циркадных ритмов и т.д. (Caixàs A. Et al., 2006). Так, у больных после ГШ, содержание адипонектина в плазме крови превышало таковые в группе пациентов до операции 2,02(1,4-3,1) ($p=0,017$) и достигало до 3,8(2,4 – 4,9) пг/мл и было сопоставимым с контрольными цифрами (таблица 21), что свидетельствует о нормализации содержания данного адипокина после реконструкции ЖКТ.

Таким образом, исследование метаболических показателей у больных ожирением через 18 мес после ГШ свидетельствует о значительных изменениях гуморальной регуляции углеводного обмена в сравнение с пациентами до операции. Принципиальной особенностью изменения метаболизма у прооперированных пациентов является снижение содержания инсулина до контрольных показателей, что свидетельствует об отсутствии инсулинорезистентности - основного звена патогенеза развития СД 2 типа. Нормализация уровня инсулина у прооперированных пациентов можно объяснить значительным снижением уровня лептина, сопоставимым с контролем.

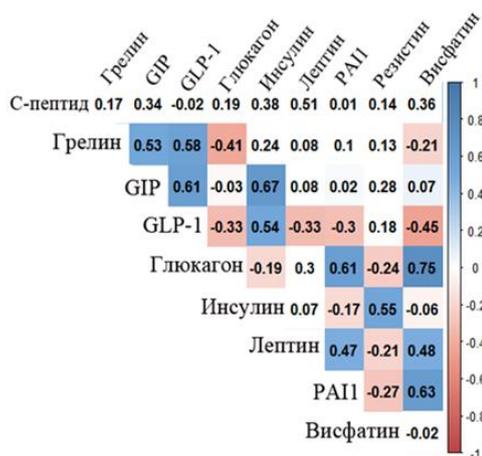
Корреляционный анализ в группе больных после ГШ выявил сильные корреляции между ИМТ и лептином ($r=0,73$, $p < 0,05$); уровнем лептина и адипсина ($r=-0,907$, $p < 0,05$), лептина и GLP-1 ($r= -0,917$, $p < 0,05$). Сильные линейные связи были обнаружены показателя грелина с GLP-1 ($r=0,928$, $p < 0,05$), глюкагоном ($r=0,865$, $p < 0,05$), лептином ($r=0,883$, $p < 0,05$). Обнаружены корреляции между адипонектином и СРБ ($r=-0,713$, $p < 0,05$), между адипсином и ТГ ($r=-0,67$, $p < 0,05$) (Аксенова Н.Н. 2014).

Заключение

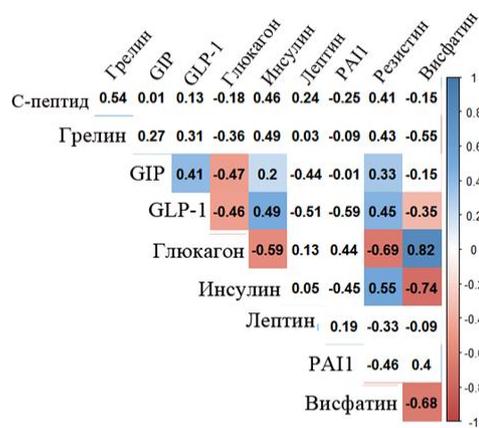
- *Через 18 месяцев после ГШ достоверное снижение содержания инсулина (до контрольных значений) в плазме крови относительно дооперационного уровня свидетельствует о восстановлении чувствительности тканей к инсулину, тогда как отсутствие постпрандиального повышения гормона у данной категории пациентов указывает на высокий уровень его потребления тканями и повышенном клиренсе печенью, что также свидетельствует о восстановлении чувствительности печени к данному гормону.*
- *Отсутствие постпрандиального снижения грелина у больных СД 2 типа до операции свидетельствует о наличии эндокринного компонента в патогенезе ожирения – у больных не развивается чувства насыщения после приема пищи. У больных ожирением с СД 2 типа после ГШ регистрируется восстановление динамики постпрандиального уровня грелина,*

свидетельствует о нормализации пищевого поведения у этой категории больных.

- Положительные корреляции тощакового и постпрандиального уровней GIP и GLP-1 до и после операции с уровнем инсулина свидетельствует о важной роли инкретинов в процессе восстановления чувствительности клеток к инсулину.
- Снижение базального уровня лептина у прооперированных больных СД 2 типа объясняет возможный механизм восстановления чувствительность клеток к инсулину.

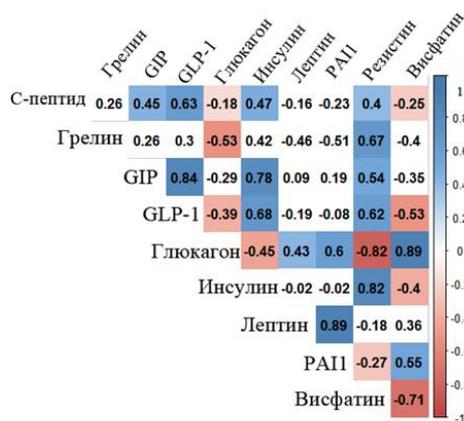


а

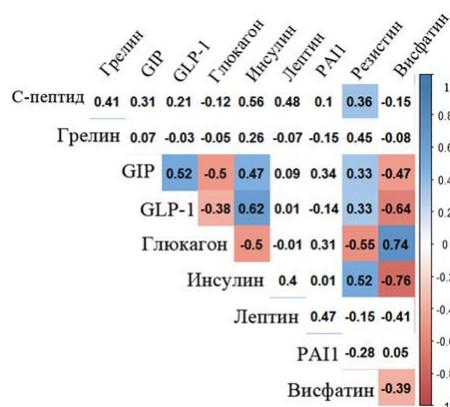


б

Рисунок 20. Корреляции гормонов гастропанкреодуоденальной зоны в плазме крови натощак у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ. а – натощак до операции, б – натощак после операции.



а



б

Рисунок 21. Корреляции между гормонами гастропанкреодуоденальной зоны в плазме крови после завтрака у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ. а – после завтрака до операции, б – после завтрака после операции.

Таблица 25

Наличие положительных корреляций плазменных/сывороточных уровней инкретинов (GIP и GLP1) с адипокинами и другими гормонами гастропанкреодуоденальной зоны у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ (по данным корреляционного анализа)

| Инкре- тины | Контроль | | До ГШ | | После ГШ | |
|----------------|----------------|---|--|---|------------------------------------|------------------------------------|
| | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака | До завтрака | После завтрака |
| GIP | Инсулин | GLP1 Инсулин Лептин | GLP1 Инсулин грелин | GLP1 Инсулин | GLP1 Глюкагон (-) инсулин | GLP1 Глюкагон (-) инсулин |
| GLP1 | Лептин | GIP Глюкагон(+) Инсулин лептин | Глюкагон(-) Инсулин Лептин(-) Грелин GIP | С-пептин Инсулин GIP Глюкагон(-) | GIP Глюкагон (-) Инсулин | Инсулин Глюкагон (-) GIP |

4.9. Анализ особенностей гормональной регуляции углеводного гомеостаза у больных ожирением с СД 2 типа через 18 мес после ГШ и в группе пациентов с ожирением без СД 2 типа

Сравнивая две обследованные нами клинические группы – больные ожирением без СД 2 типа и больные ожирением с СД 2 типа после хирургического лечения, в которых, несмотря на высокий ИМТ, уровень глюкозы не выходил за пределы референсных значений, была предпринята попытка выявления отличительных особенностей механизмов, с одной стороны - поддерживающих толерантность организма к глюкозе у больных ожирением, с другой - механизмов,

нормализующих показатели углеводного обмена на фоне ремоделирования ЖКТ у больных СД 2 типа.

Анализ динамики тощаковых и постпрандиальных уровней С-пептида и инсулина в обследуемых нами клинических группах позволил выявить рост количества С-пептида натощак, свидетельствующий о повышенной активности β -клеток поджелудочной железы, как у больных ожирением без СД 2 типа, так и у пациентов с СД 2 типа после хирургического лечения (таблица 23).

В группе больных ожирением без СД 2 типа тощаковый уровень инсулина в группе пациентов с ожирением без СД 2 типа превышал контрольные значения, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности. У пациентов после ЛГШ данный показатель не отличается от контроля, что свидетельствует о том, что реконструкция ЖКТ восстанавливает чувствительность клеток к инсулину. Как описано выше, отсутствие постпрандиального подъема инсулина в данной клинической группе можно объяснить восстановлением чувствительности гепатоцитов к инсулину и повышенным клиренсом гормона печенью.

При этом тощаковый и постпрандиальный уровень инсулина у больных после ЛГШ положительно коррелировал с GIP ($r=0,2$; $r=0,47$, $p<0,05$) и GLP 1 ($r=0,49$; $r=0,62$, $p< 0,05$), а у пациентов с ожирением без СД 2 типа с лептином ($r=0,65$; $r=0,68$, $p< 0,05$) и GLP 1 ($r= 0,49$; $r= 0,62$, $p< 0,05$). *Корреляционный анализ позволил выявить зависимость плазменного уровня инсулина у больных ожирением без СД 2 типа не только от количества инкретинов, как и в группе прооперированных пациентов, но и от уровня лептина.* (рисунок 19).

Изучение плазменного уровня грелина в данных группах свидетельствует о снижении тощакового уровня гормона у больных ожирением без СД 2 типа, что нивелирует его угнетающее влияние на чувствительность клеток к инсулину, обеспечивая нормальный уровень глюкозы. В то время как у больных после ГШ тощаковое количество грелина не отличалось от контроля и, при этом, как и в группе контроля, наблюдалось снижение количества гормона после пробного завтрака, что свидетельствует о восстановлении гормональной регуляции пищевого поведения прооперированных больных, в отличие от больных ожирением без СД 2

типа (таблица 23). Снижение постпрандиального уровня грелина подавляет чувство голода и способствует формированию состояния насыщения у больных после ГШ.

Учитывая неоднозначные результаты в мировой периодике по изучению уровней GIP после ГШ, как было указано выше, степень участия GIP в повышении толерантности к глюкозе является дискуссионной. В связи с этим, в нашем исследовании была проведена сравнительная оценка тощакового и постпрандиального количества адипокина в различных клинических моделях.

Нами выявлено значительное повышение тощакового уровня GIP у прооперированных пациентов ($p < 0,05$) относительно контроля и больных ожирением без СД 2 типа, в то время как у больных ожирением без СД 2 типа данный показатель был сопоставим с контролем (таблица 23). Полученные нами результаты согласуются с некоторыми клиническими (Goldfine A.V. et al., 2007; Laferrère B. Et al., 2007) и экспериментальными данными (Zhou J. et al., 2015).

У больных ожирением без СД 2 типа тощаковый уровень GIP, как описано выше, не отличался от контроля, а постпрандиальное количество, хотя и имело тенденцию к повышению, значимо не отличалось от значений до пробного завтрака в данной группе. Постпрандиальный уровень GIP у прооперированных пациентов превышал тощаковые значения ($p < 0,05$), повторяя динамику в группе условно здоровых доноров (таблица 23). Клинические исследования продемонстрировали постпрандиальный подъем GIP и GLP 1 у прооперированных больных ожирением (Kashyap S.R. et al., 2009). Экспериментальные работы (мыши) свидетельствуют о повышении тощакового уровня GIP после ГШ и понижении постпрандиального количества инкретина (Laferrère B., 2016).

Сравнение корреляционных взаимосвязей тощакового уровня GIP у пациентов после ГШ и больных ожирением без СД 2 типа позволяет сделать предположение, что базальное количество инкретина у прооперированных пациентов находится в зависимости от плазменного уровня GLP 1, инсулина и С-пептида. Тогда как в группе больных ожирением без СД 2 типа количество данного инкретина не зависит от гормональной регуляции (таблица 23, рисунок 23). Таким

образом, сравнивая динамику данного инкретина в обследуемых группах, можно предположить, что у прооперированных пациентов инкретиновый (инсулинотропный) эффект GIP более выражен.

Таблица 26

Наличие корреляций плазменных/сывороточных уровней инкретинов (GIP и GLP1) с адипокинами и другими гормонами гастропанкреодуоденальной зоны у больных ожирением без СД 2 типа и пациентов после ГШ (по данным корреляционного анализа)

| Показатели | GIP | | | | GLP 1 | | | |
|-----------------|-------------|------------------------|----------------|------------------------|-------------|-----------------|----------------|------------------------|
| | До завтрака | | После завтрака | | До завтрака | | После завтрака | |
| | После ГШ | Ожирение без СД 2 типа | После ГШ | Ожирение без СД 2 типа | После ГШ | Ожирение без СД | После ГШ | Ожирение без СД 2 типа |
| Грелин | | | | + | | | | ++ |
| GIP | | | | | + | | | ++ |
| GLP1 | + | | + | + | | | | |
| Глюкагон | | | - | + | - | | | ++ |
| Инсулин | + | | + | + | + | + | | ++ |
| С-пептид | + | | | + | | | | ++ |
| Лептин | | | | | | | | ++ |

Изучение тощакового и постпрандиального количества GLP1 в двух клинических группах не выявило постпрандиальной динамики инкретина, как и в контрольной группе. Однако, принципиальным на наш взгляд, является значительное повышение (в 6 раз) базального уровня инкретина у больных после ЛГШ, как и до операции, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), в то время как в группе больных ожирением без СД 2 типа тощаковый уровень гормона был в 2 раза ниже

значений, полученных у условно здоровых доноров ($p < 0,05$) (таблица 21). В то же время некоторые работы констатируют отсутствие изменений тощакового уровня GLP-1 после ГШ (Jirapinyo P. et al., 2018). Учитывая в анамнезе наличие СД 2 типа, высокий уровень инкретина сохраняется и после ГШ, подтверждая возможность развития резистентности к инкретину у больных СД 2 типа с определенным генотипом, как описано выше. В группе больных с ожирением без СД 2 типа снижение плазменного уровня инкретина мы попытались связать отсутствием необходимости повышения его на фоне нормального количества глюкозы в крови. Поэтому представленный анализ содержания GLP1 в крови у пациентов данных клинических групп не позволяет однозначно указать механизм, обеспечивающий нормальный уровень глюкозы.

