

На правах рукописи

Аксенова Наталия Николаевна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В
РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ**

14.03.10– клиническая лабораторная диагностика

Автореферат диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Калининград – 2014

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Литвинова Лариса Сергеевна

Официальные оппоненты:

Варюшина Елена Анатольевна

доктор биологических наук, ФГУП "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов" ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии

Ефименко Анастасия Юрьевна

доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины Государственного учебно-научного учреждения Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «9» октября 2014 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 при ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.54; <http://www.arcerm.spb.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Максим Валерьевич Санников

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожирение - частый спутник метаболического синдрома. Наблюдаемый практически во всех странах мира рост числа лиц с превышением веса, причем с явной тенденцией к омоложению, и несомненная связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа), а также повышением смертности и уменьшения продолжительности жизни, обуславливают интерес к этой проблеме [Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2002]. Жировая ткань (ЖТ) является активным эндокринным и паракринным органом, секретируя биологически активные вещества – адипокины [Куликов Д.И. и соавт., 2013; Holvoet P., 2004; Hotamisligil G.S., 2006; Mathieu P. et al., 2006; Gherman C.D., Mironiuc A.I., 2012; Hirabara S.M. et al., 2012; Mathis D., 2013]. Особое значение имеет системное влияние адипокинов на внутренние органы - мозг, печень, мышцы, сердце, β -клетки поджелудочной железы, при ожирении приводящее к развитию СД 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклерозу и др. Относительно недавно жировая ткань признана источником провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6 и др.), которые наряду с адипокинами, способствуют развитию ИР, прогрессированию ожирения, и, наконец к воспалению жировой ткани (ВЖТ) [Шварц В. Я., 2009; Куликов Д.И. и соавт., 2013; Ouchi N. et al., 2011; Hirabara S.M. et al., 2012], выраженность которого строго коррелирует со степенью ожирения [Шварц В. Я., 2009; Holvoet P., 2004; Hotamisligil G.S., 2006; Hirabara S.M. et al., 2012]. Активация провоспалительных механизмов характерна и для тех нарушений, которые являются вторичными по отношению к ожирению - ИР и атеросклероз [Тронько Н. Д. и соавт., 2012; Hirabara S.M. et al., 2012; Mathis D., 2013]. Становится очевидным, что при ожирении (учитывая его системный характер), значимость жировой ткани в регуляции иммунных процессов может многократно возрасти.

Доказана способность жировой ткани формировать иммунологический фон, благоприятный для развития атерогенных, гемостатических и иммунных реакций [Тронько Н. Д. и соавт., 2012; Hirabara S.M. et al., 2012; Mathis D., 2013].

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение клеточных и гуморальных механизмов формирования осложнений (атеросклероз, ИР, артериальная гипертензия, хроническое воспаление и др.), опосредованных ожирением, ключевые моменты, определяющие первоочередность возникновения и взаимосвязь между этими патологическими процессами до конца не выяснены. Главная проблема заключается в том, что не всегда экспериментально полученные данные, выполненные на животных, подтверждаются в клинических исследованиях.

Основным методом лечения ожирения и СД 2 типа является терапевтическая коррекция [Дедов И.И., 2013], однако все более широкое распространение получают хирургические (бариатрические) методы лечения, представляющие собой уникальную клиническую модель. Оперативное лечение МС ориентировано на восстановление чувствительности тканей к инсулину и снижение избыточного веса, что неизбежно приведет к разрыву порочного круга развития заболевания. У больных, после хирургического лечения снижается ИМТ, однако восстановление чувствительности к инсулину предшествует существенному изменению массы жировой ткани [Mingrone G. et al., 2012], что свидетельствует о влиянии гастро-дуоденальной зоны на секрецию инсулина и адекватный ответ инсулинчувствительных тканей.

Учитывая рост количества больных МС во всех странах, остро стоит вопрос выбора вида коррекционных технологий, в связи с чем, важно оценивать эффективность и риск каждого из них.

Принимая во внимание недостаточный опыт применения бариатрических операций в России, появилась необходимость проведения комплексного исследования, направленного на определение вклада жировой ткани в патогенез метаболического синдрома.

