

Кириенкова Елена Витальевна

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

14.03.03 - патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Томск -2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта"

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Литвинова Лариса Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний"

Груздева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Беспалова Инна Давидовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева

Радаева Ольга Александровна

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2 С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://ssmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 дисрегуляцией 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 гастродуоденальной зоны, провоспалительным молекулам и адипокинам (адипонектин, лептин, адипсин и др.) (Finan B. et al., 2013; Vejrazkova D. et al., 2016). В частности, гормоны - глюкагоноподобный пептид (GLP) 1 и глюкозозависимый инсулиотропный 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 инсулиотропной 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 ЖТ) 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 (TNFα, 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 инсулинзависимых 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 V.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 V.C., Lee J., 2014). Учитывая тот факт, что воспалительная реакция развивается в ткани, занимающей до 50% и более от общей массы тела (Lee V.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 M.J. 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 A.J. 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 S.Z., Yanovski J.A., 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 гастрошунтирования.

- б. Установить общие закономерности и особенности регуляции углеводного обмена у больных ожирением с СД 2-го типа после гастрошунтирования.

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 ($<40 \text{ кг/м}^2$) зависит от системного и ауто- и паракринного действия адипонектина, адипсина и IL-6, тогда как при морбидном ожирении ($\geq 40 \text{ кг/м}^2$) – 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 - гастрошунтирования. 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 гастрощунтирования, 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 гастрощунтирования.

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 печатная работа, 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 клиничко-лабораторные исследования; получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации. Автор участвовал в формировании дизайна и разработке плана данного научного исследования. Представленные результаты были получены, обсуждены и сформулированы в выводах и положениях непосредственно автором.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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. Для изучения биохимических показателей углеводного и липидного обменов, уровня экспрессии мРНК генов адипокинов и провоспалительных цитокинов в различных типах ЖТ – брыжейка (БР), большой сальник (БС) и подкожная ЖТ, и их плазменных уровней в проведенном исследовании было обследовано 155 больных ожирением с различной степенью ожирения (ИМТ от 30 и > 40 кг/м²), 34 человека с избыточной массой тела, у которых ИМТ соответствовал 25 – 29,9 кг/м². Пациенты, принявшие участие в проведенном исследовании, были сопоставимы по возрасту и полу. Все обследованные подписывали информированное согласие. На основании данных анамнеза и клинико-инструментальных методов исследования, диагноз сахарного диабета (СД) 2 типа был установлен 63 обследованным в условиях специализированного стационара, с использованием критериев Международной федерации диабета (IDF 2013, ВОЗ 1999-2013); гипертоническая болезнь (ГБ) диагностирована у 122 пациентов, используя классификацию ГБ (EHS/ESC 2003-2013).

Для анализа и сравнения результатов изучения показателей уровня тканеспецифической экспрессии мРНК генов (*IL6*, *TNFA*, *ADIPOQ*, *CFD*, *LEP*) в биоптатах ЖТ 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).

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/м² (13 мужчин и 30 женщин) без жалоб соматического характера. Средний возраст в подгруппе $38,26 \pm 7,76$ лет (**таблица 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	

БЛОК 2. 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 кг/м². 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 $22,6 \pm 2,7$ кг/м², средний возраст которых соответствовал $39,5 \pm 7,6$ лет) (таблица 2). 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 2 - 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 и Лептина методом проточной флюориметрии	64	64	77	77	89	89

БЛОК 3. 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 $47,62 \pm 8,91$ лет) до гастрощунтирования (ГШ) и 31 пациентов 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 3). Для изучения постпрандиальной динамики гормонов гастродуоденальной зоны 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 после ГШ (с ИМТ $36,65 \pm 7,60$ кг/м²) (таблица 4).

Таблица 3 - Распределение здоровых доноров и пациентов с ожирением, ранжированных по ИМТ, 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 ≥ 40 кг/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 флуориметрии	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			

Таблица 4 - 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/м²	< 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

БЛОК 4. 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±7,3 лет), ИМТ до операции соответствовал 45,2±8; на пероральной сахароснижающей терапии находились 67 %, а на комбинированной терапии с инсулином – 33 % от общего количества пациентов (таблица 5).

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)	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

Пациенты, принявшие участие в проведенном исследовании, были сопоставимы по возрасту и полу. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Инновационного парка БФУ им. И. Канта (№ 4 от 23.10.13 г.)

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 концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α) в сыворотке крови использовали кровь с активатором свертываемости. Для оценки С-пептида, инсулина, адипокинов: адипонектина, адипсина, лептина и инкретинов (GIP, GLP1), грелина, глюкагона, 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.

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 показателей углеводного, белкового и жирового обменов); С-пептида, инсулина, грелина, адипонектина, лептина, адипсина и инкретинов – GIP и GLP1 в плазме крови методом проточной флюориметрии; оценку концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (IL-6, TNF α) методом иммуноферментного анализа. В биоптатах жировой ткани разной локализации методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определены относительные уровни экспрессии генов *CFD*, *LEP*, *ADIPOQ*, *IL6*, *TNFA*.

Определение биохимических показателей в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с помощью набора реагентов «CRP FS» (DiaSys, Германия). Для определения концентрации IL-6, TNF α в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод (ELISA). 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).

Уровень С-пептида, инсулина, грелина, GIP, GLP1, 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-PlexPro Human Diabetes 10-Plex Assay и Bio-PlexPro Human Diabetes Adipsin and Adiponectin Assays, Bio-Rad, США). Считывание результатов производилось с помощью автоматического фотометра для микропланшет Bio-Plex (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США) и программы Bio-Plex Manager (Bio-Rad, США). Концентрацию исследуемых веществ определяли по стандартной кривой каждого набора (определяемый динамический диапазон 2,0 - 32 000 пг/мл) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. 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). Результаты выражали в нг/мл.

Образцы жировой ткани хранились до проведения анализа в буфере для сохранения РНК (RNAlater RNA Stabilization Reagent, «QIAGEN», Германия). Выделение РНК производили с использованием реагента ExtractRNA (ExtractRNA kit

«Евроген», Россия) согласно протоколу производителя. 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. Реакцию обратной транскрипции образцов РНК проводили с использованием набора реагентов MMLV RT kit (Евроген, Россия), согласно протоколу производителя. 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, Mg²⁺, ПЦР буфер.

В качестве нормировочного гена использовали β 2-microglobulin (Vandesompele J. et al., 2002). Нуклеотидные последовательности, соответствующие генам *IL-6*, *AdipoQ*, *TNF α* , *CFD*, *LEP*, *SERPINA12*). Расчеты уровней относительной экспрессии исследуемых генов производили с помощью модифицированной формулы Пфаффа для разных эффективностей амплификации (Pfaffl M.W., 2001):

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

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 ($\Delta C_{\text{P}} = C_{\text{P}}$ исследуемого образца – C_P контрольного образца).

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 средневыборочные 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 (Q₁, Q₃). 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 Пфаффа, 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение развивается в результате депонирования ТГ в адипоцитах жировой ткани, в результате длительного потребления калорий выше энергетических потребностей человека (Jain S.K., 2015; Goh J. et al., 2016; De Lorenzo A. et al., 2016). 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). Возникает закономерный вопрос - почему накопление висцерального жира связано с резистентностью к инсулину? Первое предположение состоит в том, что висцеральный жир по своей природе является диabetогенным. Например, в ВЖТ усиливается секреция адипокинов, которые ухудшают чувствительность к инсулину в тканях, таких как печень и мышцы (Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011; Kotas M.E., Medzhitov R., 2015). Второе предположение заключается в том, что в ВЖТ концентрируются макрофаги, которые секретируют молекулы с провоспалительным действием (Arango Duque G., Descoteaux A., 2014; Rogero M.M., Calder P.C., 2018) и вызывают развитие субклинического воспаления, которое, в свою очередь, способствует нарушению чувствительности к инсулину. Тем не менее, у больных абдоминальным ожирением не всегда регистрируются клинически значимые нарушения УО. В связи с этим, интерес вызывают механизмы компенсации, развивающиеся при увеличении массы ВЖТ, поддерживающие сывороточный уровень глюкозы в пределах референсного коридора. 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, а также 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. 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 НОМА-IR относительно контрольных показателей (**таблица 6**). 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. Отсутствие превышения показателей липидного обмена - ОХ, ЛПНП и ТГ на фоне повышения ИМТ снижает

их диагностическую ценность для оценки метаболических нарушений при абдоминальном ожирении.

Роль провоспалительных медиаторов - TNF α и IL-6 в развитии ИР

Этиологические факторы, способствующие формированию воспаления в ЖТ, а также причинно-следственные связи между воспалением и осложнениями ожирения остаются до конца не выясненными. Однако не вызывает сомнений тот факт, что степень воспаления ЖТ положительно коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности и СД 2 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). Основными провоспалительными цитокинами, играющими важную роль в патогенезе воспаления ЖТ являются фактор некроза опухолей α (TNF α) и IL-6. Плазменный уровень IL-6 и TNF α у больных с СД 2 типа и без него повышался пропорционально росту ИМТ (**таблица 7**). Корреляционный анализ выявил более высокое содержание медиаторов у больных ожирением с СД 2 типа в сравнении с группой больных ожирением без СД 2 типа ($p < 0,05$). Анализируя данные проведенного корреляционного анализа, было показано, что у больных ожирением с ИМТ < 40 кг/м² с СД 2 типа и без него показатель сывороточной концентрации IL-6 зависит от его синтеза в ЖТ 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 кг/м² (при морбидном ожирении (МО) – показатель сывороточного уровня IL-6 зависит от его продукции в ЖТ 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 8, рисунок 1**). 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 ЖТ БР ($r=0,36$ и $r=0,49$, $p < 0,05$, соответственно).

Активация висцеральной ЖТ, преимущественно ЖТ БР, в отношении продукции провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF α в циркулирующем пуле крови, в отличие от ПЖТ, может быть объяснена 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 ($r=0,829$ и $r=0,49$, $p < 0,05$).

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 с всеми показателями УО, что подтверждает факт участия этого медиатора в развитии инсулинорезистентности при ожирении.