Получены интересные данные о возможном влиянии GLP 1 на пищевой центр гипоталамуса и участии инкретина в формировании чувства насыщения (ten Kulve J.S. et al., 2015). Принимая во внимание данный факт, выявленное в проведенном исследовании повышение базального уровня GLP 1 у больных после ГШ, оказывает нормализующее действие на пищевое поведение больных ожирением, что в дальнейшем способствует снижению ИМТ (рисунок 23).

Исследование постпрандиальной динамики глюкагона в контроле и обеих клинических группах, не выявило значительных изменений гормона после пробного завтрака. При этом тощаковое количество глюкагона в плазме крови у прооперированных пациентов не отличалось от контроля, а у больных ожирением без СД 2 типа этот показатель оказался достоверно сниженным относительно контрольной группы, что является одним из механизмов, обеспечивающих нормальный уровень глюкозы, так как глюкагон является одним из основных контринсулярных гормонов.

Принимая во внимание известный эффект глюкагона и GLP1, снижающий аппетит и увеличивающий обмен, (Parker J.A. et al., 2013), можно предположить роль инкретина *GLP1* и глюкагона в восстановлении механизмов пищевого гомеостаза у больных после ГШ (рисунок 23).

Уязвимость метаболизма больных ожирением в сравнении с прооперированными больными подтверждают данные, полученные при сравнении тощакового и постпрандиального уровня лептина в исследуемых нами клинических группах. Постпрандиальной динамики не было выявлено в контроле, после хирургического лечения и у больных ожирением без СД 2 типа. Однако, тощаковый уровень адипокина значительно превышал контроль у больных ожирением без СД 2 типа, что свидетельствует о развитии в данной группе лептинорезистентности, которая вносит свой вклад не только в снижении чувствительности клеток к инсулину, но и в нарушение пищевого поведения (рисунки 22, 24). В группе прооперированных больных плазменный уровень лептина не отличался от контрольных значений, что является одним из механизмов восстановления чувствительности клеток к инсулину.

Заключение

- *У больных после ГШ (через 18 мес) тощаковый уровень инсулина был сопоставим с контрольным, что указывает на роль ремоделирования ЖКТ после ГШ в восстановлении чувствительности к инсулину после хирургического лечения, в отличие от больных ожирением без СД 2 типа, у которых данный показатель превышал контрольные значения.*
- *Тощаковый и постпрандиальный уровень инсулина у больных после ГШ положительно ассоциированы с GIP и GLP 1, а у пациентов с ожирением без СД 2 типа с лептином и GLP 1.*
- *Мы предполагаем, что продолжительность периода обеспечения нормальных значений показателей углеводного обмена у больных ожирением зависит, с одной стороны, от взаимодействий лептина и GLP 1, с другой стороны – глюкагона и GLP 1, в сторону преобладания последнего в обоих случаях, а также снижения содержания - глюкагона.*
- *У больных после ГШ происходит нормализация пищевого поведения, вследствие восстановления чувствительности к лептину (снижение уровня лептина до контрольных значений), повышения уровня GLP1 и благодаря постпрандиальному снижению уровня грелина, что способствует подавлению чувства голода и формированию состояния насыщения.*

- У больных ожирением без СД 2 типа повышение уровня лептина, снижение глюкагона и GLP1 в крови относительно таковых в контроле, свидетельствует о нарушении регуляции пищевого поведения у этой категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительный рост заболеваемости СД 2 типа вызывает тревогу мирового медицинского сообщества. Несмотря на ключевую роль абдоминального ожирения в патогенезе СД 2 типа, молекулярные механизмы развития ИР до конца не изучены. В настоящее время известно, что при ожирении ЖТ вырабатывает адипокины, провоспалительные цитокины, ростовые факторы, что позволяет считать данную ткань эндокринным органом. Поэтому важное значение при ожирении приобретает оценка системного влияния адипокинов и гормонов гастродуоденальной зоны на состояние УО у больных ожирением с СД 2 типа и без него, а также у больных ожирением с СД 2 типа после бариатрических операций (в частности, ГШ) на фоне нормализации показателей углеводного обмена. Представленные в работе данные свидетельствуют о дисрегуляции взаимосвязей между адипокинами: лептином, адипсином и адипонектином у больных ожирением с СД 2 типа, что приводит к нарушению метаболических процессов и формированию инсулинорезистентности (рисунок 25). Показана роль ЖТ БР и ПЖТ в формировании плазменных уровней адипокинов при ожирении. Одна из гипотез развития ИР при ожирении тесно связана с воспалением ЖТ. Показано, что у больных СД 2 типа и без него, регистрируется достоверное повышение сывороточного содержания IL-6 и TNF α (вклад в формирование сывороточного уровня IL-6 вносят ЖТ БР и БС; TNF α – ЖТ БР тонкого кишечника). В свою очередь, провоспалительные цитокины играют роль в метаболическом гомеостазе при ожирении, влияя на продукцию адипокинов (рисунок 25). Хирургическая коррекция ожирения, на фоне снижения ИМТ, приводит к нормализации уровней провоспалительных медиаторов (рисунок 25).

В патогенезе ИР при СД 2 типа важную роль играют гормоны гастропанкреодуоденальной зоны, секреция которых выявлена в разных отделах кишечника. Выявлены различные механизмы, поддерживающие референсные значения показателей углеводного обмена у больных ожирением без СД 2 типа и у

больных ожирением с СД 2 типа после ГШ на фоне нормализации показателей углеводного обмена. У больных ожирением без СД 2 типа базальный уровень инсулина зависит от GLP1 и лептина, а у больных ожирением с СД 2 типа после ГШ – GIP и GLP1. Учитывая инсулинотропный эффект GLP1 и конкурентные взаимодействия лептина с инсулином за одни и те же сигнальные молекулы, продолжительность периода обеспечения нормальных значений показателей углеводного обмена у больных ожирением может зависеть от взаимодействия метаболитов с противоположным метаболическим эффектом - GLP1 и лептина, GLP1 и глюкагона. В свою очередь, адипокины - адипсин, лептин и грелин, оказывают влияние на пищевое поведение (рисунок 25). Адипсин синтезируется в процессе липолиза и стимулирует *центр голода гипоталамуса*, тогда как продукция *лептина* усиливается при липогенезе, активируя *центр насыщения*. Грелин - единственный гормон ЖКТ, который отвечает за стимулирование аппетита. Восстановление пищевого поведения нами выявлено у больных после ГШ, в целом, за счет постпрандиального снижения плазменных уровней грелина и лептина, свидетельствующих о снижении лептинорезистентности. Снижение тощаковых уровней глюкагона и GLP1, на фоне повышения плазменного содержания лептина, в группе больных ожирением без СД 2 типа, напротив, свидетельствует о нарушении регуляции пищевого гомеостаза у этой категории пациентов (рисунок 25). Снижение продукции провоспалительных цитокинов после ГШ прерывает хроническое воспаление, а подавление образования лептина адипоцитами приводит, с одной стороны, к восстановлению чувствительности центра насыщения в гипоталамусе к лептину и пищевого поведения, с другой стороны – к подавлению ингибирующего эффекта данного адипокина по отношению к инсулину. Выявленные метаболические сдвиги у больных ожирением после хирургического лечения приводят к разрыву порочного круга в патогенезе ожирения и обратному развитию СД 2 типа.

Выявленные нами общие закономерности и особенности, отражающие взаимосвязи адипокинов с гормонами гастропанкреодуоденальной зоны в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2-го типа и без него, а также механизмы восстановления нормальной толерантности к глюкозе у больных ожирением с СД 2 типа после гастрощунтирования систематизированы в

заключительной схеме (рисунок 25).

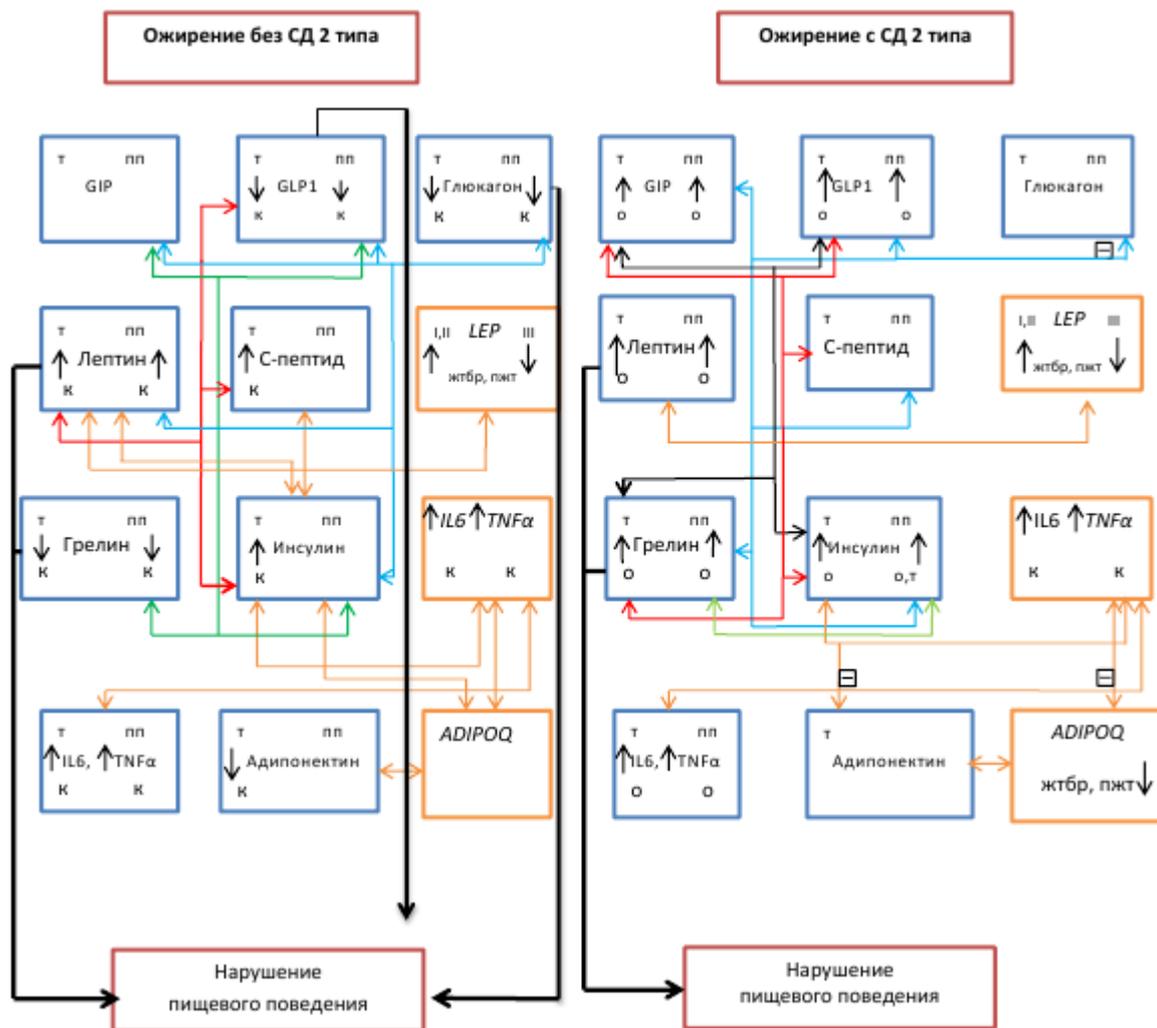


Рисунок 22. Закономерности, отражающие взаимосвязи различных адипокинов жировой ткани, гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и провоспалительных цитокинов между собой для оценки их вклада в особенности формирования нарушения пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 и без него (по результатам собственных исследований).

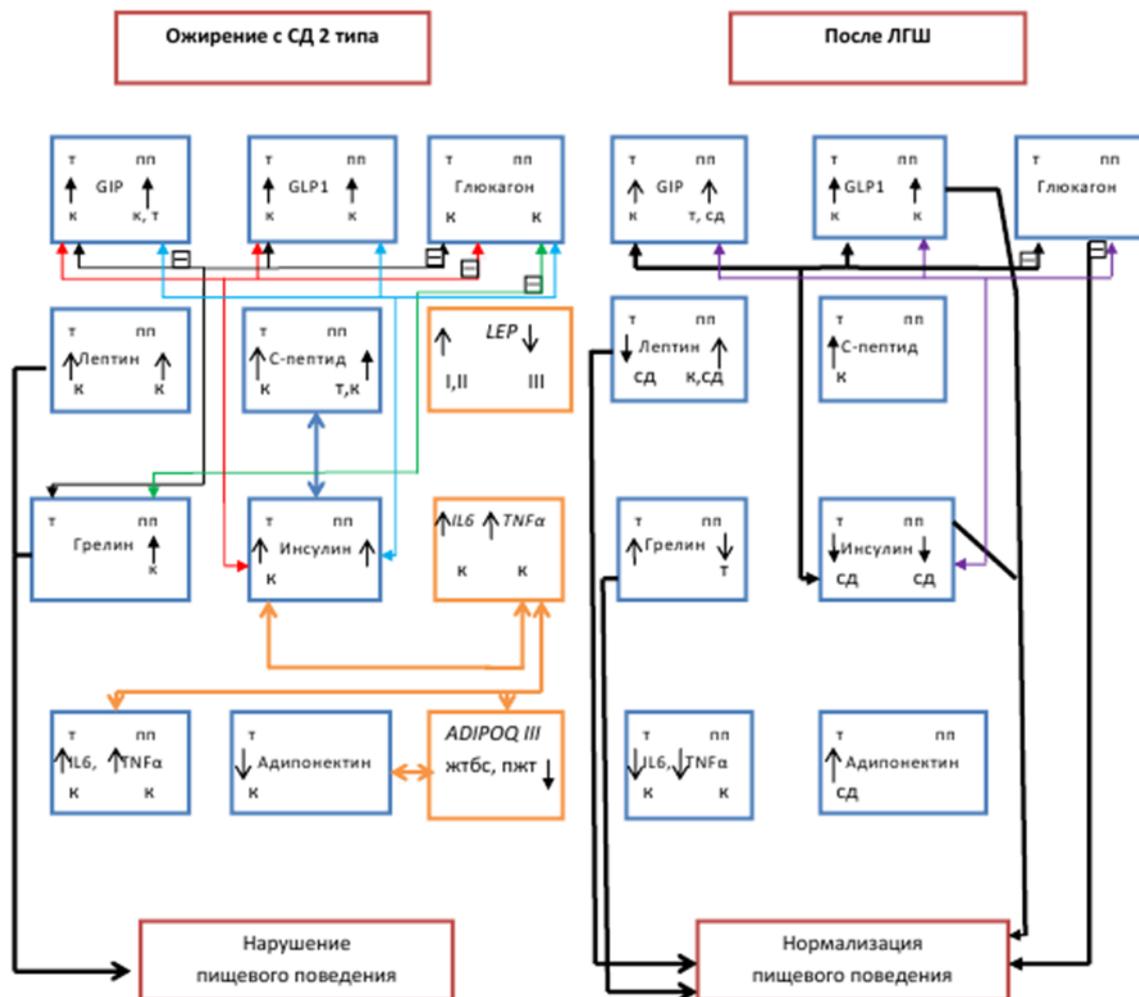


Рисунок 23. Закономерности, отражающие взаимосвязи различных адипокинов жировой ткани, гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и провоспалительных цитокинов между собой для оценки их вклада в формирование нарушения или восстановления пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и у больных после ГШ (по результатам собственных исследований).