Цель исследования: оценить роль медиаторов жировой ткани – адипокинов и провоспалительных цитокинов в развитии биохимических и иммунопатологических процессов, приводящих к развитию инсулинорезистентности и ее осложнений (сахарный диабет 2 типа), ожирения с выяснением возможностей реверсии этих процессов посредством коррекционных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Дать комплексную оценку метаболических нарушений у лиц с метаболическим синдромом до и после разных коррекционных мероприятий (терапевтическое лечение, хирургическая коррекция);

2. Оценить содержание провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) в сыворотке крови у больных метаболическим синдромом до и после разных коррекционных мероприятий (терапевтическое лечение, хирургическое лечение);

3. Оценить уровни адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора плазминогена, резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и инкретинов – глюкозозависимого инсулиноτρόпного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида – 1 (GLP-1) в плазме крови у больных метаболическим синдромом до и после разных коррекционных мероприятий (терапевтическое лечение, хирургическое лечение);

4. Установить общие закономерности и особенности влияния разных методов коррекции морбидного ожирения на биохимические и иммунологические параметры, ассоциированные с развитием компонентов метаболического синдрома: ожирения, инсулинорезистентности и хронического воспаления.

Научная новизна. Получены новые данные, демонстрирующие прямую зависимость между повышением продукции адипокинов - лептина, PAI-1, оказывающих системное воздействие на организм, и увеличением массы жировой ткани. Впервые представлены данные об отсутствии значимых изменений плазменного содержания адипокинов: висфатина и резистина в зависимости от ИМТ в терапевтической и хирургической группах по сравнению с исходными данными (до лечения), что подтверждает ауто- и паракринное регуляторное влияние этих адипокинов на метаболизм в пределах жировой ткани, путем изменения ее чувствительности к инсулину.

Приведены новые данные, указывающие, что увеличение концентрации адипсина в плазме крови на начальных стадиях ожирения компенсирует нарушения липидного обмена и свидетельствует об ауто- и паракринной регуляции активности адипоцитов. Впервые показано, что повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) и С-реактивного белка, пропорциональное увеличению ИМТ, а также наличие линейных связей, отражающих прямое и опосредованное влияние адипокинов на продукцию провоспалительных медиаторов, констатируют формирование субклинического хронического воспаления у больных МС. Приоритетными являются данные об отсутствии различий в постпрандиальной секреции инкретинов и глюкагона у пациентов до и после коррекционных мероприятий. Наличие сильных корреляционных зависимостей между их содержанием и уровнями ключевых гомеостатических медиаторов жировой ткани, связанных с формированием ИР, свидетельствует о важной роли инкретинов в патогенезе МС. Впервые обосновано, что критическое повышение плазменных уровней лептина и

снижение концентрации грелина у больных МС свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения. Впервые показано, что нормальный уровень инсулина и С-пептида у больных МС после ГШ свидетельствуют о том, что кроме общепризнанного адипокинового влияния на чувствительность к инсулину и его продукцию, существуют другие механизмы, связанные с секреторной активностью двенадцатиперстной кишки (ДПК). Доказано, что использованный комплекс современных биохимических, иммунологических и молекулярно-биологических методов клинической лабораторной диагностики позволяет провести сравнительную оценку влияния разных коррекционных мероприятий на течение метаболического синдрома.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Определен вклад жировой ткани в формирование метаболического синдрома. Продемонстрирована четкая зависимость продукции адипокинов (лептин, PAI-1, адипсин) и провоспалительных молекул (СРБ, IL-6 и TNF α) от массы жировой ткани, что определяет выраженность хронического субклинического воспаления и риск развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с МС. Показано, что основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм реализуются в пределах жировой ткани, путем изменения ее чувствительность к инсулину. Важная роль инкретинов в патогенезе МС подтверждена наличием взаимосвязей между их концентрацией и уровнем ключевых медиаторов (резистин, лептин, грелин, висфатин). Результаты проведенного исследования позволяют осуществлять поиск новых патогенетических подходов к диагностике, терапии и мониторингу лечения при МС.

Практическая значимость работы обусловлена получением данных о том, что в долгосрочной перспективе хирургическое лечение МС обладает более выраженным благоприятным влиянием на метаболические и иммунологические характеристики больного в сравнении с консервативным лечением этого заболевания. Автором сформулированы практические рекомендации по результатам проведенного исследования.

Методология и методы исследования. Согласно поставленным задачам, выбраны высокоинформативные методы исследования, которые выполнялись на базе современной научно-исследовательской лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта. В качестве материала исследования использовали периферическую венозную кровь. Основные методы исследования: комплексное исследование биохимических показателей (оценка углеводного, белкового, пигментного и жирового обменов, определение сывороточных уровней активности печеночных ферментов) (методы биохимического анализа); Оценка концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (IL-6, TNF α) (иммуоферментный анализ); определение содержания адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретинов – GIP и GLP-1 в плазме крови (проточная флуориметрия); статистический анализ результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Зависимость продукции адипокинов (лептин, PAI-1, адипсин), грелина и провоспалительных молекул (СРБ, TNF- α) от массы жировой ткани, определяет интенсивность хронического субклинического воспаления у пациентов с метаболическим синдромом, независимо от способа коррекционных мероприятий.