Таблица 6 - Индикаторы углеводного обмена и инсулинорезистентности 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 СД2 типа (n=28)	СД2 типа (n=12)	Без СД2 типа (n=26)	СД2 типа (n=20)	Без СД2 типа (n=38)	СД2 типа (n=31)
Мг 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 ₂₋₇ <0,05 P ₃₋₇ <0,05 P ₆₋₇ <0,05	7,65 (6,64-8,84) P ₁₋₈ <0,05 P ₂₋₈ <0,05 P ₃₋₈ <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 P ₄₋₆ <0,05 P ₅₋₆ <0,05	23,80 (21,79-30,47) P ₁₋₇ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₃₋₇ <0,05 P ₆₋₇ <0,05	51,5 (29,6-59,64) P ₁₋₈ <0,05 P ₂₋₈ <0,05 P ₃₋₈ <0,05 P ₄₋₈ <0,05 P ₅₋₈ <0,05 P ₇₋₈ <0,05
HOMA-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 ₄₋₅ <0,05	11,9 (10,0-12,4) P ₁₋₆ <0,05 P ₂₋₆ <0,05 P ₄₋₆ <0,05	7,8 (7,0-8,8) P ₁₋₇ <0,05 P ₂₋₇ <0,05 P ₃₋₇ <0,05 P 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

Здесь и в таблицах 7, 9, 10, 11:

p₁- достоверность различий по сравнению с группой 1; p₂- достоверность различий по сравнению с группой 2; p₃- достоверность различий по сравнению с группой 3; p₄ - достоверность различий по сравнению с группой 4; p₅ - достоверность различий по сравнению с группой 5; p₆ - достоверность различий по сравнению с группой 6; p₇ - достоверность различий по сравнению с группой 7; p<0,05, значимость определена с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

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

Адипсин и лептин являются ключевыми адипокинами, которые оказывают противоположное действие на центр голода. Адипсин активирует центр голода, его продукция увеличивается в процессе липолиза, а лептин возбуждает центр насыщения; синтез этого медиатора активируется в процессе липогенеза (Lo J.C. et al., 2014). Нами было установлено повышение (относительно контроля) количества адипсина в плазме крови, во всех группах больных ожирением с СД 2 типа и без него (**таблица 7**). Показатели плазменной концентрации исследуемого адипокина значимо не отличались между собой в группах с аналогичным ИМТ. Выявлено, что уровень адипсина в циркуляции у больных СД 2 типа зависит от его образования в ВЖТ (БС и БР), в группе больных без СД 2 типа – в ПЖТ (**таблица 8**). Показана взаимосвязь показателей УО и ЛО с показателями плазменного уровня адипсина и экспрессией одноименного гена в группах больных ожирением с СД 2 типа и без него.

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; между уровнем экспрессии одноименного гена в ЖТ БР с уровнем глюкозы у больных с СД 2 типа и без него ($r = 0,45$, $r = 0,42$ $p < 0,05$). Мы предполагаем, что усиление выработки адипсина в ЖТ может расцениваться как компенсаторная реакция, обеспечивающая нормальные показатели жирового (у больных с СД 2 типа и без него) и углеводного обменов (у больных без СД 2 типа) (**таблица 6**). 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. 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 ($r = 0,928$ – у больных без СД 2 типа, $r = 0,955$ – у больных с СД 2 типа, $p < 0,05$ в обоих случаях) (**таблица 7**). При проведении сравнительного анализа плазменного уровня лептина в группах с СД 2 типа и без него с аналогичным ИМТ не показал достоверных отличий, что подтверждает зависимость продукции данного адипокина от массы ЖТ. Установлено, что у больных ожирением (< 40 кг/м²), независимо от состояния УО, плазменное содержание лептина зависит от висцеральной ЖТ (БС и БР) (**таблица 8**). В группах больных с III ст. ожирения, с СД 2 типа и без него, уровень экспрессии гена *LEP* в жировой ткани БР и БС снижается в сравнении с аналогичными показателями у больных с меньшим ИМТ (**рисунок 1**). Известно, что лептин повышает чувствительность тканей к инсулину, способствуя снижению уровня глюкозы в крови и, следовательно, приводит к подавлению высвобождения инсулина β -клетками поджелудочной железы. 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, количеством С-пептида и инсулина в группе больных с ИМТ ≥ 31 кг/м² без СД 2 типа.

Таблица 7 - Содержание адипокинов в плазме крови и провоспалительных молекул в сыворотке крови у пациентов с ожирением без или с сахарным диабетом 2 типа (Me (Q₁-Q₃))

Показатели	Характеристика обследованных									
	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=20)	СД 2 типа (n=38)	Без СД 2 типа (n=31)	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) p1-7<0,05 p2-7<0,05	1,57 (1,31-1,89) p1-8<0,05 p2-8<0,05 p3-8<0,05 p4-8<0,05		
Адипонин, пг/мл	1,55 (1,46-2,09)	2,64 (2,02-3,16) p1-2<0,05	2,90 (1,97-3,07) p1-3<0,05 p2-3<0,05	3,07 (2,02-3,78) p1-4<0,05 p2-4<0,05	3,40 (2,68-4,40) p1-5<0,05	2,6 (2,0-3,3) p1-6<0,05	3,4 (2,77-3,85) p1-7<0,05	3,33 (2,67-3,88) p1-8<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) p1-5<0,05	5,59 (4,23-5,77) p1-6<0,05 p2-6<0,05 p3-6<0,05 p4-6<0,05	5,31 (3,89-6,51) p1-7<0,05 p2-7<0,05	5,58 (4,72-5,73) p1-8<0,05 p2-8<0,05 p3-8<0,05 p4-8<0,05		
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) p1-5<0,05 p2-5<0,05 p4-5<0,05	4,89 (3,73-6,54) p1-6<0,05 p2-6<0,05 p3-6<0,05 p4-6<0,05	2,62 (1,29-4,74) p1-7<0,05 p2-7<0,05 p4-7<0,05	5,31 (4,40-7,86) p1-8<0,05 p2-8<0,05 p3-8<0,05 p4-8<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) p1-3<0,05 p2-3<0,05	20,03 (14,07-27,22) p1-4<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05	9,65 (3,55-16,58) p1-5<0,05 p2-5<0,05 p4-5<0,05	28,29 (15,25-43,48) p1-6<0,05 p2-6<0,05 p3-6<0,05 p4-6<0,05	15,05 (2,66-18,68) p1-7<0,05 p2-7<0,05 p3-7<0,05 p4-7<0,05	31,21 (18,20-44,54) p1-8<0,05 p2-8<0,05 p3-8<0,05 p7-8<0,05		

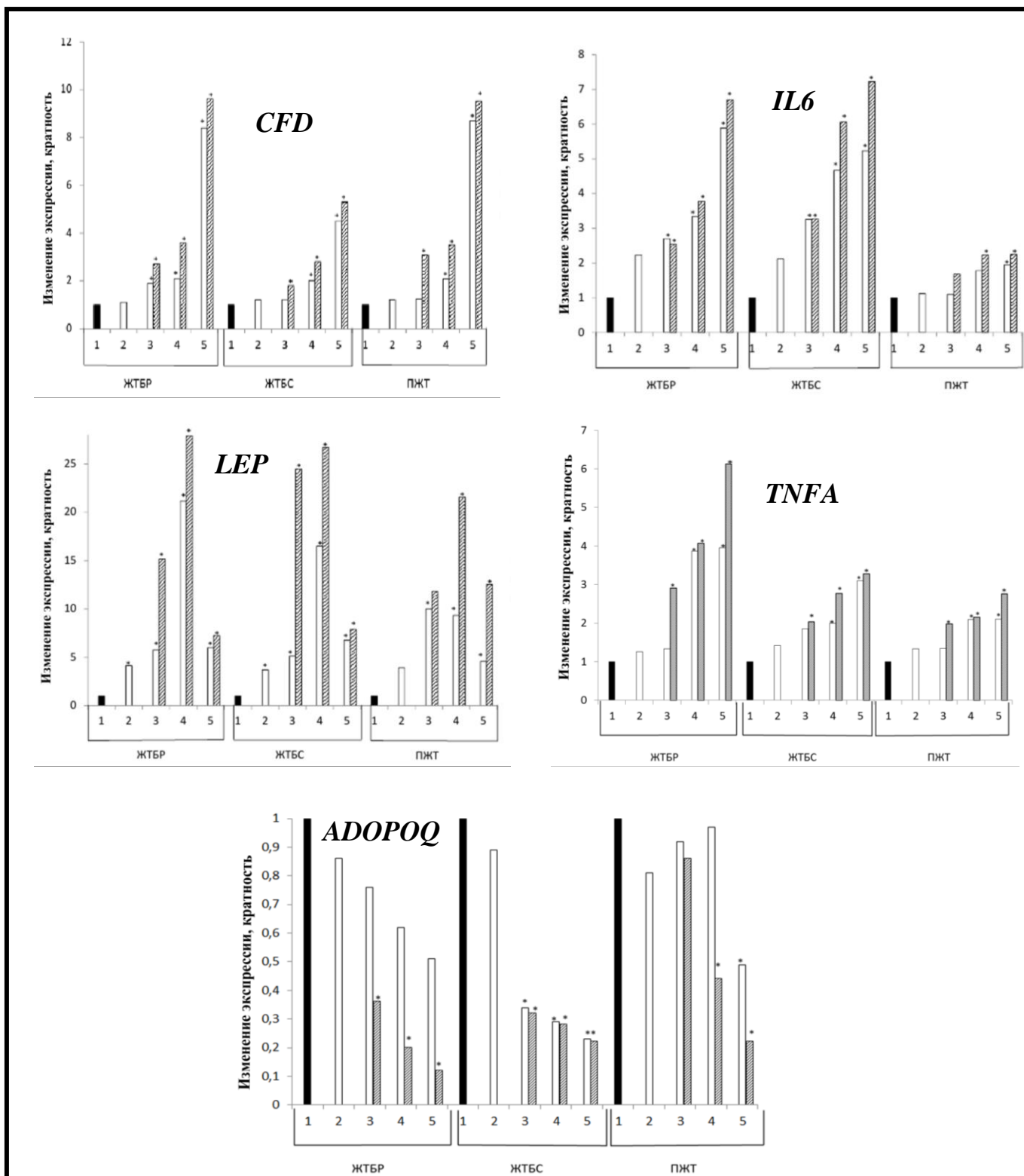


Рисунок 1 - Изменение относительного уровня экспрессии генов адипокинов (*CFD*, *LEP*, *ADPOQ*) и провоспалительных молекул (*IL6*, *TNFA*) в жировой ткани разной локализации у пациентов с ожирением с сахарным диабетом 2 типа или без него.