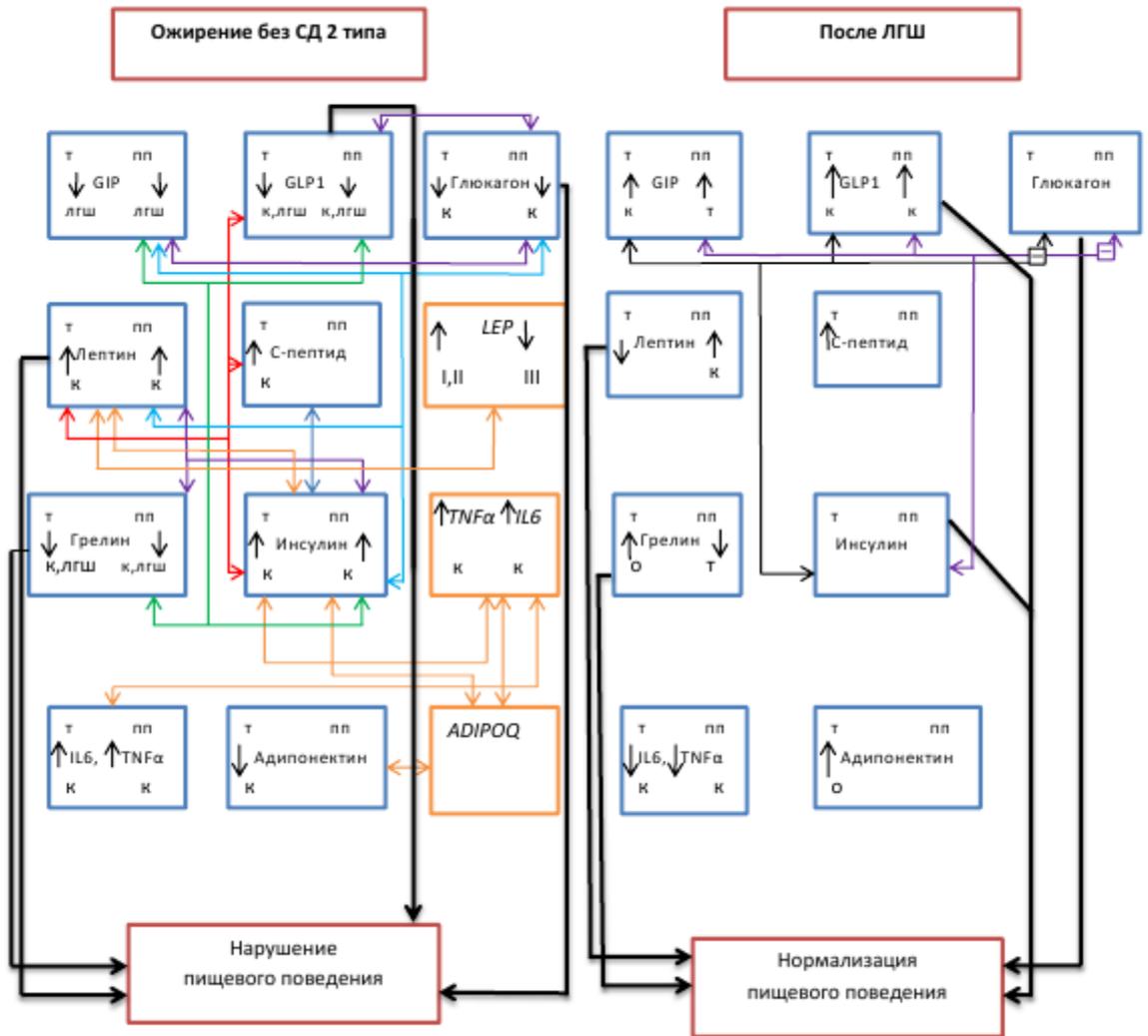


Рисунок 24. Закономерности, отражающие взаимосвязи различных адипокинов жировой ткани, гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и провоспалительных цитокинов между собой для оценки их вклада в формирование нарушения или восстановления пищевого поведения у больных ожирением без СД 2 типа и у больных после ГШ (по результатам собственных исследований).

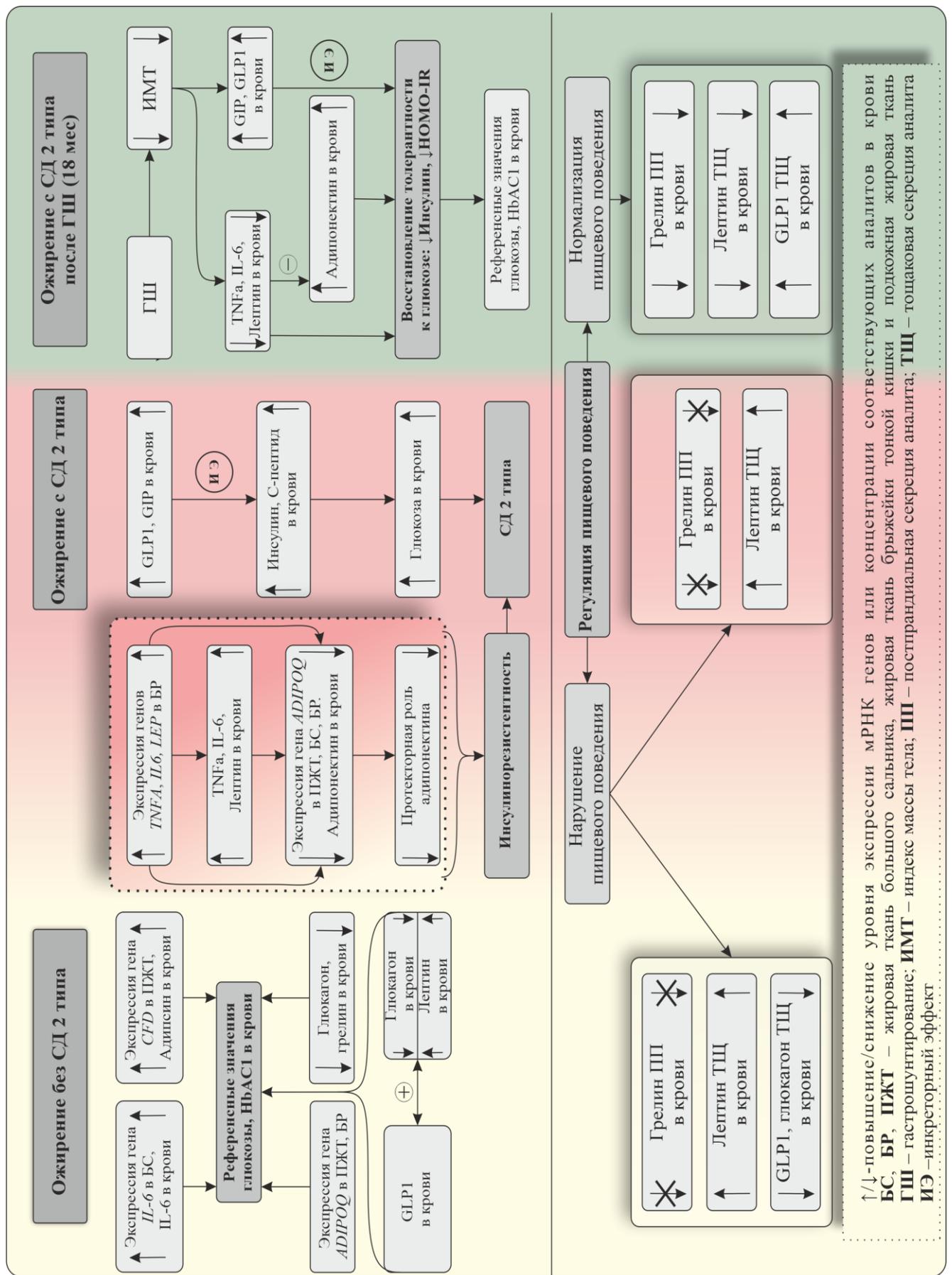


Рисунок 25. Общие закономерности и особенности, отражающие взаимосвязи адипокинов с гормонами гастропанкреодуоденальной зоны в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2-го типа и без него; механизмы восстановления нормальной толерантности к глюкозе у больных ожирением с СД 2 типа после гастрощунтирования (по результатам собственных исследований).

ВЫВОДЫ

1. У больных ожирением с СД 2 типа и без него установлена высокая экспрессия мРНК генов *CFD*, *LEP*, *IL6* и *TNFA*, преимущественно, в висцеральной жировой ткани, ассоциированная с увеличением концентрации адипсина, лептина, IL-6 и TNF α в периферической крови, на фоне снижения плазменного уровня адипонектина и гипоэкспрессии гена *ADIPOQ2* в депо висцеральной и подкожной жировой ткани.
2. Гиперэкспрессия мРНК генов *LEP*, *IL6* и *TNFA* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника, в сочетании с высокой концентрацией лептина, IL-6 и TNF α в периферической крови, положительно ассоциирована с показателями инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2 типа и без него.
3. Поддержание референсного уровня глюкозы в сыворотке крови у больных ожирением без СД 2 типа с ИМТ < 40 кг/м² опосредовано действием адипонектина, адипсина и IL-6; при морбидном ожирении (≥ 40 кг/м²) нормальные показатели углеводного обмена обеспечиваются только адипонектином.
4. У больных ожирением без СД 2 типа, независимо от индекса массы тела, взаимодействие между GLP1 и медиаторами - лептином и глюкагоном, оказывающих противоположное данному инкретину воздействие на параметры углеводного обмена, определяет продолжительность периода сохранения толерантности к глюкозе.
5. У больных ожирением с СД 2 типа и без него, снижение уровня экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в висцеральной и подкожной жировой ткани сочетается с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-6) в периферической крови и гиперэкспрессией генов *IL6* и *TNFA* в жировых депо, что обуславливает снижение протекторной роли адипонектина при ожирении.
6. У больных ожирением с СД 2 типа установлен более выраженный инсулинотропный эффект инкретинных GIP и GLP1 по сравнению с таковым у пациентов с ожирением без СД 2 типа.
7. Дисбаланс гормонов гастропанкреодуоденальной зоны и адипокинов у больных ожирением, независимо от состояния углеводного обмена, характеризуется отсутствием постпрандиального снижения содержания грелина и

повышением уровня лептина, а при ожирении без СД 2 типа - снижением концентрации GLP1 и глюкагона, что свидетельствует о формировании патогенетических аспектов нарушения регуляции пищевого поведения.

8. У больных ожирением с СД 2 типа после гастрощунтирования (через 18 мес) установлено снижение постпрандиального уровня грелина и тощакового содержания лептина, повышение тощакового уровня адипонектина (по сравнению с дооперационными значениями).