2. Основные механизмы ауто- и паракринной регуляторной активности адипокинов - адипонектина, висфатина и резистина осуществляются в пределах жировой ткани, за счет изменения чувствительности адипоцитов к инсулину.

3. Хирургический метод лечения замедляет прогрессирование метаболического синдрома и приводит к нормализации углеводного обмена. Комплекс современных методов клинической лабораторной диагностики позволяет провести сравнительную оценку влияния разных коррекционных мероприятий на течение метаболического синдрома.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинико-экспериментального материала, использованием современных методов (проточная цитометрия, иммуноферментный и биохимический анализы) и методических подходов, высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на VI Российском симпозиуме «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» (Калининград, 2011); Первой международной конференции «Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий» (Томск, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диabetологии и гематологии» (Санкт-Петербург, 2012); V-ой Украинской конференции "Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений" (Судак, Украина, 2012); VI-ой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). (Москва, 2013).

В работе приводятся результаты научно-исследовательских работ «Исследование иммунопатологических процессов, приводящих к циррозу печени» (ГК №П709 от 12.08.09г); «Исследование иммунопатологических реакций при метаболическом синдроме» (ГК №П329 от 07 мая 2010г); Изучение изменчивости митохондриальных ДНК адипоцитов при метаболическом синдроме (Соглашение № 14.А18.21.1518 от 20.09.2012 г); «Исследование молекулярных и клеточных механизмов формирования хронического воспаления при метаболических нарушениях» (Соглашение № 14.А18.21.0206 от 23 июля 2012 г.); «Поиск и определение прогностической значимости молекулярных и клеточных маркеров при социально-значимых заболеваниях» (Соглашение № 14.А18.21.0174 от 20 июля 2012 г), выполненных в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах фундаментальной медицины медицинского института БФУ им. И. Канта и молекулярной физиологии и биофизики химико-биологического института БФУ им. И. Канта и практической работе ЛПУ ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» и Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии г. Калининграда.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна и планировании исследования. Результаты получены, проанализированы и обобщены в выводах и положениях автором лично.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях и 6 статей и тезисов в материалах конференций и симпозиумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка

использованной литературы. Работа иллюстрирована 1 рисунком и 12 таблицами. Библиографический указатель включает 264 источника (55 - отечественных и 209 - иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 117 человек (58 мужчин и 59 женщины в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст – 41 ± 9 лет).

В обследование было включено 75 пациентов с метаболическим синдромом, среди них 34 (45%) мужчины и 41 (55%) женщина. Группу контроля составили 25 практически здоровых человека, не имеющих признаков МС (таблица 1). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Таблица 1. Общая характеристика групп исследования

Признак	Группа контроля без МС (n=25)	Группа сравнения с предожирением без МС (n=17)	Больные МС (n=75)
Возраст, лет	43,90±9,23	44,1±9,0	47,62±8,91
Женский пол, n (%)	13 (52%)	8 (48%)	41 (45%)
Мужской пол, n (%)	12 (48 %)	9 (52%)	34 (55%)

Диагноз МС устанавливали после детального клиничко-инструментального обследования в условиях специализированного стационара на основании критериев, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (1999) и NCEP-АТР-III (2002) в рамках Национальной образовательной программы по холестерину (США). При этом проводили антропометрические методы исследования: определяли рост, вес, объём талии и бёдер, индекс массы тела (ИМТ). Избытком массы тела считали показатели ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирением – ИМТ свыше 30 кг/м^2 . При андроидном типе ожирения (характерном для МС) соотношение ОТ/ОБ у мужчин было больше 1,0, у женщин - больше 0,8.

Верификация диагноза и набор пациентов в группы исследования осуществлялся врачами: канд.мед.наук, эндокринологом Н.И. Миронюк и зав. отделением реконструктивной и пластической хирургии, канд. мед. наук, Затолокиным П.А. на базе областной клинической больницы г. Калининграда (главный врач - заслуженный врач РФ, Поляков К.И.).

Все лабораторные исследования проводились в лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ им. И.Канта (зав. лабораторией – д-р мед. наук, Л.С. Литвинова).