Примечания: 1- группа сравнения; 2 - с избыточной массой тела; 3 – с I ст. ожирения; 4 – со II ст. ожирения; 5 - с III ст. ожирения; ЖТБР – жировая ткань брыжейки тонкого кишечника, ЖТБС - жировая ткань большого сальника, ПЖТ - подкожная жировая ткань.

■ – группа сравнения; □ - больные ожирением без СД 2 типа; ▨ - больные ожирением с СД 2 типа

ожирением объясняется наличием общих сигнальных молекул – киназ: JAK2/STAT-3 и PI3K. Поэтому лептин, конкурируя за эти молекулы с инсулином, способствует нарушению инсулинового сигнала (Thon M. et al., 2016).

В проведенном исследовании данный механизм подтверждают сильные положительные корреляции количества лептина и инсулина в плазме крови у больных с СД 2 типа и без него ($r=0,935$ и $r=0,776$, $p<0,05$, соответственно). В группе больных с СД 2 типа была обнаружена взаимосвязь количества лептина в плазме крови с HbA_{1c} ($r=0,824$, $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=0,831$, $p<0,05$); без СД 2 типа с 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. Обнаруженное понижение показателя уровня экспрессии мРНК гена *LEP* биоптатах висцеральной и подкожной ЖТ у больных ожирением с ИМТ >40 кг/м², на первый взгляд, может показаться парадоксальным (**рисунок 1**). Вероятно, при достижении максимального уровня лептина в циркуляции, запускается *принцип/механизм* обратной связи, являющийся универсальным в организме человека, подавляющий экспрессию гена лептина в ЖТ. Тем не менее, содержание лептина в плазме крови при морбидном ожирении сохраняется высоким, поскольку при такой степени ожирения масса ЖТ составляет более 50% от массы тела. Полученные нами результаты были подтверждены и другими исследованиями (Gijón-Conde T. et al., 2015; Fornu-Germano L. et al., 2019).

Адипонектин является адипокином с широким спектром биологической активности. 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). 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 7**). Оценка уровня экспрессии мРНК гена адипонектина (*ADIPOQ*) в образцах висцеральной ЖТ (БС и БР) и ПЖТ позволила получить интересные результаты (**рисунок 1**). Нами были установлены изменения данного показателя в группах больных с СД 2 типа и без него: 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); у больных ожирением без СД 2 типа достоверное снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах ЖТ БР и ПЖТ, относительно группы сравнения, регистрировалось только у обследованных с III ст. ожирения. Достоверные межгрупповые отличия показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в группах больных с СД 2 типа и без него были обнаружены только в ЖТ 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 аналогичными показателями больных без СД 2 типа. Корреляционный анализ позволил выявить, что в группах больных ожирением без СД 2 типа (< 40 кг/м²) плазменный уровень адипонектина зависит от экспрессии гена *ADIPOQ* в ЖТ БР и ПЖТ. 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 ПЖТ (**таблица 8**).

Отрицательные корреляции показателя уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в различных депо ЖТ с показателями УО 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. Адипонектин не играет ведущей роли в формировании чувствительности клеток к инсулину, так как отсутствуют достоверные отличия между его плазменными уровнями в группах больных с СД 2 типа и без него с сопоставимыми ИМТ.

Таблица 8 - 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)	
IL-6	БР (<40 кг/м ²); БР, БС >40 кг/м ²)	
TNF α	БР	

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

Анализируя значительный объем данных, полученных 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 ЖТ может развиваться инсулинорезистентность с идентификацией лабораторных критериев СД 2 типа. 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 выше упомянутыми адипокинами. В проведенном исследовании нами выявлены сильные коэффициенты корреляций 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. Корреляционный анализ позволил выявить в группе пациентов с ожирением с СД 2 типа и без него сильные отрицательные взаимосвязи между адипонектином и адипсином ($r=-0,82$, $r=-0,761$, $p<0,05$), лептином ($r=-0,856$, $r=-0,42$, $p<0,05$) (рисунок 2). Наличие сильных отрицательных корреляционных взаимосвязей между плазменным содержанием адипонектина с адипсином и лептином у больных МО свидетельствуют об участии лептина и адипсина в развитии инсулинорезистентности при высокой степени ожирения и о снижении протекторной роли адипонектина.

О возможной роли лептина в подавлении продукции адипонектина свидетельствуют выявленные нами отрицательные корреляции:

- 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. ($r = -0,826$).

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. При развитии III ст. ожирения, уровень экспрессии адипсина, стимулируемый процессом липолиза, повышается во всех депо жировой ткани, что выражается в появлении негативных взаимосвязей между адипсином и адипонектином. Наличие сильных положительных корреляций между уровнем экспрессии лептина в ВЖТ и плазменным уровнем адипсина у больных СД 2 типа свидетельствуют о нарушении их реципрокных отношений. Тогда как негативные отрицательные корреляционные взаимосвязи между плазменным содержанием адипонектина с адипсином и лептином в группе больных ожирением с СД 2 типа и без него указывают на снижение протекторной роли адипонектина.

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 адипокиновой продукции в разных депо ЖТ - ВЖТ и ПЖТ. Корреляционный анализ позволил выявить связь адипсина, лептина с провоспалительными медиаторами у больных ожирением с СД 2 типа. Обнаружены: положительная взаимосвязь плазменного содержания адипсина с СРБ ($r = 0,56$, $r = 0,829$), показателя относительной экспрессии мРНК гена *CFD* с показателем экспрессией гена IL 6 в ЖТ БС ($r = 0,47$, $p < 0,05$); показателя экспрессии гена *LEP* с показателем экспрессии гена IL-6 в жировой ткани БР в группе больных с II ст. ожирения с СД 2 типа ($r = 0,69$, $p < 0,05$), показателя экспрессии гена *LEP* с 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). Мы предполагаем, что повышение плазменных уровней IL-6 и TNF α и уровня экспрессии их генов ЖТ БР и БС способствуют повышению плазменного уровня адипсина и лептина. Выявленные отрицательные коэффициенты корреляций показателя экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* с показателем экспрессии мРНК гена *TNFA* в ЖТ 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 провоспалительных медиаторов на снижение уровня экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в ВЖТ и ПЖТ. Таким образом, выявленные нами ассоциации

свидетельствуют о разноплановых взаимодействиях между различными адипокинами и провоспалительными факторами в пределах ЖТ и на системном уровне, определяя их влияние на процесс метаболического воспаления и формирование ИР.

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

Введение данного блока позволяет осветить важные метаболические аспекты:

1. Значение постпрандиальной динамики исследуемых факторов (гормонов, адипокинов).
2. Анализ пищевого поведения, формирование чувства насыщения.
3. Резервные возможности поджелудочной железы (С-пептид, инсулин).
4. Нарушение динамики инкретинов (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 ряд интересных особенностей. Количество С-пептида и инсулина натощак у больных обеих групп значительно превышало таковые у здоровых пациентов. Постпрандиальная динамика С-пептида и инсулина у больных ожирением с СД 2 типа и без него была одинакова для данных показателей (**таблица 9**). Интенсивность постпрандиального подъёма С-пептида и инсулина была выше в группе больных СД 2 типа и не отличалась от контроля. 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 (**таблица 9**).

Изучение тощакового уровня грелина выявило достоверное его снижение у больных ожирением без СД 2 типа относительно контроля и пациентов с СД 2 типа (**таблица 9**). 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= $0,62$, $p < 0,05$), нивелирует развитие инсулинорезистентности и объясняет нормальные показатели плазменного уровня глюкозы у больных ожирением (**рисунок 2**). 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. Отсутствие постпрандиального снижения уровня грелина у больных ожирением с СД 2 типа и без него может свидетельствовать, на наш взгляд, о нарушении механизма регуляции грелином пищевого поведения у этой категории пациентов (нарушение формирования чувства насыщения) (**рисунок 3**). GIP представляет собой пептидный гормон, состоящий из 42 аминокислот и синтезируется К-клетками кишечного эпителия (Deacon, C.F., Ahrén B., 2011).

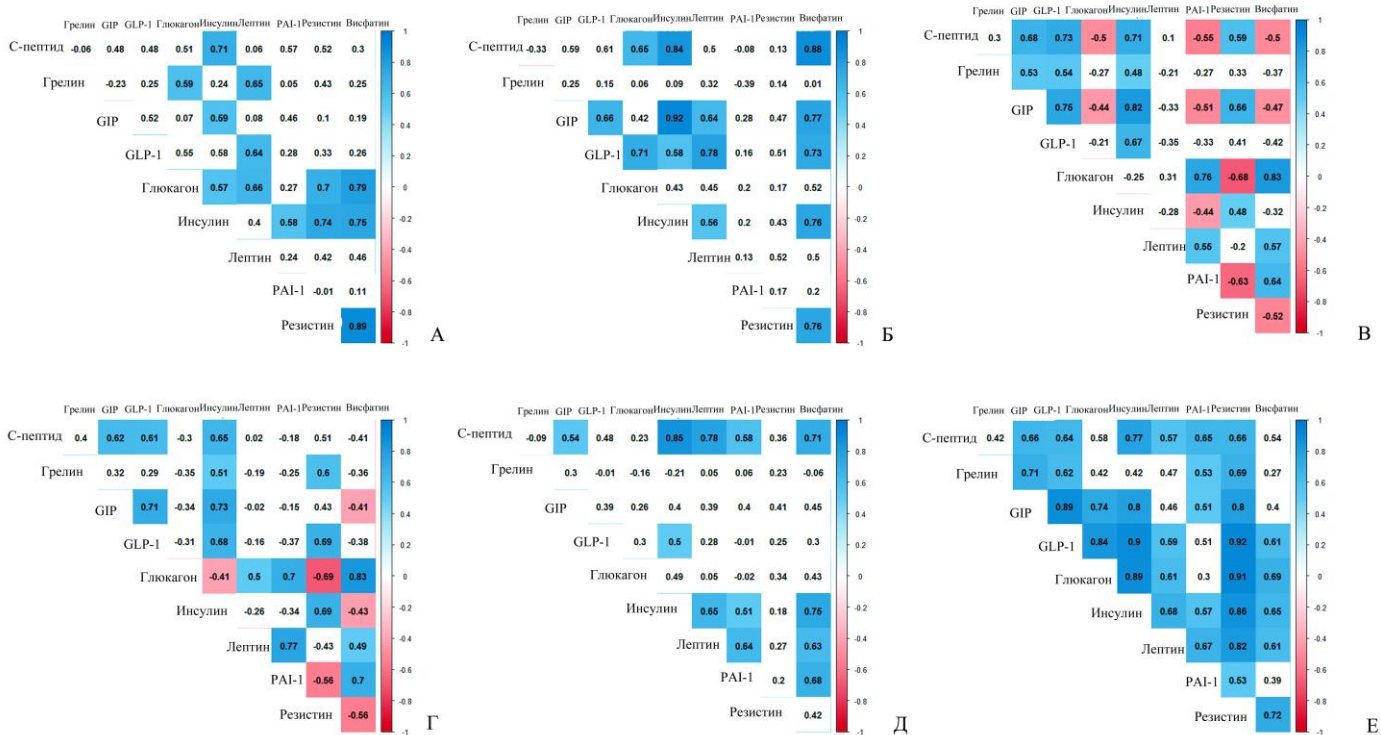


Рисунок 2 - Коэффициенты корреляций уровней гормонов и адипокинов в плазме крови в исследуемых группах. А, Б – контрольная группа; В, Г, – больных ожирением с СД 2 типа; Д, Е – больные ожирением без СД 2 типа. А, В, Д – значения натощак, Б, Г, Е – значения после тестового завтрака.