9. У пациентов с ожирением, сопровождающимся СД 2 типа, усиление инсулиотропного эффекта инкретинов GLP1 и GIP, опосредованное ремоделированием ЖКТ, приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, Н.Н. Роль адипокинов и провоспалительных цитокинов в регуляции метаболических и иммунопатологических процессов при коррекции ожирения: автореф. дис. ...канд. биол. наук / Н.Н. Аксенова. – Калининград, 2014. – 26 с.
2. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти / О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, А.О. Щетинина // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – № 3822. – С. 46-53.
3. Балаболкин, М.И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – Москва : Медицина, 2000. – 672 с.
4. Балаболкин, М.И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанов, В.М. Креминская // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 74 – 87.
5. Влияние хирургического лечения ожирения на достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа / П.А. Затолокин, П.А. Миронюк, О.П. Азаренков и др. // доклад конференции «Хирургия лечения ожирения и метаболических нарушений». – 9-13 октября 2017 г. – Москва
6. Галстян, Г.Р. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения / Г.Р. Галстян, Е.А. Шестакова, И.А. Скляник // Сахарный диабет. – 2017. –Т.20. – № 4. – С. 270– 78.
7. Дедов, И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 4-10.
8. Киякбаев, Г.К. Эндокринология для кардиолога / Г.К. Киякбаев, А.А. Шелепин. – Москва: РУДН, 2005. – 131 с.
9. Колуэлл, Д. А. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении (пер. с англ.) / Д. А. Колуэлл. – Москва: Бином, 2007. – 288 с.
10. Патология физиология: учебник в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 640 с.
11. Ройтберг, Г.Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего

- исследования) / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С.132-138.
12. Рязанов, А.С. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома / А.С. Рязанов, А.А. Аракелянц, А.П. Юренев // Терапевтический архив. – 2003. – №3. – С. 86-88.
 13. Сайгитов, Р.Т. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России / Р.Т. Сайгитов, А.А. Чулок // Вестник Российской академии медицинских наук.– 2015. –Т. 70, № 3. –С. 286–299.
 14. Скуратовская, Д.А. Роль рецепторов к инкретинам в патогенезе инсулинорезистентности при ожирении: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Д.А. Скуратовская – Калининград, 2018. – 24 с.
 15. Тарловская, Е. И. Ретроспективный анализ качества лечения, предшествующего острому коронарному синдрому, пациентов с фибрилляцией предсердий: данные локального регистра/ Е. И. Тарловская, Ю. А. Дорофеева, С. В. Мальчикова // Кардиология.– 2018. –№ 58. – С.27–35.
 16. Фишман, М. Б. Обоснование и оценка эффективности хирургического лечения больных ожирением, метаболическим синдромом и его осложнениями : автореф. дис. ... док. мед. наук, 2008. – 42 с.
 17. Шварц, В. Я. Жировая ткань как эндокринный орган / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38-43.
 18. A Meta-Analysis of GLP-1 After Roux-En-Y Gastric Bypass: Impact of Surgical Technique and Measurement Strategy / Jirapinyo P., Jin D.X., Qazi T. et al. // *Obes Surg.* – 2018. – V. 28, №3. – P. 615-626.
 19. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Boström, J. Wu, M.P. Jedrychowski et al. // *Nature.* – 2012. – V. 481. – №7382. – P. 463-468.
 20. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M et al. // *Nature.* – 2013. – V. 503, № 7477. – P. 493-499.
 21. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance/ G. Sabio, M. Das, A. Mora et al. // *Science.* – 2008. – V. 322, №5907. – P. 1539-1543.

22. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways / Nguyen M.T., Faveyukis S., Nguyen A.K. et al. // *J Biol Chem.* – 2007. – V. 282, №48. – P. 35279-35292.
23. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding / A. Thorne, F. Lonnqvist, J. Apelman et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – V. 26. – P. 193-199.
24. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study / S.R. Preis, J.M. Massaro, S.J. Robins et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. – V.18, № 11. – P. 2191-2198.
25. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity / S. Fu, L. Yang, P. Li et al. // *Nature.* – 2011. – V. 473. – №7348. – P. 528-531.
26. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease / S. Klein, L. Fontana, V.L. Young et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2549- 2557.
27. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial / Krikorian A., O'Connor P., Pop-Busui R. et al. // *Lancet.* – 2010. – V. 376, №9739. – P. 419-430.
28. Acute modulation of toll-like receptors by insulin / H. Ghanim, P. Mohanty, R. Deopurkar et al. // *Diabetes care.* – 2008. – V. 31. – №9. – P. 1827-1831.
29. Aderem, A. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response / A. Aderem, R.J. Ulevitch // *Nature.* – 2000. – V. 406, № 6797. – P. 782-787.
30. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association / L.C. Freitas Lima, V.A. Braga, M. do Socorro de França Silva et al. // *Frontiers in physiology.* – 2015. – V. 6. – P. 304.
31. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima et al. // *Diabetes.* – 2007. – V. 56. – №4. – P. 901-911.
32. Adiposity distribution influences circulating adiponectin levels / M. Guenther, R. James, J. Marks et al. // *Translational Research.* – 2014. – V. 164. – №4. – P. 270-277.
33. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes / Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B. et al. // *Cell.* – 2014. – V. 158, №1. – P. 41-53.

34. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve / K.S. Cook, H.Y. Min, D. Johnson et al. // *Science*. – 1987. – V.237, №4813. – P. 402-405.
35. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki et al. // *Diabetes*. – 2007. - V. 56, №6. - P. 1517-1526.
36. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J.L. Parker, J.J. Lugus et al. // *Nat Rev Immunol*. – 2011. – V.11, № 2 – P. 85-97.
37. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy / Lee J.Y., Yang J.W., Han B.G. et al. // *Korean J Intern Med*. – 2019. – V. 34, №3. – P. 480–491.
38. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure/ T. Sente, A.M. Van Berendoncks, V.Y. Hoymans et al. // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2016. – V.7, №3. – P. 261–274.
39. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients / S. Aleidi, A. Issa, H. Bustanji et al. // *SPJ*. – 2015. – V. 23, №3. – P. 250- 256.
40. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Minokoshi Y., et al. // *Nat Med*. – 2002 – V.8, №11. – P.1288-1295.
41. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype / K. Ohashi, J.L. Parker, N. Ouchi et al. // *J. Biol. Chem*. – 2010. – V. 285. – P. 6153-6160.
42. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects / C.M. Apovian, S. Bigornia, M. Mott, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2008. – V.28, № 9 – P. 1654-1659.
43. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity / Lee B.C., Kim M.S., Pae M. et al. // *Cell Metab*. – 2016. – V. 23, №4. – P. 685-698.
44. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / Longo M., Zatterale F., Naderi J. et al. // *Int J Mol Sci*. – 2019. – V. 20, №9. – P. 2358.
45. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity / E Arner, N Mejhert, A Kulyté et al. // *Diabetes*. – 2012. – V.61, №8 – P. 1986-1993.

46. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity / P.R. Nagareddy, M. Kraakman, S.L. Masters et al. // *Cell Metab.* – 2014. - V. 19, №5. – P. 821-835.
47. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli et al. // *J Lipid Res.* – 2005. –V.46, №11 – P. 2347-2355.
48. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications / K.J. Strissel, Z. Stancheva, H. Miyoshi et al. // *Diabetes.* – 2007. – V. 56, №12. – P. 2910-2918.
49. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling/ I. Wernstedt Asterholm, C. Tao, T.S. Morley et al. // *Cell Metab.* – 2014. – V. 20, №1. – P. 103-118.
50. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization and insulin sensitivity / Kang K., Reilly S.M., Karabacak V. et al. // *Cell Metab.* – 2008. – V. 7, №6. – P. 485-495.
51. Ahima, R.S., Adipose tissue as an endocrine organ. R.S. Ahima, J.S Flier. *Trends Endocrinol Metab.* – 2000. – V.11, № 8. – P. 327-32.
52. Akira, S. Interleukin-6 in biology and medicine / S. Akira, T. Taga, T. Kishimoto // *Adv Immunol.* –1993. –V. 54 – P. 1-78.
53. Akash M.S.H. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M.S.H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *J Cell Biochem.* – 2018. – V.119, №1 – P. 105-110.
54. Albaugh, V.L. Surgical treatment of obesity / V.L. Albaugh, N.N. Abumrad // *F1000Res.* – 2018. – V. 7. – P. 1000. – Mode of access: <https://f1000research.com/articles/7-617/v1>
55. Al-Sabah, S. Molecular Pharmacology of the Incretin Receptors / S. Al-Sabah // *Med Princ Pract.* – 2016. – V.25. – P.15-21.
56. Altioek, S. PPAR gamma induces cell cycle with drawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down-regulation of PP2A / S. Altioek, M. Xu, B.M. Spiegelman // *Genes Dev.* – 1997. –V. 11, № 15. – P. 1987-1998.
57. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome/ N.B. Ruderman, D. Carling, M. Prentki et al. // *J Clin. Invest.* – 2013. – V. 123, №7. – P. 2764-2772.

58. An acetylation switch modulates the transcriptional activity of estrogen-related receptor alpha/ B.J. Wilson, A.M. Tremblay, G. Deblois et al. // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – V. 24, №7. – P. 1349-1358.
59. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, J.M. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey et al. // *Clinical and experimental rheumatology.* – 2006. – V. 24. – №1. – P. 83-86.
60. Arango Duque, G. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases / G. Arango Duque, A. Descoteaux // *Front Immunol.* – 2014. – V. 5. – P. 491.
61. Association of carotid intima-media thickness with mesenteric, preperitoneal and subcutaneous fat thickness / Liu K.H., Chan Y.L., Chan J.C. et al. // *Atherosclerosis.* – 2005. – V. 179, №2. – P. 299-304.
62. Aprahamian, T.R. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity / T.R. Aprahamian, F. Sam // *Int. J Inflamm.* – 2011. – V. 2011. – P. 376909.
63. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // *Int. J Mol. Sci.* – 2017. – V.18, №6. – P. 1321.
64. Activin a plays a critical role in proliferation and differentiation of human adipose progenitors / L.E. Zaragosi, B. Wdziekonski, P. Villageois, et al. // *Diabetes.* – 2010. – V.59, № 10. – P. 2513-2521.
65. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes / Kashyap S.R., Daud S., Kelly K.R. et al. // *Int J Obes (Lond).* – 2009. – V. 34, №3. – P. 462–471.
66. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in increased energy expenditure in mice / Z. Xia, K.L. Stanhope, E. Digitale et al. // *J Biol Chem.* – 2004 – V. 279, №6. – P.4051-4057.
67. Baker, R.G. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease / R.G. Baker, M.S. Hayden, S. Ghosh // *Cell metabolism.* – 2011. – V. 13. – №1. – P. 11-22.
68. Bann, J.G. Structural biology: anthrax hijacks host receptor / J.G. Bann, S.J. Hultgren // *Nature.* – 2004– V. 430, №7002. – P. 843-844.
69. Bing, C. Is interleukin-1 β a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? / C. Bing // *Adipocyte.* – 2015. – V. 4. – №2. – P. 149-152.

70. Blüher, M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? / M. Blüher // *Clinical science*. – 2016. – V. 130. – №18. – P. 1603-1614.
71. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance / Kraakman M.J., Kammoun H.L., Allen T.L. et al. // *Cell Metab.* – 2015. – V. 21, №3. – P. 403-416.
72. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity / O.T. Hardy, R.A. Perugini, S.M. Nicoloso et al. // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2011. – V. 7. – №1. – P. 60-67.
73. Borer, K.T. Counterregulation of insulin by leptin as key component of autonomic regulation of body weight / K.T. Borer // *World journal of diabetes*. – 2014. – V. 5. – №5. – P. 606.
74. Boucher, J. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states / J. Boucher, A. Kleinriders, C.R. Kahn // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2014. – V. 6. – №1. – P. a009191.
75. Boutens, L. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity / L. Boutens, R. Stienstra // *Diabetologia*. – 2016. – V. 59. – №5. – P. 879-894.
76. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes/ P.R. Schauer, D.L. Bhatt, J.P. Kirwan et al. // *N Engl J Med*. – 2014. – V. 370, №21. – P. 2002–2013.
77. Cardiovascular effects of bariatric surgery / A.J. Beamish, T. Olbers, A.S. Kelly et al. // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – V. 13. – №12. – P. 730.
78. Cawthorn W.P. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future / W.P. Cawthorn, E.L. Scheller, O. A. MacDougald // *J Lipid Res*. – 2011. – V.53, №2. – P. 227-246.
79. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity / J. Huber, F.W. Kiefer, M. Zeyda et al. // *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. – 2008. – V. 93. – №8. – P. 3215-3221.
80. CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study / N.A. Di Prospero, E. Artis, P. Andrade-Gordon et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2014. – V. 16. – №11. – P. 1055-1064.

81. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding/ S.P. Weisberg, D. Hunter, R. Huber et al. // *J Clin. Invest.* – 2006. – V. 116, №1. – P. 115-124.
82. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides / Y. Falkén, P.M. Hellström, J.J. Holst et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – V. 96. – №7. – P. 2227-2235.
83. Changes in glycemia, insulin and gut hormone responses to a slowly ingested solid low-carbohydrate mixed meal after laparoscopic gastric bypass or band surgery / J.C. Bunt, R. Blackstone, M.S. Thearle et al. // *International Journal of Obesity.* – 2017. – V. 41. – №5. – P. 706-713.
84. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance/ Myers M.G. Jr., Heymsfield S.B., Haft C. et al. // *Cell Metab.* – 2012. – V. 15, №2. – P. 150-156.
85. Chandarana, K. Shedding pounds after going under the knife: metabolic insights from cutting the gut / K. Chandarana, R.L. Batterham // *Nat Med.* – 2012. – V.18, №5 – P. 668-669.
86. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P.D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf // *Diabetes.* – 2008. – V.57, №6 – P. 1470-1481.
87. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects / Jacobsen S.H., Olesen S.C., Dirksen C. et al. // *Obes Surg.* – 2012. – V. 22, №7. – P. 1084-1096.
88. Changes in post-prandial glucose and pancreatic hormones, and steady-state insulin and free fatty acids after gastric bypass surgery / G.M. Campos, C. Rabl, P.J. Havel et al. // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2013. – V.10, №1 – P. 1-8.
89. Changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus/ R.H. Clements, Q.H. Gonzalez, C.I. Long et al. // *Hormonal Am. Surg.* – 2004. – V. 70, №1. – P. 1-4.
90. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia / P. Xia, T. Inoguchi, T.S. Kern et al. // *Diabetes.* – 1994. – V. 43, №9. – P.1122-1129.
91. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity/ M. Tschop, C. Weyer, P.A. Tataranni et al. // *Diabetes.* – 2001. – V. 50. – P. 707–709.