Большинство К-клеток кишечника расположены в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. 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). Анализ динамики тощакового и постпрандиального уровней GIP продемонстрировал зависимость его продукции от концентрации 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 ($p < 0,05$). Постпрандиальная динамика GIP свидетельствовала о его повышении после пробного завтрака во всех группах обследованных, наиболее выраженным в группе больных ожирением с СД 2 типа (в 3,8 раза) (таблица 9, рисунок 3). 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 корреляционной взаимосвязью между данными метаболитами ($r = 0,8$, $p < 0,05$) (таблица 9, рисунок 2). GLP1 секретируется нейроэндокринными L-клетками тонкого кишечника. Инкретины GLP1 и GIP, совместно усиливают продукцию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови (Rehfeld J.F., 2018). Оценка постпрандиальной динамики GLP1 показала отсутствие достоверного изменения данного показателя до и после пробного завтрака в контроле и в двух клинических группах. Необходимо 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) (таблица 9). При этом тощаковое значение

GLP1 в группе больных СД 2 типа достоверно повышало контрольные, более чем в 3 раза ($p < 0,05$). Аналогичная динамика была выявлена нами при изучении постпрандиального уровня контринсулярного гормона глюкагона, продуцируемого α -клетками поджелудочной железы и повышающему образование глюкозы в печени, стимулируя гликогенолиз (**рисунок 3**). Данный показатель во всех группах исследования значимо не изменялся после пробного завтрака в сравнении с базовыми значениями. Тем не менее, плазменное содержание глюкагона, как и инкретина GLP1, снижалось в группе пациентов с ожирением без СД 2 типа, в сравнении с контролем и больными ожирением с СД 2 типа (**таблица 9**).

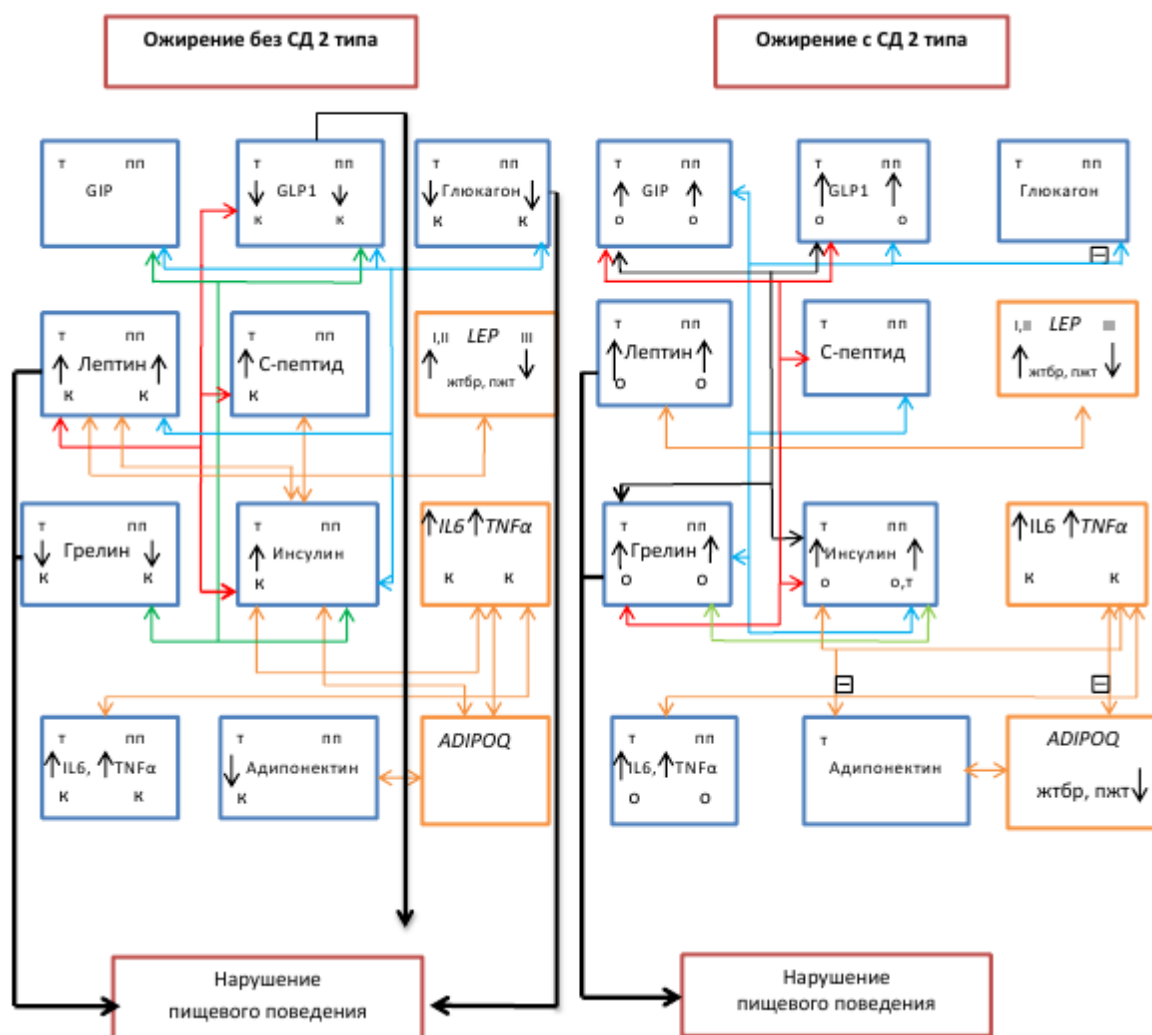


Рисунок 3 - Закономерности, отражающие коэффициенты корреляций адипокинов жировой ткани, гормонов гастродуоденальной зоны и провоспалительных цитокинов между собой для оценки их вклада в особенности формирования нарушения пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и без него (*по результатам собственных исследований*).
Обозначения: \oplus / \ominus позитивные/негативные корреляции между исследуемыми параметрами; БР, БС, ПЖТ – жировая ткань брыжейки тонкой кишки, большого сальника, подкожная.

Таблица 9 - Уровень гормонов гастродуоденальной зоны и лептина у больных ожирением с СД 2 типа и без него до и после тестового завтрака

Показатели	Характеристика обследованных					
	Группа контроля, (n=64)		Больные ожирением без СД 2 типа, (n=89)		Больные ожирением с СД 2 типа, (n=77)	
	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	604,0 (474,0 – 1151,0) p ₁₋₃ <0,05	779,0 (686,6 – 1427,2) P ₃₋₄ <0,05	475,2 (351,4 – 1037,1) p ₁₋₅ <0,05	578,0 (456,3 – 4345,65) P ₅₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05
Инсулин мкЕд/мл	44,7 (30,1 – 61,1)	111,1 (79,4 – 20,5) p ₁₋₂ <0,05	144,4 (71,0 – 228,7) p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	326,5 (172,6 – 428,0) P ₃₋₄ <0,05	374,2 (162,8 – 915,32) p ₁₋₅ <0,05	944,1 (316,43 – 2189,87) P ₅₋₆ <0,05 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	43,4 (34,1 – 57,0) p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	33,0 (11,7 – 47,87) p ₂₋₄ <0,05 p ₄₋₆ <0,05	97,0 (72,5 – 120,5)	100,3 (77,6 – 135,0) p ₂₋₆ <0,05
GIP нг/мл	37,1 (26,1 – 45,09)	111,3 (74,1 – 159,0) p ₁₋₂ <0,05	35,0 (26,5 – 43,1) p ₃₋₅ <0,05	77,4 (17,2 – 146,2) P ₃₋₄ <0,05 p ₄₋₆ <0,05	82,1 (61,3 – 175,1) p ₁₋₅ <0,05	314,8 (242,7 – 712,2) P ₅₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,05
GLP-1 нг/мл	12,6 (10,1 – 13,8)	13,7 (10,7 – 17,85)	5,13 (4,3– 6,4) p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	5,0 (2,1 – 7,7) p ₂₋₄ <0,05 p ₄₋₆ <0,05	40,7 (15,0 – 62,8) p ₁₋₅ <0,05	46,6 (20,7 – 69,54) p ₂₋₆ <0,05
Глюкагон нг/мл	452,9 (410,1 – 483,5)	477,8 (404,1 – 509,7)	268,4 (242,0 – 292,7) p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	275,0 (231,1 – 304,6) p ₂₋₄ <0,05 p ₄₋₆ <0,05	379,4 (58,4 – 651,3)	433,7 (63,8 – 530,8)
Лептин нг/мл	402,09 (173,4 – 572,2)	331,4 (224,7 – 469,0)	1745,1 (1458,0 – 1906,21) p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1468,4 (600,7 – 1547,4) p ₂₋₄ <0,05 p ₄₋₆ <0,05	5637,9 (1993,6 – 8439,1) p ₁₋₅ <0,05	3823,8 (2504,5 – 6736,7) 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 без СД до завтрака); p₄ - достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа без СД после завтрака); p₅ - достоверность различий по сравнению с группой 5 (группа с СД 2 типа до завтрака).

Известно, что нормальный уровень глюкозы у больных ожирением без СД 2 типа обеспечивается повышенной продукцией инсулина. В связи с этим, с точки зрения физиологии регуляции углеводного обмена, снижение продукции 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 продукции GLP1 в обследованных нами группах оказались для нас не вполне ожидаемыми и, на первый взгляд, трудно объяснимыми. Нами были выдвинуты две гипотезы. Первая основана на данных, полученных научным коллективом лаборатории, о важной роли не только инкретинов, но и возможного 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 GLP 1 у больных ожирением с СД 2 типа можно расценить как компенсаторную реакцию на развитие резистентности к данному инкретину. Вторая гипотеза объясняет снижение исследуемого инкретина в группе больных без СД 2 типа по причине отсутствия необходимости повышения продукции 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 GLP1, но и от лептина. Учитывая инсулинотропный эффект GLP1 и конкурентные взаимодействия лептина с инсулином (Benomar Y. et al., 2005; Borer K.T., 2014), у больных ожирением без СД 2 типа продолжительность периода обеспечения нормальных значений показателей углеводного обмена может зависеть от противоборства 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) (Benomar 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 ($r=0,651$, $r=0,683$, $p < 0,05$) (**рисунок 2**). У больных ожирением без СД 2 типа корреляционные связи между плазменными уровнями GLP1 и глюкагона имеют положительный характер (**рисунок 2**). Учитывая противоположный механизм действия GLP1 и глюкагона на углеводный обмен, можно предположить, что период толерантности к глюкозе у больных может зависеть от противоборства GLP1 и глюкагона.

Эффективность бариатрического вмешательства в компенсации углеводного обмена при ожирении

Высокая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность бариатрического (метаболического) хирургического лечения позволила включить новый метод лечения СД 2 типа в Стандарты лечения неконтролируемого диабета в 2017 (ADA, 2017 по результатам Второго Саммита по диабетической хирургии (DSS-II) (2015 г)). 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.

Как уже упоминалось ранее, 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 в верхней части желудка создается «малый желудочек» с объемом до 20-30 мл. 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. В проведенном нами исследовании было показано, что на фоне высокого ИМТ через несколько дней после ГШ, у больных СД 2 типа плазменный уровень глюкозы снижался до референсных значений и не повышался на протяжении всего периода наблюдения (2-х лет) (**таблица 10**). Полученные нами данные свидетельствуют о значительном понижении ИМТ в группе прооперированных больных ($45,66 \pm 9,86$ – до операции, $32,35 \pm 5,36$ кг/м² - 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 (**таблица 10**).

Постпрандиальная динамика лептина, инкретинов и гормонов гастропанкреодуоденальной зоны у больных морбидным ожирением с СД 2 типа до и после ГШ

Повышение тощакового уровня С-пептида и инсулина у больных СД 2 типа до операции было предсказуемым, являясь свидетельством как инсулинорезистентности, так и компенсаторной повышенной продукции проинсулина β -клетками поджелудочной железы (**таблица 11**).

Через 18 месяцев после операции тощаковый уровень С-пептида повышался, что указывает на сохранение повышенной функциональной способности β -клеток поджелудочной железы на фоне нормализации углеводного обмена. В то время как количество инсулина до пробного завтрака в данной группе больных достоверно снизилось ($p < 0,05$) относительно дооперационного уровня и не отличалось от контроля. Эти данные являются доказательством восстановления чувствительности тканей к инсулину и о сохранении механизма субстратной регуляции его продукции. Оценка постпрандиального уровня секреции С-пептида и инсулина в группе прооперированных больных не выявила динамики (**таблица 11**). Отсутствие постпрандиальной динамики С-пептида и инсулина у больных после хирургической реконструкции - непредсказуемый факт.

Таблица 10 - Уровни глюкозы, гликированного гемоглобина в сыворотке периферической крови и плазменные уровни инсулина и С-пептида у пациентов с ожирением до и после ГШ (Ме (Q₁-Q₃))

Показатели	Характеристика обследованных			
	Группа контроля, (n=25)	Предожирение, (n=17)	Больные МО (до лечения n=75)	После ГШ, (n=31)
№ п/гр	1	2	3	4
ИМТ кг/м ²	< 25	26-30	>40	32,45±5,35
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
HbA _{1c} , % (< 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 (1,0 – 25,0 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 нг/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 (от 0 до 2,7)	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: p₁- достоверность различий по сравнению с группой 1 (здоровые доноры); p₂- достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа с предожирением); p₃- достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с СД 2 типа с III ст., до ГШ).

Мы выдвинули гипотезу, что данный феномен недостаточно объяснить только восстановлением чувствительности клеток к инсулину. Так, в контрольной группе, без нарушения чувствительности к инсулину, регистрировался постпрандиальный подъем инсулина. Отсутствие постпрандиального подъема инсулина у больных после ГШ в проведенном нами исследовании, находит некоторое подтверждение в работах J.C. Bunt и соавт., которые 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 (Bunt J.C. et al., 2017). В связи с этим, отсутствие роста постпрандиального уровня гормона у пациентов после хирургического лечения может быть следствием не только восстановления чувствительности клеток инсулинзависимых тканей к инсулину, но и гепатоцитов, обеспечивающих после ГШ повышенный клиренс гормона.

В данном исследовании тощаковый уровень грелина не отличался от контрольных показателей у всех обследованных пациентов (**таблица 11**). Отсутствие снижения грелина у больных после ГШ натощак, 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. Отсутствие постпрандиального снижения гормона у больных до операции доказывает присутствие эндокринного компонента в патогенезе ожирения – у больных не развивается чувства насыщения после приема пищи. Наличие корреляционных связей грелина с GIP ($r=0,53$), GLP-1 ($r=0,54$) у больных СД 2 типа натощак может свидетельствовать о зависимости продукции грелина от плазменного уровня инкретинов (рисунки 4, 5).

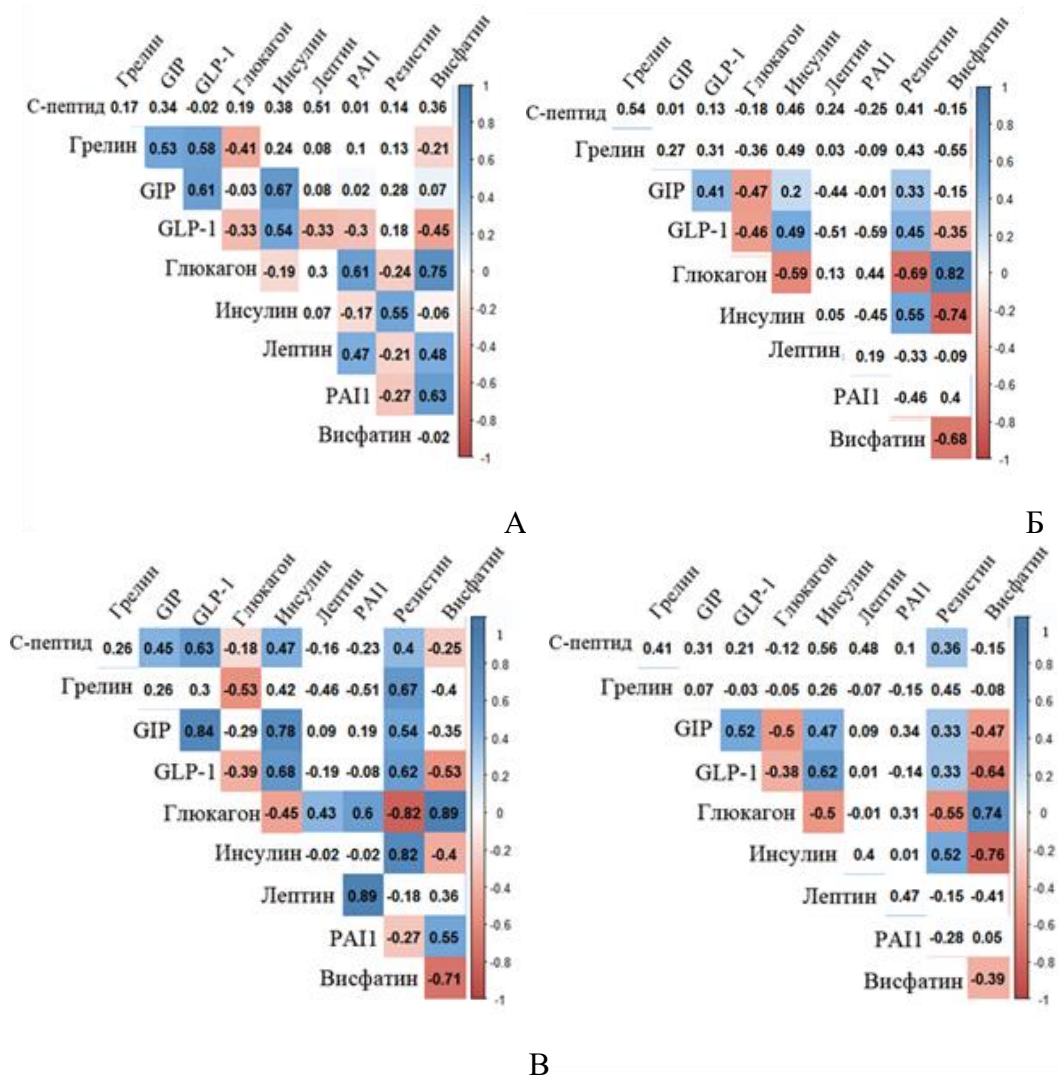


Рисунок 4 - Коэффициенты корреляций гормонов гастро-дуоденальной зоны в плазме крови натощак у больных ожирением с СД 2 типа до и после ГШ. А – натощак до операции, Б – натощак после операции, В - после тестового завтрака до операции, Г - после тестового завтрака после операции

Эта точка зрения активно обсуждается в мировой периодике (Lindqvist A. et al., 2017; Osaki N. et al., 2016). 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. Корреляционный анализ в группе прооперированных пациентов выявил сильную зависимость между индексом ИМТ и показателем лептина ($r=0,72$, $p<0,05$) (рисунок 4). Через 18 месяцев после ГШ снижение ИМТ у пациентов с ожирением сопровождалось закономерным уменьшением содержания лептина в плазме крови (таблица 11, рисунок 5).

Таблица 11 - Содержание гормонов гастропанкреодуоденальной зоны (инсулина, грелина, GIP, GLP1, глюкагона) С-пептида и лептина в плазме периферической крови у пациентов с ожирением до и после ГШ (Me (Q₁-Q₃))

Показатели	Характеристика обследованных					
	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
1	2	3	4	5	6	
№ п/гр						
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) $p_{4-6}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$
GLP1 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) $p_{2-6}<0,05$
Глюкагон нг/мл	452 (409 –482)	477,8 (403 – 508)	378 (47,6 - 550)	430 (61,7 - 607)	330 (48,6 - 558)	433 (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) $p_{2-6}<0,05$ $p_{4-6}<0,05$
Адипонектин 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).