92. Cianflone, K. Critical review of acylation– stimulating protein physiology in humans and rodents / K. Cianflone, Z. Xia, L.Y. Chen // *Biochim Biophys Acta*. – 2003. – V. 1609. – P.127–143.
93. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents / K. Cianflone, Z. Xia, L.Y. // *Chen Biochim Biophys Acta*. – 2003. –V.31, № 1609. – P.127-143.
94. Cummings, D.E. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery / D.E. Cummings, R.V. Cohen // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2014. – V.2, №2. – P.175-181.
95. Cummings, D.E. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals / D.E. Cummings, F. Rubino // *Diabetologia*. – 2018. – V.61, №2 – P. 257-264.
96. Cawthorn, W.P. Adipose tissue stem cells meetpreadipocyte commitment: going back to the future / W.P. Cawthorn, E.L. Scheller, O.A. MacDougald // *J Lipid Res*. – 2012. – V. 53, №2– P. 227-246.
97. Coelho, M. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ / M. Coelho, T. Oliveira, R. Fernandes // *Arch Med Sci*. – 2013. – V.9, №2. – P. 191–200.
98. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans / J.N. Fain, A.K. Madan, M.L. Hiler et al. // *Endocrinology*. – 2004. – V. 145, №5. – P. 2273-2282.
99. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans / Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P. et al. // *Nature*. – 1997. – V. 387, №6636. – P. 903–908.
100. Constitutive STAT3 phosphorylation contributes to skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes / Mashili F., Chibalin A.V., Krook A. et al. // *Diabetes*. – 2013. – V. 62, №2. – P. 457-465.
101. Dahlman, I. Functional annotation of the human fat cell secretome / I. Dahlman, M. Elsen, N. Tennagels // *Archives of physiology and biochemistry*. – 2012. – V. 118. – №3. – P. 84-91.

102. Daulatzai, M.A. Fundamental role of pan-inflammation and oxidative-nitrosative pathways in neuropathogenesis of Alzheimer's disease / M.A. Daulatzai // American journal of neurodegenerative disease. – 2016. – V. 5. – №1. – P. 1.
103. Deacon, C.F. Physiology of incretins in health and disease / C.F. Deacon, B. Ahren // The review of diabetic studies: RDS. – 2011. – V. 8. – №3. – P. 293.
104. DeFronzo, R.A. DeFronzo, R.A. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia / R.A. DeFronzo, J.A. Davidson, S. Del Prato // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2012. – V. 14. – №1. – P. 5-14.
105. Degen, L. Effect of peptide YY3–36 on food intake in humans / L. Degen, S. Oesch, M. Casanova // Gastroenterology. – 2005. – V. 129. – №5. – P. 1430-1436.
106. Deciphering the Roles of PPAR γ in Adipocytes via Dynamic Change of Transcription Complex / Ma X., Wang D., Zhao W. et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – V. 9. – P. 473.
107. DECODE-DECODA Study Group. Age, body mass index and Type 2 diabetes-associations modified by ethnicity / T. Nakagami, Q. Qiao, B. Carstensen et al. // Diabetologia. – 2003. - V. 46, №8. – P.1063-1070.
108. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels / Korner J., Inabnet W., Conwell I.M. et al. // Obesity (Silver Spring). – 2006. – V. 14, №9. – P. 1553-1561.
109. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy/ J.B. Cavin, A. Couvelard, R. Lebtahi et al. // Gastroenterology. – 2016. – V. 150, №2. – P. 454-464.
110. DiNicolantonio, J.J. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes / J.J. DiNicolantonio, J. Bhutani, J.H. O'Keefe // Open heart. – 2015. – V. 2. – №1. – P. e000327.
111. Distinct regulatory mechanisms governing embryonic versus adult adipocyte maturation/Q.A. Wang, C. Tao, L. Jiang et al. // Nat. Cell Biol. – 2015. – V. 17, №9. – P. 1099-1111.
112. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones / S.D. Patel, M.W. Rajala, L. Rossetti et al. // Science. – 2004. – V.304, №5674. – P.1154-1158.

113. Dodson, P.M. Hypertension and insulin resistance: mechanisms and implications for treatment / P.M. Dodson // *Journal of human hypertension*. – 1991. – V. 5. – №5. – P. 349-354.
114. Doherty, T.A. At the bench: understanding group 2 innate lymphoid cells in disease / T.A. Doherty // *Journal of leukocyte biology*. – 2015. – V. 97. – №3. – P. 455-467.
115. Dominguez, H. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes / H. Dominguez, H. Storgaard, C. Rask-Madsen // *Journal of vascular research*. – 2005. – V. 42. – №6. – P. 517-525.
116. Drucker, D. J. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes / D.J. Drucker, M.A. Nauck // *The Lancet*. – 2006. – V. 368. – №9548. – P. 1696-1705.
117. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, C. de Alvaro et al. // *Diabetes*. – 2008. – V. 57, №12. – P. 3211-3221.
118. Dynamics of fat cell turnover in humans/ K.L. Spalding, E. Arner, P.O. Westermark et al. // *Nature*. – 2008. – V. 453, №7196. – P.783-787.
119. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure/ C. Tsigos, D.A. Papanicolaou, R. Defensor et al. // *Neuroendocrinology*. – 1997. – V. 66, №1. – P. 54-62.
120. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis / T. Nakamura, M. Furuhashi, P. Li et al. // *Cell*. – 2010. - V. 140, №3. – P. 338-348.
121. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women / G. Giugliano, G. Nicoletti, E. Grella et al. // *Br. J. Plast. Surg.* – 2004. – V.57. – P. 190-194.
122. Effects of type 2 diabetes mellitus on plasma fatty acid composition and cholesterol content of erythrocyte and leukocyte membranes / E. Bakan, A. Yildirim, N. Kurtul et al. // *Acta Diabetologica*. – 2006. – V. 43. – №4. – P. 109-113.
123. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity / B.H. Goodpaster, D.E. Kelley, R.R. Wing et al. // *Diabetes*. – 1999. – V. 48. – P. 839-847.

124. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis / Marra M., Campanati A, Testa R. et al. // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2007. – V. 20, №4. – P.731-736.
125. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes / Laferrère B., Teixeira J., McGinty J. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – V. 93, №7. – P. 2479-2485.
126. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release/ F. Rodieux, V. Giusti, D.A. D'Alessio et al. // *Obesity.* – 2008. – V. 16, №2. – P. 298-305.
127. Effects of small intestinal and gastric glucose administration on the suppression of plasma ghrelin concentrations in healthy older men and women / B.A. Parker, S. Doran, J. Wishart, et al. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – V.62, №5. – P.539-546.
128. Effects of TNF-alpha neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome / Lo J., Bernstein L.E., Canavan B. et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. – V. 293, №1. – P. 102-109.
129. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei, S. Hurel, J. Newkirk et al. // *Diabetes.* – 1996. – V.45, №7. – P.881-885.
130. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis / R.E. Amori, J. Lau, A.G. Pittas // *JAMA.* – 2007. – V. 298, № 2. – P.194-206.
131. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects / S.M. Reyna, S. Ghosh, P. et al. // *Diabetes.* – 2008. – V. 57, №10. – P.2595-2602.
132. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation / S. Epelman, K.J. Lavine, A.E. Beaudin et al. // *Immunity.* – 2014. – V. 40. – №1. – P. 91-104.
133. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – V. 373, № 22. – P. 2117-2128.
134. Endotext [Internet] / L.J. Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos et al. – South Dartmouth : MDText.com, Inc, 2000-2014.

135. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30 / T.P. Combs, A.H. Berg, S. Obici et al. // *J Clin Invest.* – 2001. – V.108, №12. – P.1875-1881.
136. Endogenous GLP-1 mediates postprandial reductions in activation in central reward and satiety areas in patients with type 2 diabetes/ J.S. ten Kulve, D.J. Veltman, L. et al. // *Diabetologia.* – 2015. – V. 58, №12. – P. 2688-2698.
137. Evans, R.M. PPARs and the complex journey to obesity / R.M. Evans, G.D. Barish, Y.X. Wang // *Nature medicine.* – 2004. – V. 10. – №4. – P. 355-361.
138. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk / D. Blair, J.P. Habicht, E.A. Sims et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1984. – V. 119. – P. 526-540.
139. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding / Korner J., Bessler M., Inabnet W. et al. // *Surg Obes Relat Dis.* – 2007. – V. 3, №6. – P. 597-601.
140. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality/ M. Sundbom, C. Holdstock, B.E. Engström et al. // *Obes Surg.* – 2007. – V. 17, №3. – P. 304-310.
141. Fakhruddin, S. Diabetes-induced reactive oxygen species: mechanism of their generation and role in renal injury / S. Fakhruddin, W. Alanazi, K.E. Jackson // *Journal of diabetes research.* – 2017. – V. 2017.
142. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study / L. Perusse, J.P. Despres, S. Lemieux et al. // *Metabolism.* – 1996. – V. 45, №3. – P. 378-382.
143. Farmer, S.R. Transcriptional control of adipocyte formation / S.R. Farmer // *Cell metabolism.* – 2006. – V. 4. – №4. – P. 263-273.
144. Farr, O.M. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? / O.M. Farr, A. Gavrieli, C.S. Mantzoros // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* – 2015. – V. 22. – №5. – P. 353-359.
145. Fasshauer, M. Adipokines in health and disease / M. Fasshauer, M. Blüher // *Trends in pharmacological sciences.* – 2015. – V. 36. – №7. – P. 461-470.

146. Fatty acid– induced NLRP3– ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling / H. Wen, D. Gris, Y. Lei, et al. // *Nat. Immunol.* – 2011. – V. 12. – №5. – P. 408-415.
147. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes / Y. S. Oh, G. D. Bae, D. J. Baek et al. // *Frontiers in endocrinology.* – 2018. – V.9. – № 384. – P.1- 10.
148. Ferreira, L.D. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance / L.D. Ferreira, L.K. Pulawa, D.R. Jensen et al. // *Diabetes.* – 2001. – V. 50. – №5. – P. 1064-1068.
149. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance / D. Pal, S. Dasgupta, R. Kundu, et al // *Nat Med.* – 2012. – V.18, № 8. – P.1279-1285.
150. Flatt, P. R. Dorothy Hodgkin Lecture 2008 Gastric inhibitory polypeptide (GIP) revisited: a new therapeutic target for obesity–diabetes? / P.R. Flatt // *Diabetic Medicine.* – 2008. – V. 25. – №7. – P. 759-764.
151. Forny-Germano, L. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease / L. Forny-Germano, F.G. De Felice, M.N.D.N. Vieira. // *Front Neurosci.* – 2019. – V. 12, №1027. DOI: 10.3389/fnins.2018.01027.
152. Frances, M.A. Ion Channels and Disease / M.A. Frances – Academic Press, 2000. – P. 481.
153. Frasca, D. Adipose tissue inflammation induces B cell inflammation and decreases B cell function in aging / D. Frasca, B.B. Blomberg // *Front Immunol.* – 2017. –V. 8. – P. 1003
154. Friedman, J. M. Leptin and the regulation of body weight in mammals / J.M. Friedman, J.L. Halaas // *Nature.* – 1998. – V. 395. – №6704. – P. 763-770.
155. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation / M. Pal, M.A. Febbraio, M. // *Whitham. Immunol Cell Biol.* – 2014. – V.92, №4 – P. 331-339.
156. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: implications for treatment of human obesity/M.Y. Wang, L. Orci, M. Ravazzola et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – V. 102, №50. – P. 18011-18016.

157. Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipodystrophy / U.B. Pajvani, M.E. Trujillo, T.P. Combs et al. // *Nat Med.* – 2005. – V.11, № 7. – P.797-803.
158. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity / Clement K, Vaisse C, Manning BS et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – V.333. – P.352–354.
159. Ghemrawi, R. Endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders / R. Ghemrawi, S.F. Battaglia-Hsu, C. Arnold // *Cells.* – 2018. – V. 7. – №6. – P. 63.
160. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans/ A.M. Wren, L.J. Seal, M.A. Cohen et al. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V. 86. – P. 5992.
161. Ghrelin Is a Regulator of Glucagon-Like Peptide 1 Secretion and Transcription in Mice / Lindqvist A., Shcherbina L., Fischer A.T. et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017. – V. 8. – P. 135.
162. Ghrelin regulation of glucose metabolism / A.L. Poher, M.H. Tschöp, T.D. Müller // *Peptides.* – 2018. – V. 100 – P. 236-242.
163. GIP increases adipose tissue expression and blood levels of MCP-1 in humans and links high energy diets to inflammation: a randomised trial / Ö. Gögebakan, M.A. Osterhoff, R. Schüler et al. // *Diabetologia.* – 2015. – V. 58. – №8. – P. 1759-1768.
164. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans / A. Flint, A. Raben, A. Astrup et al. // *The Journal of clinical investigation.* – 1998. – V. 101. – №3. – P. 515-520.
165. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans / M.A. Febbraio, A. Steensberg, C. Keller et al. // *J Physiol.* – 2003. – V. 549. – P. 607-612.
166. Glucagon and GLP-1 inhibit food intake and increase c-fos expression in similar appetite regulating centres in the brainstem and amygdala / J.A. Parker, K.A. McCullough, B.C. Field et al. // *Int J Obes (Lond).* – 2013. – V.37, №10 – P. 1391-1398.
167. Glucagon-like peptide-1 reduces pancreatic β -cell mass through hypothalamic neural pathways in high-fat diet-induced obese rats/ H. Ando, K. Gotoh, K. Fujiwara et al. // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7, №1. – P. 5578.
168. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review / Marathe C.S., Rayner C.K., Jones K.L. et al. // *Peptides.* – 2013. – V. 44. – P. 75-86.

169. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection/ R.P. Robertson, J. Harmon, P.O. Tran et al. // *Diabetes*. – 2003. – V. 52, №3. – P.581-587.
170. Glucose-dependent insulintropic polypeptide: from pathophysiology to therapeutic opportunities in obesity-associated disorders. E. Paschetta, M. Hvalryg, G. Musso. – *Obes Rev*. – 2011. – V.12, №10. – P.813-828.
171. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)/ R.C. Turner, C.A. Cull, V. Frighi et al. // *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA*. – 1999. – V. 281, №21. – P. 2005-2012.
172. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells / R.B. Ceddia, R. Somwar, A. Maida et al. // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48, №1 – P. 132-139.
173. GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering / Kahles F., Meyer C., Möllmann J. et al. // *Diabetes*. – 2014. – V. 63, №10. – P. 3221-3229.
174. GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes / Jiménez A., Mari A., Casamitjana R. et al. // *Diabetes*. – 2014. – V. 63, №10. – P. 3372-3377.
175. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) is selectively decreased in the roux-limb of dietary obese mice after RYGB surgery/ J. Zhou, Z. Hao, N. Irwin et al. // *PLoS One*. – 2015. – V. 10, №8. – P. 0134728.
176. Hardy, O.T. What causes the insulin resistance underlying obesity? / O.T. Hardy, M.P. Czech, S. Corvera // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2012. – V. 19. – №2. – P. 81-87.
177. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance / Li P., Liu S., Lu M. et al. // *Cell*. – 2016. – V. 167, №4. – P. 973-984.
178. Henriksen, E.J. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes / E.J. Henriksen, M.K. Diamond-Stanic, E.M. Marchionne // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2011. – V. 51. – №5. – P. 993-999.

179. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture / Laharrague P., Larrouy D., Fontanilles A.M. et al. // *FASEB J.* – 1998. – V. 12, №9. – P. 747-752.
180. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator/ V.R. Sopasakis, M. Sandqvist, B. Gustafson et al. // *Obes. Res.* – 2004. – V. 12, №3. – P. 454-460.
181. Higher circulating adiponectin and lower orosomucoid were associated with postload glucose ≤ 70 mg/dL, a possible inverse marker for dysglycemia, in young Japanese women/ A. Tsuboi, S. Minato, M. Yano et al. // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2019. – V. 7, №1. – P. 000596.
182. Himes, R. W. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model / R.W. Himes, C.W. Smith // *The FASEB Journal.* – 2010. – V. 24. – №3. – P. 731-739.
183. Holst, J.J. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus / J.J. Holst, T. Vilsbøll, C.F. Deacon // *Molecular and cellular endocrinology.* – 2009. – V. 297. – №1-2. – P. 127-136.
184. Hosoi, T. Incorporation of the endoplasmic reticulum stress-induced spliced form of XBP1 mRNA in the exosomes / T. Hosoi, M. Nakashima, K. Ozawa // *Frontiers in physiology.* – 2018. – V. 9. – P. 1357.
185. Hotamisligil, G. S. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance / G.S. Hotamisligil // *Experimental and clinical endocrinology & diabetes.* – 1999. – V. 107. – №02. – P. 119-125.
186. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science.* – 1993. – V. 259. – №5091. – P. 87-91.
187. Hotamisligil, G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease / G.S. Hotamisligil // *Cell.* – 2010. – V. 140. – №6. – P. 900-917.
188. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature.* – 2006. – V. 444. – №7121. – P. 860-867.
189. Human adipose tissue macrophages are enhanced but changed to an anti-inflammatory profile in obesity / K. Fjeldborg, S.B. Pedersen, H.J. Møller et al. // *Journal of immunology research.* – 2014. – V. 2014.

190. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production / M. Zeyda, D. Farmer, J. Todoric et al. // *Int J Obes (Lond)*. – 2007 – V.31, №9. – P. 1420-148.
191. Human-Specific Function of IL-10 in Adipose Tissue Linked to Insulin Resistance / J.R. Acosta, B. Tavera, I. Douagi et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2019. – V.104, № 10 – P. 4552-4562.
192. Hutch, C.R. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery / C.R. Hutch, D. Sandoval // *Endocrinology*. – 2017. – V. 158. – №12. – P. 4139-4151.
193. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk In Communities study / L.J. Rasmussen-Torvik, C.M. Shay, J.G. Abramson et al. // *Circulation*. – 2013. – V. 127. – №12. – P. 1270-1275.
194. IFATS collection: Stem cell antigen-1-positive ear mesenchymal stem cells display enhanced adipogenic potential/J. Staszkiwicz, J.M. Gimble, J.A. Manuel et al. // *Stem Cells*. – 2008. – V. 26, №10. – P.2666-2673.
195. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans/ A. Steensberg, C.P. Fischer, C. Keller et al. // *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab*. – 2003. – V.285, №2. – P.433–437.
196. IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle / Kim T.H., Choi S.E., Ha E.S. et al. // *Acta Diabetol*. – 2013. – V. 50, №2. – P. 189-200.
197. IL-6-Type Cytokine Signaling in Adipocytes Induces Intestinal GLP-1 Secretion/S. Wueest, C.I. Laesser, M. Böni-Schnetzler et al. // *Diabetes*. – 2018. – V. 67, №1. – P. 36-45.
198. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity / Knop F.K., Aabo K., Vilsbøll T. et al. // *Diabetes Obes Metab*. – 2012. – V. 14, №6. – P. 500-510.
199. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis / Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, et al. // *Diabetologia*. – 2014. – V. 57, №9. – P. 1789 – 1797.

200. In vivo leptin infusion impairs insulin and leptin signalling in liver and hypothalamus / Y. Benomar, S. Wetzler, C. Larue-Achagiotis et al. // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2005. – V. 242. – №1-2. – P. 59-66.
201. Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals / G. Boden, X. Duan, C. Homko et al. // *Diabetes*. – 2008. – V. 57. – №9. – P. 2438-2444.
202. Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue/ O.I. Vitseva, K. Tanriverdi, T.T. Tchkonina et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – V. 165. – P. 932-937.
203. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity/ F.M. Schmidt, J. Weschenfelder, C. Sander et al. // *PLoS One*. – 2015. – V.10, №3. – P. 0121971.
204. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance / Lee Y.S., Li P., Huh J.Y. et al. // *Diabetes*. – 2011. – V. 60, №10. – P. 2474–2483.
205. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice / L. Herrero, H. Shapiro, A. Nayer et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – V. 107. – P. 240–245.
206. Inhibition of central de novo ceramide synthesis restores insulin signaling in hypothalamus and enhances β -cell function of obese Zucker rats / M. Campana, L. Bellini, C. Rouch et al. // *Mol Metab*. – 2018. – V.8 – P. 23-36.
207. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages / Molofsky A.B., Nussbaum J.C., Liang H.E. et al. // *J Exp Med*. – 2013. – V. 210, №3. – P. 535-549.
208. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells / Moro K., Yamada T., Tanabe M. et al. // *Nature*. – 2010. – V. 463, №7280. – P. 540-544.
209. Insulin activates a tyrosine-specific protein kinase in extracts of 3T3-L1 adipocytes and human placenta / L.M. Petruzzelli, S. Ganguly, C.J. Smith et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1982. – V.79, №22. – P. 6792-6796.
210. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships / In: K.R. Feingold et al. - South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2014. – 2000 p.

211. Insulin enhanced leptin-induced STAT3 signaling by inducing GRP78/ M. Thon, T. Hosoi, K. Ozawa // *Sci Rep.* – 2016. – V.6. – P. 34312.
212. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernández-Real, W. Ricart et al. // *Endocrine reviews.* – 2003. – V. 24. – №3. – P. 278-301.
213. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study / L.E. Wagenknecht, C.D. Langefeld, A.L. Scherzinger et al. // *Diabetes.* – 2003. – V. 52. – P. 2490–2496.
214. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals / E. Succurro, M.A. Marini, S. Frontoni et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2008. – V. 16, №8. – P. 1881– 1886.
215. Integrative physiology of human adipose tissue / K.N. Frayn, F. Karpe, B.A. Fielding et al. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2003. – V. 27. – №8. – P. 875-888.
216. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus / Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – V. 356, №15. – P. 1517-1526.
217. Interleukin-1 β mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes / D. Gao, M. Madi, C. Ding et al. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – V. 307. – №3. – P. E289-E304.
218. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway/ T. Suzuki, J. Imai, T. Yamada et al. // *Diabetes.* – 2011. – V. 60, №2. – P. 537-547.
219. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction / M.A. Febbraio, N. Hiscock, M. Sacchetti et al. // *Diabetes.* – 2004. – V. 53. – №7. – P. 1643-1648.
220. Internalization and desensitization of the human glucose-dependent-insulinotropic receptor is affected by N-terminal acetylation of the agonist / S. Ismail, I. Dubois-Vedrenne, M. Laval et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2015. – V.15, №414. – P. 202-15.
221. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family / Mayo K.E., Miller L.J., Bataille D. et al. // *Pharmacol Rev.* – 2003. – V. 55, №1. – P. 167-194.

222. Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: Physiological relevance / F. Chabot, A. Caron, M. Laplante et al. // *World J Diabetes*. – 2014. – V.5, №3 – P. 328–341.
223. Intra– abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome / D.B. Carr, K.M. Utzschneider, R.L. Hull et al. // *Diabetes*. – 2004. – V. 53. – P. 2087 – 2094.
224. Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes / Lee S., Yabe D., Nohtomi K. et al. // *Endocr J*. - 2010. – V. 57. – P. 119–126.
225. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Ygastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes / Laferrère B., Heshka S., Wang K. et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – V. 30, №7. – P. 1709-1716.
226. Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1 α dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice / S. Chen, F. Okahara, N. Osaki et al. // *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab*. – 2015. – V. 308, №5. – P. 414-425.
227. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity / Koonen D.P., Jacobs R.L., Febbraio M. et al. // *Diabetes*. – 2007. – V. 56, №12. – P. 2863-2871.
228. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity / Lumeng C.N., Deyoung S.M., Bodzin J.L. et al. // *Diabetes*. – 2007. – V. 56, №1. – P. 16-23.
229. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity / Lee Y.S., Kim J.W., Osborne O. et al. // *Cell*. – 2014. – V. 157, №6. – P. 1339-1352.
230. Increased plasma levels of glucose-dependent insulinotropic polypeptide are associated with decreased postprandial energy expenditure after modern Japanese meals / Osaki N, Suzukamo C, Onizawa K et al. // *Eur J Nutr*. – 2016. –V.56, №4 – P. 1693–1705.
231. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes / Jayashree B., Bibin Y.S., Prabhu D. et al. // *Mol Cell Biochem*. – 2014. – V. 388, №1-2. – P. 203-210.

232. Irwin, N. Therapeutic potential of the original incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide: diabetes, obesity, osteoporosis and Alzheimer's disease? / Irwin N., Gault V., Flatt P.R. // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2010. – V. 19, №9. – P. 1039–1048.
233. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications / A. Fortuño, J. Bidegain, A. Baltanás, et al. // *J Hypertens*. – 2010. – V. 28, №9. – P. 1944–1950.
234. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? / Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Boshchenko A.A. et al. // *J Clin Transl Endocrinol*. – 2018. – V. 15. - P.1–5.
235. Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation in vitro and Adipose Tissue Fibrosis through Inhibition of Innate Immune Responses in Mice/Y. Watanabe, Y. Nagai, H. Honda et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – V. 6. – P. 23097.
236. Isaacs, D. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity / Isaacs D., Prasad-Reddy L., Srivastava S.B. // *Am J Health Syst Pharm*. – 2016. – V. 73, №19. – P. 1493-1507.
237. Iannitti, T. Adiponectin-Mediated Analgesia and Anti-Inflammatory Effects in Rat / Iannitti T., Graham A., Dolan S. // *PLoS One*. – 2015. - V. 10, №9.
238. Kershaw, E.E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – V. 89. – №6. – P. 2548-2556.
239. Kim, S.J. Resistin knockout mice exhibit impaired adipocyte glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) expression / Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. // *Diabetes*. – 2013. – V. 62, №2. – P. 471-477.
240. Kim, O.K. Mechanism of ER Stress and Inflammation for Hepatic Insulin Resistance in Obesity / Kim O.K., Jun W., Lee J. // *Ann Nutr Metab*. – 2015. – V. 67, №4. – P. 218-227.
241. Kitazawa T. Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates / T. Kitazawa, H. Kaiya // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. – V.10, № 278. – P.17.

242. Klover, P.J. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity / Klover P.J., Clementi A.H., Mooney R.A. // *Endocrinology*. – 2005. - V. 146, №8. - 3417-3427.
243. Klop, B. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets / Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. // *Nutrients*. – 2013. – V. 5, №4. - P.1218–1240.
244. Kusminski, C.M. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue / Kusminski C.M., Scherer P.E. // *Trends Endocrinol Metab*. – 2012. – V. 23, №9. – P. 435-443.
245. Kadowaki, T. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS / Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. // *FEBS Lett*. – 2008. – V. 582, №1. – P. 74-80.
246. Kahn, B.B. Obesity and insulin resistance. / B.B. Kahn, J.S. Flier // *J.Clin. Invest*. – 2000. – V. 106. – P. 473-481.
247. Kanneganti, T.D. Immunological complications of obesity / T.D. Kanneganti, V.D. Dixit // *Nat. Immunol*. – 2012. – V. 13. – P. 707–712.
248. Korbecki, J. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms / Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. // *Inflamm Res*. – 2019. – V. 68, №11. – P. 915-932.
249. Kotas, M.E. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility / Kotas M.E., Medzhitov R. // *Cell*. – 2015. – V. 160, №5. – P. 816-827.
250. Laferrère, B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins / Laferrère B. // *Int J Obes Suppl*. – 2016. - Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685028>
251. Lee, M.J. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications / Lee M.J., Wu Y., Fried S.K. // *Mol Aspects Med*. – 2013. – V. 34, №1. – P. 1-11.
252. Lee, R.A. Glucocorticoid Receptor and Adipocyte Biology / Lee R.A., Harris C.A., Wang J.C. // *Nucl Receptor Res*. – 2018. – V. 5. – pii: 101373.
253. Lehr, S. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders / Lehr S., Hartwig S., Sell H. // *Proteomics Clin Appl*. – 2012. – V. 6, №1-2. – P. 91-101.

254. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis / O. Gruzdeva, D. Borodkina, E. Uchasova et al. // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2019. – V. 12. – P. 191-198.
255. Leahy, J.L. *Medikal Management of Diabetes Mellitus* / J.L. Leahy, N.G. Clark, W.T.Cefalu. // New York: Marcel Dekker, Inc. – 2000. – P.57-76.
256. Leptin regulates proinflammatory immune responses / Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al. // *FASEB J*. – 1998. – V. 12, №1. – P. 57-65.
257. Leptin reverses declines in satiation in weight-reduced obese humans / Kissileff H.R., Thornton J.C., Torres M.I. et al. // *Am J Clin Nutr*. – 2012. - V. 95, №2. – P. 309-317.
258. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications / G. Paz-Filho, C. Mastronardi, C.B. Franco // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2012. – V. 56, №9 – P. 597-607.
259. Liraglutide reduces lipogenic signals in visceral adipose of db/db mice with AMPK activation and Akt suppression/ Y. Shao, G. Yuan, J. Zhang et al. // *Drug Des. Devel. Ther*. – 2015.- V.18, №9. – P.1177-1184.
260. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation / J. Haase, U. Weyer, K. Immig et al. // *Diabetologia*. – 2014. – V. 57. – №3. – P. 562-571.
261. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes / Li P., Oh D.Y., Bandyopadhyay G. et al. // *Nat Med*. – 2015. – V. 21, №3. – P. 239-247.
262. Ludvigsen, S. A structural switch in a mutant insulin exposes key residues for receptor binding / Ludvigsen S., Olsen H.B., Kaarsholm N.C. // *J Mol Biol*. – 1998. - V. 279. – P. 1-7.
263. Lumeng, C.N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / Lumeng C.N., Saltiel A.R. // *J Clin Invest*. – 2011. – V. 121, №6. – P. 2111-2117.
264. Lumeng, C.N. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes / Lumeng C.N. // *Diabetes*. – 2008. – V. 57, №12. – P. 3239-3246.

265. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept / Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. // *Mol Metab.* – 2018. – V. 18. – P. 3–14.
266. La Cava, A. The weight of leptin in immunity / La Cava A., Matarese G. // *Nat Rev Immunol.* – 2004. – V. 4, №5. – P. 371–379.
267. Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4(+) T cells via upregulating MHCII in obesity / L. Xiao, X. Yang, Y. Lin et al. // *Int J Obes (Lond).* – 2016. – V.40, №1 – P.112–120.
268. Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima– media thickness / K.H. Liu, Y.L. Chan, W.B. Chan, et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – V. 29, №2. – P. 379–384.
269. Messinis, I.E. Leptin in human reproduction / Messinis I.E., S.D. Milingos // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – V. 5. – P. 52–63.
270. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI / Khan T., Muise E.S., Iyengar P. et al. // *Mol Cell Biol.* – 2009. – V. 29, №6. – P. 1575-1591.
271. Metabolomics Reveals Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals Differ in their Response to a Caloric Challenge / F. Badoud, K.P. Lam, M. Perreault, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26274804>
272. Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle / Jheng H.F., Tsai P.J., Guo S.M. et al. // *Mol Cell Biol.* – 2012. – V. 32, №2. – P. 309–319.
273. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists /A.R. Nawrocki, M.W. Rajala, E. Tomas et al. // *J Biol. Chem.* – 2006. – V. 281, №5. – P. 2654-2660.
274. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions / S.M. Hirabara, R. Gorjão, M.A. Vinolo et al. // *BioMed Research International.* – 2012. – V. 2012.
275. Mulvihill, E.E. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors / Mulvihill E.E., Drucker D.J. // *Endocr Rev.* – 2014. - V. 35, №6. – P. 992-1019.

276. Madsbad, S. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery / Madsbad S., Dirksen C., Holst J.J. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – V. 2, №2. – P. 152-164.
277. Magnetic resonance imaging in human body composition research. From quantitative to qualitative tissue measurement / R. Ross, B. Goodpaster, D. Kelley et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – V. 904. – P. 12–17.
278. Makki, K. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines / Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. // *ISRN Inflamm.* – 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455420>
279. Mancuso, P. The role of adipokines in chronic inflammation / Mancuso P. // *Immunotargets Ther.* – 2016. – V. 5. – P. 47–56.
280. Mathis, D. Immunological Goings– on in Visceral Adipose Tissue / D. Mathis // *Cell Metab.* – 2013. – V. 17, №6. – P. 851– 859.
281. Matsubara, M. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal– weight and obese women / M. Matsubara, S. Maruoka, S. Katayose // *Eur J Endocrinol.* – 2002. – V. 147, №2. – P. 173– 180.
282. Mapping of early signaling events in tumor necrosis factor– alpha – mediated lipolysis in human fat cells / M. Ryden, A. Dicker, V. Van Harmelen et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277, №2. – P. 1085– 1091.
283. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti– inflammatory response / C.M. van Stijn, J. Kim, A.J. Lusis et al. // *FASEB J.* – 2015. – V. 29. – P. 636–649.
284. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease / A.Chawla, K.D. Nguyen, Y.P. Goh // *Nat Rev Immunol.* – 2011. – V.11, №11 – P. 738-749.
285. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C.A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès, et al. // *Diabetologia.* – 2006. – V. 49, №4 – P. 744-747.
286. Macrophage-specific PPAR gamma controls alternative activation and improves insulin resistance / J.I. Odegaard, R.R. Ricardo-Gonzalez, M.H. Goforth et al. // *Nature.* – 2007. – V. 447, №7148. – P. 1116-1120.

287. Mooney, R.A. Counterpoint: Interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis / Mooney R.A. // *J Appl Physiol* (1985). – 2007. – V. 102, №2. – P. 816-818.
288. Nemoto, S. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α / Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. // *J Biol Chem*. – 2005. – V. 280, №16. – P. 16456-16460.
289. Newly identified adipose tissue macrophage populations in obesity with distinct chemokine and chemokine receptor expression / M. Zeyda, K. Gollinger, E. Kriehuber, et al. // *Int J Obes (Lond)* – 2010 – V. 34, №12. – P. 1684-94.
290. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α / J. Rius, M. Guma, C. Schachtrup et al. // *Nature*. – 2008. – V. 453, №7196. – P. 807-811.
291. Nutrient infusion bypassing duodenum-jejunum improves insulin sensitivity in glucose-tolerant and diabetic obese subjects / S. Salinari, R.D. Carr, C. Guidone et al. // *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 305, №1. – P.59-66.
292. Naka, T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Arthritis. Res.* – 2002. - V. 4, №3. - P.233-242.
293. Novel Role of Endogenous Catalase in Macrophage Polarization in Adipose Tissue / Y.S. Park, M.J. Uddin, L. Piao et al. // *Mediators Inflamm.* – 2016. – V. 2016. – P. 8675905.
294. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation / R. Divella, R. De Luca, I. Abbate et al. // *Journal of Cancer*. – 2016. – V. 7. – №15. – P. 2346.
295. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai et al. // *J Clin. Invest.* – 2003. – V. 112, №12. – P. 1796-1808.
296. Obesity as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Implication of Leptin and Glutamate / Lloret A., Monllor P., Esteve D. et al. // *Front Neurosci.* – 2019. – V. 13. – P. 508.
297. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation / M. Ristow, D. Muller-Wieland, A. Pfeiffer et al. // *N. Engl. J Med.* – 1998. – V. 339. – P. 953–959.

298. Obesity-Associated Extracellular Matrix Remodeling Promotes a Macrophage Phenotype Similar to Tumor-Associated Macrophages/N.L. Springer, N.M. Iyengar, R. Bareja et al. // *Am. J Pathol.* – 2019. – V. 189, № 10. – P. 2019-2035.
299. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue / Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al. // *J Clin Invest.* – 2007. – V. 117, №9. – P. 2621-2637.
300. Odegaard, J.I. The immune system as a sensor of the metabolic state. / J.I. Odegaard, A. Chawla // *Immunity.* – 2013. – V. 38, №4. – P.644–654.
301. Olefsky, J.M. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / J.M. Olefsky, C.K. Glass // *Annu Rev Physiol.* – 2010. –V.72. – P. 219-246.
302. Osborn, O. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease / O. Osborn, J.M. Olefsky // *Nat Med.* – 2012. –V.18, №3. – P. 363-374.
303. Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes/ P.R. Schauer, G. Mingrone, S. Ikramuddin et al. // *Clinical Diabetes Care.* – 2016. – V. 39, №6. – P. 902-911.
304. Ouchi, N. Adiponectin as an anti-inflammatory factor / N. Ouchi, K. // *Walsh Clin Chim Acta.* –2007. – V. 380. – P.24–30.
305. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance / Kamei N., Tobe K., Suzuki R. et al. // *J Biol Chem.* – 2006. – V. 281, №36. – P. 26602-26614.
306. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal / A.B. Goldfine, E.C. Mun, E. Devine et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2007. – V. 92. – №12. – P. 4678-4685.
307. Pdgfr β + Mural Preadipocytes Contribute to Adipocyte Hyperplasia Induced by High-Fat-Diet Feeding and Prolonged Cold Exposure in Adult Mice/ L. Vishvanath, K.A. MacPherson, C. Hepler et al. // *Cell Metab.* – 2016. – V. 23, №2. – P. 350-359.
308. Pereira, E.J. Computational Models of Reactive Oxygen Species as Metabolic Byproducts and Signal-Transduction Modulators / E.J. Pereira, C.M. Smolko, K.A. Janes // *Front. Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 457.

309. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling/ M. Takaoka, D. Nagata, S. Kihara et al. // *Circ Res.* – 2009. – V. 105, №9. – P. 906-911.
310. Peripheral monocytes of obese women display increased chemokine receptor expression and migration capacity / Krinninger P., Ensenauer R., Ehlers K. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – V. 99, №7. – P. 2500-2509.
311. Phillippe, H.M. Mitiglinide: a novel agent for the treatment of type 2 diabetes mellitus / H.M. Phillippe, K.A.Wargo // *Ann Pharmacother.* – 2010. –V.44, № 10. – P. 1615-1623.
312. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults/ S. Wurm, M. Neumeier, J. Weigert et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. - V.6. – P. 7.
313. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis/ Y. Wang, R.W. Meng, S.K. Kunutsor et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – V.8, №1. – P. 406.
314. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity / McLaughlin T., Lamendola C., Liu A. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – V. 96, №11. - E1756-1760.
315. Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT / Alssema M., Rijkkelijkhuizen J.M., Holst J.J. et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – V.169, №4. – P.421-430.
316. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al. // *Archives of internal medicine.* – 2004. – V. 164. – №10. – P. 1066-1076.
317. Pryor, R. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets / R. Pryor, F. Cabreiro // *Biochem J.* – 2015. – V. 471, №3. – P.307-322.
318. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance/ H. Ruan, P.D. Miles, C.M. Ladd et al. // *Diabetes.* – 2002. – V. 51, №11. – P.3176-3188.

319. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity/ J.M. Wentworth, G. Naselli, W.A. Brown et al. // *Diabetes*. – 2010. – V. 59, №7. – P. 1648-1656.
320. Protective hinge in insulin opens to enable its receptor engagement / Menting J.G., Yang Y., Chan S.J. et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2014. – V. 111. - E3395-E3404.
321. Pais, R. Stimulation of incretin secreting cells / R. Pais, F.M. Gribble, F. Reimann // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2016. – V.7, № 1. – P.24–42.
322. Pancreatic glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (1-30) expression is upregulated in diabetes and PEGylated GIP(1-30) can suppress the progression of low-dose-STZ-induced hyperglycaemia in mice / T. Yanagimachi, Y. Fujita, Y. Takeda et al. // *Diabetologia*. – 2016. –V.59, № 3 – P. 533-541.
323. Pattern of expression of adiponectin receptors in human adipose tissue depots and its relation to the metabolic state / M. Nannipieri, A. Bonotti, M. Anselmino et al. // *Int J Obes (Lond)*. – 2007. – V. 31, №12. – P.1843-1848.
324. Postprandial adiponectin levels are unlikely to contribute to the pathogenesis of obesity in Prader-Willi syndrome / A. Caixàs, O. Giménez-Palop, G. Giménez-Pérez et al. // *Horm Res*. – 2006. – V.65, №1 – P. 39-45.
325. Receptor binding redefined by a structural switch in a mutant human insulin / Q.X. Hua, S.E. Shoelson, M. Kochoyan et al. // *Nature*. – 1991. – V. 354. – №6350. – P. 238-241.
326. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes / M. Nauck, F. Stöckmann, R. Ebert et al. // *Diabetologia*. – 1986. - V.29, №1. – P. 46-52.
327. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenicresponse / M. Pasarica, O.R. Sereda, L.M. Redman et al. // *Diabetes*. 2009. – V.58, №3 – P. 718-725.
328. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients/ T. Vilsbøll, T. Krarup, C.F. Deacon et al. // *Diabetes*. – 2001. – V. 50, №3. – P. 609-613.
329. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity / J. Hoffstedt, E. Arner, H. Wahrenberg et al. // *Diabetologia*. – 2010. – V. 53. – №12. – P. 2496-2503.

330. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway / J.R. Zierath, J.N. Livingston, A. Thorne et al. // *Diabetologia*. – 1998. – V. 41. – P. 1343–1354.
331. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding/ Y.D. Tchoukalova, S.B. Votruba, T. Tchkonina et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2010. - V. 107, №42. – P. 18226-18231.
332. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice / S. Fujisaka, I. Usui, A. Bukhari et al. // *Diabetes*. – 2009. – V. 58. – №11. – P. 2574-2582.
333. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling / T.D. Challa, N. Beaton, M. Arnold et al. // *J Biol Chem*. – 2012. – V. 287, №9 – P. 6421-6430.
334. Regulatory Roles of Invariant Natural Killer T Cells in Adipose Tissue Inflammation: Defenders Against Obesity-Induced Metabolic Complications/Y.J. Park, J. Park, J.Y. Huh et al. // *Front. Immunol*. – 2018. – V. 9. – P. 1311.
335. Rehfeld, J.F. The Origin and Understanding of the Incretin Concept / J.F. Rehfeld // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – V. 16, №9. – P. 387.
336. Reilly, S.M. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation/ S.M. Reilly, A.R. Saltiel. // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2017. – V. 13, №11. – P. 633-643.
337. Relationship between serum adiponectin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance / Q. Zhou, Q. Ge, Y. Ding et al. // *J Diabetes Investig*. – 2018. – V.9, №5. – P. 1128-1134.
338. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages / V. Bourlier, A. Zakaroff-Girard, A. Miranville et al. // *Circulation*. – 2008. – V. 117. – №6. – P. 806.
339. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity/ J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa et al. // *Obes. Res*. – 2004. – V. 12, №6. – P. 962-971.
340. Resolution of inflammation in obesity-induced liver disease / B. Rius, C. López-Vicario, A. González-Pérez et al. // *Front. Immunol*. – 2012. – V. 20, №3. – P. 257.
341. Reaven, G.M. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. - 1988. - V. 37. - P. 1595-1607.

342. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue / Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al. // *Circulation*. – 2003. – V.107, №5 – P. 671-674.
343. Rutkowski J.M. The cell biology of fat expansion/ J.M. Rutkowski, J.H. Stern, P.E. Scherer // *J Cell Biol*. – 2015. – V. 208, №5. – P.501-512.
344. Ruan, H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. / H. Ruan, H.F. Lodish // *Cytokine Growth Factor Rev*. -2003. – V. 14, №5. – P.447-455.
345. Ruan, H. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues / H. Ruan, L.Q. Dong // *J Mol. Cell Biol*. – 2016. – V. 8, №2. – P. 101– 119.
346. Ravussin, E. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus / E. Ravussin, S.R. Smith // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2002. – V. 967. – P. 363–378.
347. Rogero, M.M. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids / M.M. Rogero, P.C // *Calder. Nutrients*. – 2018. – V.10, №4. – P.432.
348. Rosen, E.D. What we talk about when we talk about fat / E.D. Rosen, B.M. Spiegelman // *Cell*. – 2014. – V. 156, №1-2. – P. 20-44.
349. Rosen, E.D. PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth / E.D. Rosen, B.M. Spiegelman // *J Biol. Chem*. – 2001. –V. 276, №41. – P.37731-37734.
350. Rosenbaum, M. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans / M. Rosenbaum, R.L. Leibel // *J Endocrinol*. – 2014. – V. 223, №1. P. 83-96.
351. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats / Mumphrey M.B., Patterson L.M., Zheng H. et al. // *Neurogastroenterol Motil*. – 2013. – V. 25, №1. - e70-79.
352. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones / M. Nannipieri, S. Baldi, A. Mari et al. // *J Clin. Endocrinol. Metab*. – 2013. - V. 98, №11. – P. 4391-4399.
353. Rocha, V.Z. Inflammatory concepts of obesity / V.Z. Rocha, E.J. Folco // *Int. J Inflam*. – 2011. - V. 2011. - P. 529061.

354. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial / A.B. Goldfine, V. Fonseca, K.A. Jablonski et al. // *Annals of internal medicine*. – 2013. – V. 159. – №1. – P. 1-12.
355. Seeley, R.J. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes / R.J. Seeley, A.P. Chambers, D.A. Sandoval // *Cell Metab*. – 2015. – V. 21, №3. – P.369–378.
356. Seino, Y. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences / Y. Seino, M. Fukushima, D. Yabe // *J Diabetes Investig*. – 2010. – V. 1, №1-2. - 8–23.
357. Severely impaired adiponectin expression in genetic and acquired obesity/ J.S. Flier, K.S. Cook, P. Usher et al. // *Science*. – 1987. – V. 237. – №4813. – P. 405-408.
358. Shi, H. Characterization of Site-Specific Phosphorylation of NF- κ B p65 in Retinal Cells in Response to High Glucose and Cytokine Polarization / H. Shi, E.A. Berger // *Mediators Inflamm*. – 2018. - V. 2018. – P. 3020675.
359. Shu, C.J. The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes / C.J. Shu, C. Benoist, D. Mathis. // *Semin Immunol*. – 2012. – V. 24, №6. – P.436-442.
360. Singer, K. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity / K. Singer, C.N. Lumeng // *J Clin. Invest*. – 2017. – V. 127, №1. – P. 65–73.
361. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma / Picard F, Kurtev M, Chung N et al. // *Nature*. – 2004.–V.429, № 6993. – P.771-776.
362. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease/M. Peppas, C. Koliaki, P. Nikolopoulos et al. // *J Biomed. Biotechnol*. – 2010. – V. 2010. – P. 527850.
363. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity / N. Hiscock, M.H. Chan, T. Bisucci et al. // *The FASEB journal*. – 2004. – V. 18. – №9. – P. 992-994.
364. Sopsakis, V.R. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin- 6 as a paracrine regulator / V.R. Sopsakis, M. Sandqvist, B. Gustafson // *Obes Res*. – 2004. – V. 12. – №3. – P. 454-460.
365. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures / Loppnow H., Zhang L., Buerke M. et al. // *J Cell Mol Med*. – 2011. - V. 15, №4. – P. 994-1004.

366. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo / Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – V. 82, №12. – P. 4196-4200.
367. Sun, K. Adipose tissue remodeling and obesity/ K. Sun, C.M. Kusminski, P.E. Scherer // *J Clin. Invest.* – 2011. – V. 121, №6. – P.2094-2101.
368. Salehi, M. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans / M. Salehi, R.L. Prigeon, D.A. D'Alessio // *Diabetes.* – 2011. – V. 60, №9. – P. 2308-2314.
369. Salsalate, an old, inexpensive drug with potential new indications: a review of the evidence from 3 recent studies / Anderson K., Wherle L., Park M. et al. // *Am Health Drug Benefits.* – 2014. – V. 7, № 4– P. 231-235.
370. Samuel, V.T. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism / V.T. Samuel, K.F. Petersen, G.I. Shulman // *Lancet.* – 2010. – V. 375, №9733. – P. 2267-2277.
371. Samuel, V.T. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. V.T. Samuel, G.I. Shulman // *J Clin. Invest.* – 2016. – V. 126, №1. – P. 12-22.
372. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1 / Lee J.Y., Zhao L., Youn H.S. et al. // *J BiolChem.* – 2004. – V. 279, №17. – P. 16971-16979.
373. Saad, M.J. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance / M.J. Saad, A. Santos, P.O. Prada // *Physiology (Bethesda).* – 2016. – V. 31, №4. – P.283-293.
374. Schenk, S. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation / S. Schenk, M. Saberi, J.M. Olefsky // *J Clin. Invest.* – 2008. – V. 118, №9. – P. 2992-3002.
375. Scherer, P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ / *Diabetes.* - 2006. – V. 55, №6. – P.1537-1545.
376. Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages / P. Fischer-Posovszky, Q.A. Wang, I.W. Asterholm et al. // *Endocrinology.* – 2011. – V. 152. – №8. – P. 3074-3081.
377. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhbeck, J. Gomez-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. //

- American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2001. – V. 280. – №6. – P. E827-E847.
378. The biology of white adipocyte proliferation/D. B. Hausman, M. Di Girolamo, T. J. Bartness et al. // Obesity reviews. –2001. – V. 2. – P.239– 254.
379. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial / D. De Zeeuw, P. Bekker, E. Henkel et al. // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2015. – V. 3. – №9. – P. 687-696.
380. The effect of meal frequency in a reduced-energy regimen on the gastrointestinal and appetite hormones in patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study / L. Belinova, H. Kahleova, H. Malinska et al. // PLoS One. – 2017. – V. 12. – №4.
381. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3– year results on diet and physical activity / J. Lindstrom, A. Louheranta, M. Mannelin et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 3230–3236.
382. The fattyacid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking andinflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisomeproliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities / Makowski L., Brittingham K.C., Reynolds J.M. et al. // J Biol Chem. – 2005. – V. 280, №13. – P. 12888-12895.
383. The incretin effect in critically ill patients: a case-control study / Nielsen S.T., Janum S., Krogh-Madsen R. et al. // Crit Care. – 2015. – V. 19. – P. 402.
384. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance/ B. Vandanmagsar, Y.H. Youm, A. Ravussin et al. // Nat Med. – 2011. – V. 17, №2. – P. 179-188.
385. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis / Linton M.R.F., Yancey P.G., Davies S.S. et al. // 2019. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/figure/lipid_athero.F5/
386. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binds the C3a des-Arg77/acylation-stimulating protein / Kalant D., Cain S.A., Maslowska M. et al. // J Biol Chem. – 2003. – V. 278, №13. – P. 11123-11129.
387. Theprotein kinase IKKepsilon regulates energy balance in obese mice / S.H. Chiang, M. Bazuine, C.N. Lumeng et al. // Cell . – 2009. – V. 138, №5 – P.961-975.

388. Thompson, G.R. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease / Thompson G.R. // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 31–36.
389. Timper, K. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity / K. Timper, J.C. Brüning. // *Dis. Model Mech.* – 2017. – V. 10, №6. – P. 679–689.
390. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance/ H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye et al. // *J Clin. Invest.* – 2006. – V.116, №11. – P. 3015-3025.
391. Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423 / R.K. Gupta, Z. Arany, P. Seale et al. // *Nature.* – 2010. – V. 464. – №7288. – P. 619-623.
392. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy / Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. // *Circ Res.* – 2005. – V. 96, №2. – P.225-233.
393. Transgenic neuronal expression of proopiomelanocortin attenuates hyperphagic response to fasting and reverses metabolic impairments in leptin-deficient obese mice / Mizuno T.M., Kelley K.A., Pasinetti G.M. et al. // *Diabetes.* – 2003. – V. 52. – P. 2675–2683.
394. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner / de Alvaro C., Teruel T., Hernandez R. et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – V. 279, №17. – P. 17070-17078.
395. Tumor necrosis factor α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a p38 MAPK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2004. – V. 279. – №17. – P. 17070-17078.
396. Takemura Y. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses / Y. Takemura, K. Walsh, N. Ouchi // *Curr Atheroscler Rep.* – 2007. – V. 9. – P. 238–243.
397. Tangvarasittichai, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus/ S. Tangvarasittichai // *World J Diabetes.* – 2015. – V.6, №3. – P. 456–480.
398. Taniguchi, C.M. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action / C.M. Taniguchi, B. Emanuelli, C.R. Kahn // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. – V. 7. – P. 85-96.

399. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2014. – V. 6, №10. – P. 016295.
400. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis / J.Y. Xia, W.L. Holland, C.M. Kusminski et al. // *Cell Metab.* – 2015 – V. 22, №2. – P.266-278.
401. Tong, J. Give the receptor a brake: slowing gastric emptying by GLP- / J. Tong, D. D'Alessio // *Diabetes.* – 2014. – V. 63, №2. – P. 407-409.
402. Tontonoz, P. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma / P. Tontonoz, B.M. Spiegelman // *Annu Rev. Biochem.* – 2008. - V. 77. – P. 289-312.
403. Tontonoz, P. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor / P. Tontonoz, E. Hu, B.M. Spiegelman // *Cell.* – 1994. – V. 79, №7. – P. 1147-1156.
404. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases / S.K. Kim, H.J. Kim, K.Y. Hur et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 593–599.
405. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women/ A. Veilleux, M. Caron-Jobin, S. Noël et al. // *Diabetes.* – 2011. – V. 60, №5. – P. 1504–1511.
406. Van Gaal, L. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. L. Van Gaal, A. Scheen // *Diabetes Care.* – 2015. – V. 38, №6. – P. 1161-1172.
407. White, M.F. Mechanisms of insulin action / M.F. White // In J.S. Skyler (ed.). *Atlas of Diabetes: Fourth Edition.* - Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>
408. Williams, M. Mitochondrial Dynamics in Type 2 Diabetes and Cancer / M. Williams, M.C. Caino // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – V.9. – P. 211.
409. Williams, A.S. The extracellular matrix and insulinresistance / A.S. Williams, L. Kang, D.H. Wasserman // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – V. 26, №7. – P. 357-366.
410. Wu, J. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown / J. Wu, P. Cohen, B.M. Spiegelman // *Genes Dev.* – 2013. – V. 27, №3. – P. 234– 250.

411. Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg // *Endocr. Rev.* – 2000. – V. 21, №6. – P. 697–738.
412. Walther, T.C. Lipid droplets and cellular lipid metabolism / T.C. Walther, R.V. Farese // *Annu. Rev. Biochem.* – 2012. – V. 81. – P. 687–714.
413. Wang, Z.V. Adiponectin, the past two decades / Z.V. Wang // *J Mol Cell Biol.* 2016. – V. 8, №2. – P.93-100.
414. Ye, J. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice / J. Ye, Z. Gao, J. Yin, Q. He // *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. – V. 293, №4. – P. 1118-1128.
415. Ye, R. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? / R. Ye, P.E. Scherer // *Mol Metab.* – 2013 –V. 19, № 2 – P.133-141.
416. Yabe, D. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice / D. Yabe, Y. Seino // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013. – V. 13, №6. – P. 946-953.
417. Yanai, H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives / H. Yanai, H. Yoshida // *Int. J Mol. Sci.* – 2019. – V. 20, №5. – P. 1190.
418. Yanovski, S.Z. Toward Precision Approaches for the Prevention and Treatment of Obesity/ S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski // *JAMA.* – 2018. – V. 319, №3 – P. 223–224.
419. Zemel, M.B. Mechanisms of Dairy Modulation of Adiposity / M.B. Zemel // *J Nutr.* – 2003. – V.133, №1. – P. 252–256
420. Zhang X, Yang S, Chen J and Su Z (2019). *Front. Endocrinol.* 9:802. doi: 10.3389/fendo.2018.00802
421. Zhang, Q. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses/ Q. Zhang, J. Dou, J. Lu // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – V. 105, №3. – P. 313-321.
422. Zhou, Y. Leptin signaling and leptin resistance / Y. Zhou, L. Rui // *Front Med.* – 2013. – V.7, № 2. – P. 207-222.
423. Zick, Y. Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance / Y. Zick // *Sci STKE.* – 2005. – V. 2005, №268. – P. 4.

424. Zorov, D.B. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release / D.B. Zorov, M. Juhaszova, S.J. Sollott // *Physiol Rev.* –2014. – V.94, №3. – P. 909-950.
425. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Microvascular and Macrovascular Complications / T.D. Adams, D.E. Arterburn, D.M. Nathan et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – V. 39, №6. – P. 912-923.