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 (рисунки 4, 5). Данные о роли GIP в восстановлении метаболизма после ГШ достаточно противоречивы. 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 превышал референсные значения (рисунок 5).

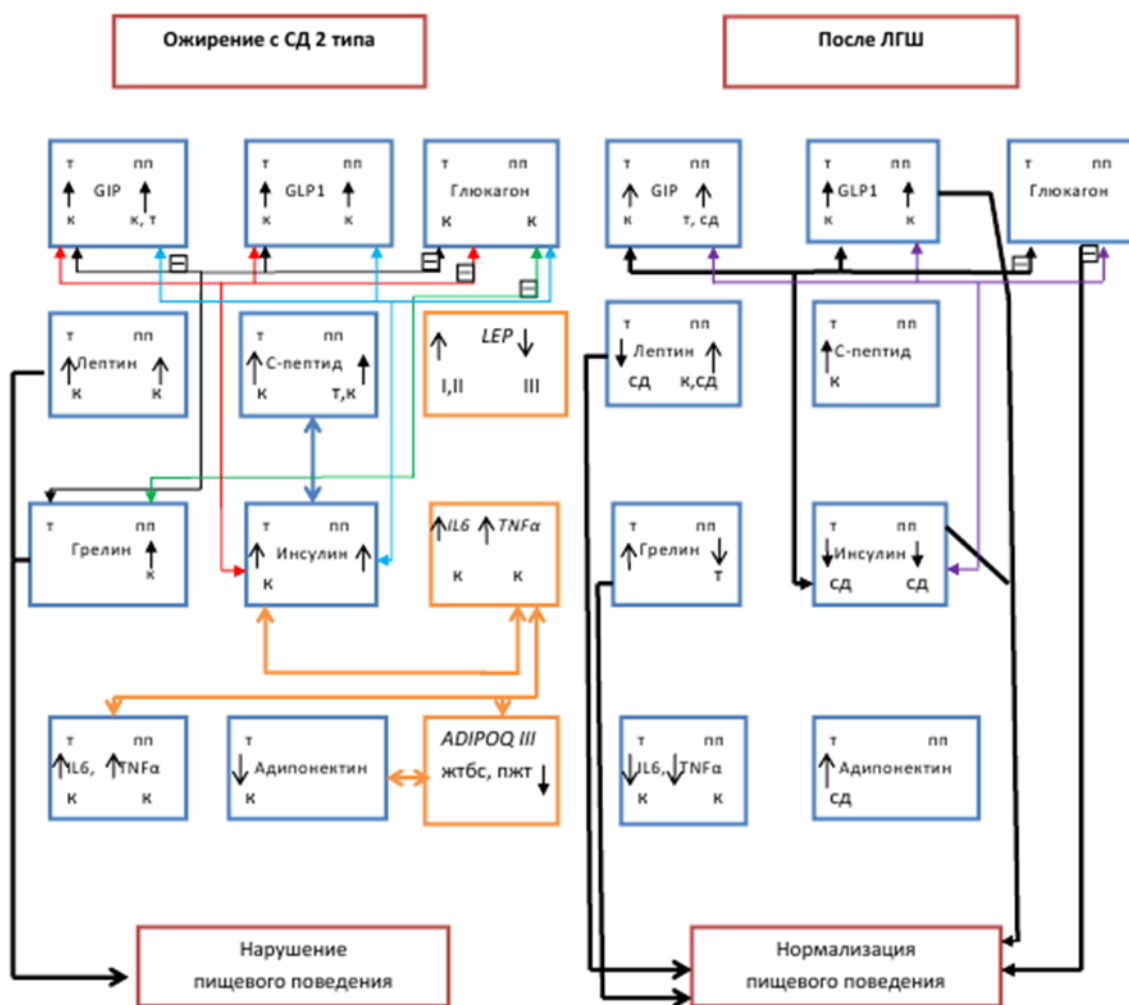


Рисунок 5 - Закономерности, отражающие коэффициенты корреляций различных адипокинов жировой ткани, гормонов гастродуоденальной зоны и провоспалительных цитокинов между собой для оценки их вклада в формирование нарушения или восстановления пищевого поведения у больных ожирением с СД 2 типа и у больных до и после ГШ (по результатам собственных исследований).

Обозначения: ⊕ / ⊖ позитивные/негативные корреляции между исследуемыми параметрами; БР, БС, ПЖТ – жировая ткань брыжейки тонкой кишки, большого сальника, подкожная.

Интерпретируя полученные результаты, возможно, выдвинуть несколько предположений. Во-первых, выявленные нами 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 уровни GLP1 в данной клинической группе до и после операции, как и следовало ожидать, достоверно превышали контрольные значения и не отличались между собой (**таблица 11**). Данный факт, на основании выдвинутой нами гипотезы, может быть объясним наличием генотипов повышенного риска развития СД 2 типа CC полиморфизма rs1042044 и AA rs6923761 гена GLP-1R. Сравнительный анализ корреляционных отношений в группе прооперированных больных, как и у больных СД 2 типа до операции, выявил интересную закономерность - уровень GLP1, натощак и после приема пищи, коррелирует с GIP, инсулином и глюкозой. При этом, если с GIP и инсулином выявлена положительная корреляция, то с глюкозой – отрицательная (**рисунок 4**). В связи с этим, у больных СД 2 типа до и после реконструкции ЖКТ возможно предположить существование между GLP1 и глюкозой 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 4**). Роль GLP1 в постпрандиальной продукции инсулина у больных после гастрошунтирования подтверждают Salehi M. и коллеги (Salehi M. et al., 2011). Нами было выявлено отсутствие повышения постпрандиального уровня инсулина после хирургического лечения (**таблица 11, рисунок 5**). Мы предполагаем, что нормализация УО 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 механизмах восстановления чувствительности к инсулину у больных после гастрошунтирования?

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 GLP1 с уровнем инсулина, регистрируемые после операции ($r= 0,68$ и $r=0,78$, $p<0,05$) (**рисунок 4**). Корреляции подтверждают инсулинотропный эффект GLP1 и GIP в группах больных с нормальным уровнем глюкозы. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает факт отсутствия увеличения тощакового и постпрандиального уровней инсулина у прооперированных пациентов в сравнении с контролем, несмотря на повышенный ИМТ (**рисунок 5**). Как было описано выше, у данной категории больных уровень глюкозы в крови не выходил за пределы референсных значений.

Наличие отрицательных корреляционных связей между глюкозо-инсулиновым гормоном и GLP1 ($r= - 0,46$, $p<0,05$) (**рисунок 4**) может свидетельствовать о важном влиянии дистального отдела кишечника на гуморальную регуляцию углеводного обмена. Изучение плазменного уровня глюкозы у прооперированных пациентов не выявило достоверных отличий данного показателя от контрольных значений и постпрандиальной динамики. Отсутствие значимых изменений гормона после приема пищи у больных после ГШ нашло подтверждение и у других исследователей (Campos G.M. et al., 2013). Содержание адипонектина в плазме крови у обследуемых групп определяли только натощак, поскольку, согласно

данным современной мировой периодики, 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) ($p < 0,05$), достигая 3,8(2,4 – 4,9) пг/мл и было сопоставимым с контрольными цифрами (**таблица 11, рисунок 5**), 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 УО в сравнении 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. Нормализацию плазменного уровня инсулина у прооперированных пациентов можно объяснить значительным снижением лептина и повышением адипонектина, (сопоставимым с контролем) и влиянием GLP1 и GIP на механизм восстановления чувствительности к инсулину у этой категории больных (**рисунок 5**).

Согласно блоку 4, для мониторинга лечения СД 2 типа в течение 24 месяцев после ГШ были обследованы 49 пациентов с ИМТ > 40 кг/м² (**таблица 5**). Через 24 месяца у данной категории пациентов ИМТ снижался до 32,6 кг/м². В течение 2-х лет у больных ожирением с СД 2 типа после ГШ, на фоне изменения антропометрических показателей, было выявлено достоверное снижение концентрации глюкозы и HbA1C в сыворотке крови. Нормализация показателей углеводного обмена позволила сократить прием сахароснижающих препаратов и инсулина: до операции все больные ожирением с СД 2 типа поддерживали нормальный уровень глюкозы с помощью специализированной терапии – 67% пациентов принимали сахароснижающие препараты, 37% - инсулин; через год после операции эти показатели снизились до 25 и 8%, соответственно. Длительное наблюдение пациентов после бариатрических операций позволит оценить экономическую целесообразность хирургического лечения СД 2 типа.

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 дизрегуляции взаимосвязей между адипокинами: лептином, адипсином и адипонектином у больных ожирением с СД 2 типа, что приводит к нарушению метаболических процессов и формированию инсулинорезистентности (**рисунок 6**). Показана роль ЖТ БР и ПЖТ в формировании плазменных уровней адипокинов при ожирении. Одна из гипотез развития ИП 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 6**). Хирургическая коррекция ожирения, на фоне снижения ИМТ, приводит к нормализации уровней провоспалительных медиаторов (**рисунок 6**). 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 инсулиотропный 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 (**рисунок 6**). В свою очередь, адипокины - адипсин, лептин и грелин, оказывают влияние на аспекты (патогенетические) пищевого поведения.

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 3**). 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 (**рисунок 6**). 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 6**).

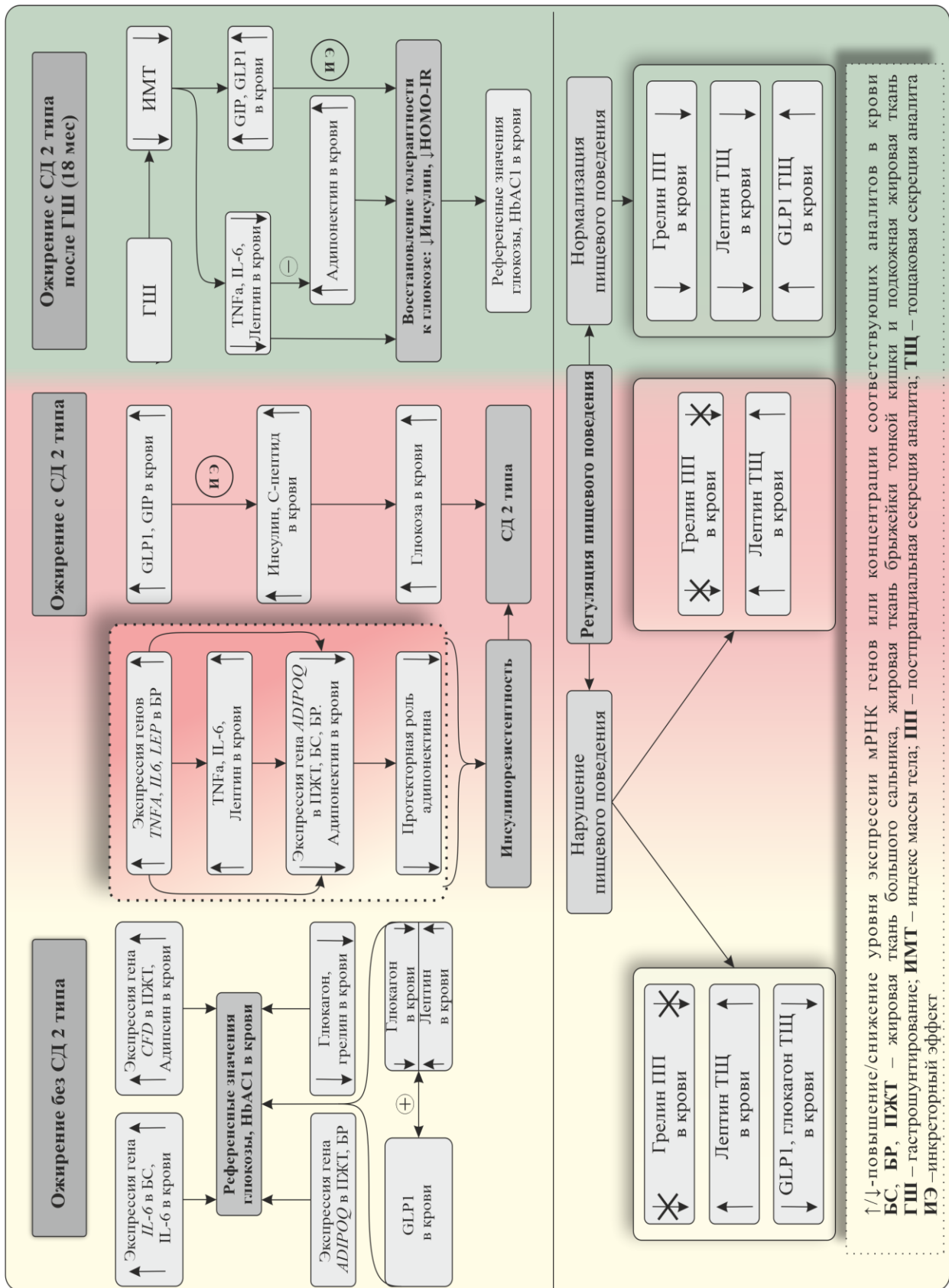


Рисунок 6 - Общие закономерности и особенности, отражающие взаимосвязи адипокинов с гормонами гастропанкреодуоденальной зоны в формировании инсулинорезистентности у больных ожирением с СД 2-го типа и без него; механизмы восстановления нормальной толерантности к глюкозе у больных ожирением с СД 2 типа 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 инкретинов 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 инсулинотропного эффекта инкретинов GLP1 и GIP, опосредованное ремоделированием ЖКТ, приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Кириенкова Е.В.**, Литвинова Л.С., Селедцов В.И., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н. Влияние хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрошунтирование) при метаболическом синдроме на биохимические показатели крови // **Клиническая лабораторная диагностика**. - 2012. № 12. -С. 3-5. (IF РИНЦ - 0,528).
2. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // **Бюллетень сибирской медицины**. - 2012. Т. 11. № 3. - С. 53-57. (IF РИНЦ-0,503).
3. **Кириенкова Е.В.**, Литвинова Л.С., Селедцов В.И., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Селедцова И.А. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина // **Ожирение и метаболизм**. - 2012. -Т. 9.- № 1. -С. 3-8. (IF РИНЦ-0,789).
4. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А. Особенности цитокин продуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме // **Цитокины и воспаление**. - 2013.-Т.12.- № 3.- С.62-66. (IF РИНЦ-0,789).
5. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Василенко М.А., Фаттахов Н.С., Вайсбейн И.З., Миронюк Н.И. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения // **Сахарный диабет**. – 2014. - №3. – С.51-59. (IF РИНЦ РИНЦ-1,698).
6. Litvinova L., Atochin D., Vasilenko M., Fattakhov N., **Kirienkova E.**, Zatolokin P., Vaysbeyn I. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome // **Diabetology and Metabolic Syndrome**. - 2014, 6:137. <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/137>. (IF-2,119).
7. Можей О.И., Затолокин П.А., Василенко М.А., Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Мазунин И.О. Оценка числа копий митохондриальных ДНК в лейкоцитах и адипоцитах с метаболическим синдромом: пилотное исследование // **Молекулярная биология**. - 2014. - Т.48, №4. – С.1-5. (IF РИНЦ-1,248).
8. **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Василенко М.А., Миронюк Н.И., Сохоневич Н.А., Вайсбейн И.З., Литвинова Л.С. Адипокины и провоспалительные молекулы в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения: монография. - Калининград, 2015.- С. 98.
9. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом синдроме // **Биомедицинская химия**. - 2015. - Т.61. - № 1. - С.70-82. (IF РИНЦ-0,450).
10. Litvinova L., Atochin D.N., Fattakhov N., Vasilenko M., Zatolokin P., **Kirienkova E.** Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome// **Frontiers in Physiology**. – 2015. - 6:20 doi:10.3389/fphys.2015.00020. (IF-4,031).
11. **Кириенкова Е.В.**, Василенко М.А., Фаттахов Н.С., Гончаров А.Г., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Новые патогенетические факторы в формировании метаболического воспаления // **Российский иммунологический журнал**. – 2015. – Т.9 (18). - №3. – С.283-297. (IF РИНЦ-0,656).
12. **Кириенкова Е.В.**, Василенко М.А., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Скуратовская Д.А., Литвинова Л.С. Особенности постпрандиальной динамики гормонов

- гастродуоденальной зоны у больных метаболическим ожирением, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа и без него // **Сахарный диабет.** - 2015. – Т.4. – С. 22-27. (IF РИНЦ-1,698).
13. Skuratovskaia D.A., Vasilenko M.A., **Kirienkova E.V.**, Zatolokin P.A., Mironyuk N.I., Litvinova L.S. Pathogenetic significance of single nucleotide polymorphisms in the gastric inhibitory polypeptide receptor gene for the development of carbohydrate metabolism disorders in obesity // **Diabetes mellitus.** - 2016. – Т.19(6). – P. 457-463. (IF РИНЦ-1,698).
 14. Fattakhov N.S., Skuratovskaya D.A., Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Litvinova L.S., Zatolokin P.A., Mironyuk N.I. Association of glu298asp polymorphism of endothelial no synthase gene with metabolic syndrome development: a pilot study // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** – 2017. – С. 1-4.
 15. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Эффекты П-6 на показатели углеводного обмена у больных абдоминальным ожирением с различным состоянием углеводного обмена /// **Медицинская иммунология.** – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 153. (IF РИНЦ-0,706).
 16. Василенко (Вульф) М.А., Скуратовская Д.А., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П. А., Миронюк Н. И, Литвинова Л. С. Вклад активности генов адипокинов жировой ткани брыжейки в патогенез инсулинорезистентности у больных ожирением // **Физиология человека** – 2018. – № 4. – С. 1-8. (IF РИНЦ-0,795).
 17. Vasilenko M. A., **Kirienkova E. V.**, Skuratovskaia D. A., Zatolokina P. A., Mironyuk N. I., Litvinova L. S. Changes of Chemerin Production in Obese Patients with Different States of Carbohydrate Metabolism // **Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.** - 2018. -12 (1). - pp. 50-58. (IF РИНЦ-0,450).
 18. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., **Кириенкова Е.В.**, Миронюк Н.И., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Роль однонуклеотидных полиморфизмов гена GIPR в регуляции секреции гормонов и адипокинов при ожирении, осложнённом сахарным диабетом 2 типа // **Биомедицинская химия.** - 2018.- Т. 64. - № 2.- С. 208-216. Импакт-фактор РИНЦ-0,450
 19. Вульф М.А., **Кириенкова Е.В.**, Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении // **Биомедицинская химия.** - 2018. -Т. 64.- № 5. - С. 444-450. (IF РИНЦ-0,450).
 20. Skuratovskaia D., Vulf M., Komar A., **Kirienkova E.**, Litvinova L. Promising directions in atherosclerosis treatment based on epigenetic regulation using microRNAs and long noncoding RNAs // **Biomolecules.** - 2019.- Vol. 9 (6). - № 226.(IF-4,69).
 21. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Миронюк Н.И., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Роль полиморфизма Leu260Phe гена рецептора к инкретину GLP-1 в патогенезе сахарного диабета 2 типа при ожирении // **Сахарный диабет.** - 2019.- Т. 22.- № 3.- С. 217-224. (IF РИНЦ-1,698).
 22. Вульф М.А., Скуратовская Д. А., Соболева А.Р., Степанян С. А., **Кириенкова Е.В.**, Литвинова Л.С. Роль висфатина в патогенезе инсулинорезистентности // **Российский иммунологический журнал.**- 2019.- том 13 (22).- №4.-С. 1444-1446. (IF РИНЦ-0,656).

23. Затолокин П.А., Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Шуплецова В.В. Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений // Материалы докладов 4-ой украинской конференции. – Днепропетровск, 2010.
24. Литвинова Л.С., Анищенко Е.С., Гуцол А.А., Шуплецова В.В., **Кириенкова Е.В.**, Селедцова И.А. Оценка уровней сывороточных адипокинов у пациентов с метаболическим синдромом // Сборник трудов Первой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (СПб, 23-26 ноября 2010). – СПб.: Изд-во Политехн. Ун-та, 2010. – Т.3. – С.126-128.
25. Литвинова Л.С., Затолокин П.А., Позняк Е.В., Селедцова И.А., **Кириенкова Е.В.**, Селедцов В.И. Влияние лапароскопического гастрощунтирования на сывороточные уровни адипокинов, грелина и инсулина у больных метаболическим синдромом // Анналы хирургии. Приложение. Материалы VI Российского симпозиума. Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений. – 2011. – с. 39-40.
26. Затолокин П.А., Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Селедцов В.И., Аксенова Н.Н. Метаболический эффект операции гастрощунтирования // Анналы хирургии. Приложение. Материалы VI Российского симпозиума. Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений – 2011. – с. 27.
27. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Газатова Н.Д. Влияние хирургической коррекции метаболического синдрома на баланс про- и противовоспалительных медиаторов, вовлеченных в регуляцию процессов метаболизма жировой ткани // Клиническая хирургия. V-я Украинская конференция «Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений» – 2012. – №8. – С. 29.
28. Затолокин П.А., Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.** Оценка влияния лапароскопического гастрощунтирования на показатели качества жизни пациентов с метаболическим синдромом // Клиническая хирургия. V-я Украинская конференция «Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений» – 2012. – №8. – С.16-17.
29. Василенко М.А., **Кириенкова Е.В.**, Литвинова Л.С. Оценка уровней Th1/Th2 цитокинов у пациентов с метаболическим синдромом в отдаленный период после его коррекции // Сборник тезисов докладов XVIII-ой межгородской научной конференции молодых учёных «Актуальные проблемы патофизиологии 2013». – 2013. – С.16-17.
30. Василенко М.А., Фаттахов Н.С., Куликов Д.И., Мазунин И.О., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Тканеспецифическая экспрессия основных провоспалительных генов в формировании хронического воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме // IV Международная научная Интернет-конференция «Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии» - Казань. – 2013– Том 1.- С.52-57.
31. Василенко М.А., Куликов Д.И., **Кириенкова Е.В.**, Литвинова Л.С., Мазунин И.О. Разработка способа прогнозирования индивидуального риска развития метаболического синдрома // Трансляционная медицина. Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Приложение № 1. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения» – Санкт Петербург. – 2014.- С. 29.

32. Литвинова Л.С., **Кириенкова Е.В.**, Василенко М.А. Разработка способа прогнозирования развития метаболического ожирения после приема нейролептиков // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход к психическим расстройствам и их лечению: миф или реальность?» - Санкт-Петербург. – 2014. - С. 60-61
33. Фаттахов Н.С., Василенко М.А., Куликов Д.И., Подунов А.Ю., Лаунерт Р.Д., Кучинская Н.Ю., Мурзаканова Д.А., Кириенкова Е.В., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Исследование ассоциации полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы с риском развития метаболического синдрома // Сборник тезисов X научной конференции «Генетика человека и патология: проблемы эволюционной медицины» – Томск. – 2014. - С. 311-314
34. Фаттахов Н.С., Василенко М.А., Куликов Д.И., Скуратовская Д.А., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Исследование роли полиморфизма C774T гена эндотелиальной синтазы оксида азота в реализации эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме // Тезисы научно-практической конференции «Площадка открытых коммуникаций OpenBio» - Новосибирск. – 2014. - С. 311
35. Скуратовская Д.А., Фаттахов Н.С., Василенко М.А., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора к глюкозависимому инсулилотропному полипептиду с риском развития сахарного диабета 2 типа при абдоминальном ожирении // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Инновации в современном мире». – Москва, 2015. – С. 63-66.
36. Василенко М.А., **Кириенкова Е.В.**, Фаттахов Н.С., Скуратовская Д.А., Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Роль экспрессии генов адипонектина и провоспалительных цитокинов в жировой ткани у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология. Спец выпуск, посвященный XV Всероссийскому научному форуму с международным участием им. Академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» - Санкт-Петербург. - 2015. - Т.17. – С. 195-196.
37. Fattakhov N.S., Vasilenko M.A., Kulikov D.I., Skuratovskaia D.A., **Kirienkova E.V.**, Zatolokin P.A., Litvinova L.S. The association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and endothelial dysfunction markers in Russian patients with metabolic syndrome //The 11th annual conference of the Metabolomics Society (San-Francisco/Burlingame, June 29-July 02 2015). - San-Francisco/Burlingame. – 2015.- P.67. - Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11306-015-0778-7>
38. Василенко М.А., **Кириенкова Е.В.**, Скуратовская Д.А., Фаттахов Н.С., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Оценка плазменного уровня химерина и экспрессии его гена (RARRES2) в жировой ткани у больных ожирением с СД 2 типа и без него // Материалы IV Международной научно-практической телеконференции «Advances in Science and Technology» Actualscience – Пермь. – 2016.- Т.1, №3 – С. 15-16.
39. Skuratovskaya D., **Kirienkova E.**, Vasilenko M., Fattakhov N., Aksenova N., Mironyuk N., Zatolokin P., Litvinova L. Assessment the dynamics of carbohydrate metabolism parameters and hormones of the pancreas in patients with morbid obesity and type 2 diabetes after restrictive and gastric bypass procedures // Сборник трудов по

- материалам Московского международного Бариатрического Конгресса (Moscow international bariatric congress).- Москва, 2016.- P. 37.
40. Vasilenko M., **Kirienkova E.**, Skuratovskaya D., Fattakhov N., Aksenova N., Mironyuk N., Zatolokin P., Litvinova L. Evaluation of the influence of gastric bypass on the expression of proinflammatory cytokine genes in adipose tissue in morbid obesity correction // Сборник трудов по материалам Московского международного Бариатрического Конгресса (Moscow international bariatric congress).- Москва, 2016. - С. 54
 41. Миронюк Н.И., Затолокин П.А., Азаренков О.П., Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Василенко М.А. Влияние хирургического лечения ожирения на достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа // Сборник трудов по материалам Московского международного Бариатрического Конгресса (Moscow international bariatric congress). –Москва, 2016 - С. 26-27.
 42. Фаттахов Н.С., Скуратовская Д.А., Василенко М.А., Куликов Д.И., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Исследование содержания в сыворотке маркеров эндотелиальной дисфункции у больных метаболическим синдромом с разной степенью ожирения // Сборник трудов по материалам всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии». Трансляционная медицина (Санкт-Петербург, 2016). - Санкт-Петербург. – 2016. – С. 53.
 43. Vasilenko M.A., **Kirienkova E.V.**, Skuratovskaia D.A., Zatolokin P.A., Litvinova L.S. Evaluation of serpin 12, lep gene expression in omental adipose tissue in patients with abdominal obesity // The first international scientific congress of young scientists of europe and asia Proceedings of the I International Scientific Forum of Young Scientists "East-West" (Austria-Russia-Kazakhstan). – Москва. – 2017. - С. 35-37.
 44. Василенко М.А., Скуратовская Д.А., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Исследование продукции адипонектина, адипсина и химерина в подкожной жировой ткани у больных морбидным ожирением // Материалы XI Международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире».- Москва. – 2017. – С.15-17.
 45. Вульф М.А., **Кириенкова Е.В.**, Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении // Материалы конференции Достижения современной эндокринологии и диабетологии «Семь мостов Кенигсберга». – Москва. – 2018.- С. 73-74.
 46. Скуратовская Д.А., **Кириенкова Е.В.**, Вульф М.А., Миронюк Н.И., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Роль рецепторов к инкретинам в патогенезе инсулинорезистентности при ожирении // Материалы конференции Достижения современной эндокринологии и диабетологии «Семь мостов Кенигсберга». - Москва, 2018.- С. 69-70.
 47. Вульф М.А. Скуратовская Д.А., **Кириенкова Е.В.**, Затолокин П.А. Исследование продукции химерина и TNF- α у больных ожирением с различным состоянием углеводного обмена // Материалы XXIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием Актуальные проблемы биомедицины 2018.- Санкт-Петербург, 2018.- С. 60-62.
 48. Gazatova N.D., **Kirienkova E. V.**, Vulf (Vasilenko) M. A, Skuratovskaia D. A., Zatolokina P. A., Litvinova L. S. The role of specific-tissue adipokine production and inflammatory molecules in the development of insulin resistance in obesity //3rd

- International Conference and Expo on Obesity and Diet Management and Global Summit on Occupation Health and Safety.- Amsterdam, 2018.- P. 43.
49. Vulf (Vasilenko) M. A., Skuratovskaia D. A., **Kirienkova E. V.**, Zatulokin P. A., Gazatova N.D., Litvinova L. S. Study of association of rs6923761 polymorphism in glp1r gene with insulin and c-peptide level in patients with type 2 diabetes // 3rd International Conference and Expo on Obesity and Diet Management and Global Summit on Occupation Health and Safety.- Amsterdam, 2018.- P. 44.
50. Litvinova L., Skuratovskaia D., Komar A., Vulf M., **Kirienkova E.**, Zatulokin P. Visfatin/NAMPT expression in adipose tissue of obese patients with and without type 2 diabetes // Book of 8th International Conference on «Human genetics and genetic diseases» and 13th International Conference on «Genomic & Pharmacogenomics».- Madrid.-p. 8 – 9.
51. Vulf M., **Kirienkova E.**, Skuratovskaia D., Komar A., Zatulokin P., Volkova L., Levada E., Litvinova L. Tissue-specific expression of heat shock proteins in patients with obesity// Book of 8th International Conference on «Human genetics and genetic diseases» and 13th International Conference on «Genomic & Pharmacogenomics».- Madrid.- p. 15.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БР – брыжейки тонкой кишки	ПЖТ – подкожная жировая ткань
БС – большой сальник	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВЖТ – висцеральная жировая ткань	РНК – рибонуклеиновая кислота
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
ЖК – жирные кислоты	СРБ – С-реактивный белок
ЖТ – жировая ткань	УО – углеводный обмен
ИМТ – индекс массы тела	ADIPOQ – ген, кодирующий адипонектин
ИР – инсулинрезистентность	CFD – комплемент фактор D, ген
кДНК – копия	кодирующий адипсин
дезоксирибонуклеиновая кислота	IL-6 - интерлейкин 6
ЛО – липидный обмен	LEP- ген, кодирующий лептин
МО – морбидное ожирение	TNFa – фактор некроза опухолей а
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота	

Кириенкова Елена Витальевна

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

14.03.03 - патологическая физиология

Подписано в печать _____
формат 60X90 1/16. Усл. печ. листов 0,65. Тираж 100 экз. Заказ №
Отпечатано полиграфическим отделом
Издательства Балтийского федерального университета им. И. Канта
236041, г. Калининград, ул. А. Невского 14