У всех пациентов, вошедших в исследование, ожирение имело алиментарно-конституциональный характер с абдоминальным типом локализации, гипертрофическим по морфологии. Данные анамнеза показали наличие сахарного диабета (СД)2 типа и нарушение толерантности к глюкозе у 57% пациентов (n=43), артериальной гипертензии - у 74,46% пациентов (n=56), ишемической болезни сердца (ИБС) - у 10 % пациентов (n=8). Индекс массы тела (ИМТ) на момент включения в обследование составил, в среднем, $45,67 \pm 9,87 \text{ кг/м}^2$. ИМТ по половому признаку не

имел достоверных различий и составлял у женщин $45,89 \pm 6,21$ кг/м², у мужчин - $45,13 \pm 7,5$ кг/м².

В зависимости от вида проведенного лечения, больные были распределены на две группы.

Пациенты первой группы (n=31, 15 женщин и 16 мужчин, средний возраст составил $46,82 \pm 8,5$ лет), были подвергнуты ГШ. У больных этой группы наличие сахарного диабета (СД) 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 52% (n=16), артериальной гипертензии - у 58 % пациентов (n=18), ишемической болезни сердца (ИБС) - у 10% (n=3) пациентов (таблица 2).

Вторая группа (n=44, из них 26 женщин и 18 мужчин, средний возраст $48,06 \pm 9,2$ лет), получала консервативное лечение морбидного ожирения (изменение образа жизни: диета (ограничение потребления пищи с высоким содержанием жиров и углеводов), физические нагрузки; прием метформина в дозе от 500 до 1500 мг в сутки и эксенатида (инкретин) в дозе 5 мкг 2 раза в день) в течение 18 месяцев. На момент обследования, учитывая хроническое течение заболевания (МС), больные терапевтической группы продолжали лечение. У терапевтической группы до начала лечения наличие СД2 типа и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 59% (n=26), артериальной гипертензии - у 86 % пациентов (n=38), ишемической болезни сердца (ИБС) - у 11% (n=5) пациентов (таблица 2).

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании в зависимости от коррекционных мероприятий МО

Признак	Больные МС n=75	Больные МС, направленные на терапевтическую коррекцию n=44	Больные МС, направленные на ГШ n=31
Возраст, лет	$47,62 \pm 8,91$	$48,06 \pm 9,2$	$46,82 \pm 8,5$
Муж/Жен, n (%)	41 (55%)/34(45%)	18 (41%)/26(59%)	16(52%)/15(48%)
Ожирение, n (%)	75 (100%)	44 (100%)	31 (100%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	43 (57 %)	26 (59%)	16 (52%)
Артериальная гипертензия, n (%)	56 (74,46 %)	38 (86%)	18 (58%)
ИБС, n (%)	8 (10,7 %)	3 (10%)	5 (11%)

Все включенные в исследование пациенты были комплексно обследованы с помощью стандартизованных методов. На каждого больного заполняли индивидуальную карту, в которой регистрировали анамнестические и клинические данные, результаты физикального обследования и лабораторные показатели. Все больные МС были обследованы до и после коррекционных мероприятий, направленных на борьбу с МО (в среднем, через 18 мес). Пациенты первой и второй групп были разделены, согласно их ИМТ, на подгруппы: ИМТ 26 – 30 кг/м²; ИМТ 31 – 35 кг/м²; ИМТ 36 – 40 кг/м²; и ИМТ > 40 кг/м². В группе пациентов после проведенного ГШ (через 18 мес) распределение по подгруппам осуществилось следующим образом:

– ИМТ 26-30 кг/м², 12 человек (из них 6 женщин и 6 мужчин). Из них: 3 человека с установленным диагнозом предожирения, у троих пациентов в анамнезе инфаркт миокарда неизвестной давности, у одного человека - гипертоническая болезнь

I степени, риск 3, у 1 пациента диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). Средний возраст в подгруппе 44±9 лет;

– ИМТ 31-35 кг/м². В данную подгруппу было включено 11 человек (из них 5 женщин и 6 мужчин). У 10 пациентов установлен диагноз ожирение I степени. 8 человек имели сопутствующую патологию: сахарный диабет 2-го типа – 1 пациент, гипертоническая болезнь II степени, риск 3 – 6 человек, НТГ - 1 человек. Средний возраст в подгруппе 42±7 лет.

– ИМТ 36 – 40 кг/м². В подгруппу включено 8 человек (из них: 4 женщины и 4 мужчин). Диагноз ожирения II ст. установлен у всех обследованных лиц. 8 человек имели сопутствующую патологию: из них 6 пациентов с гипертонической болезнью II ст., риск 4; НТГ диагностирована у 2-х пациентов. Средний возраст 45±12 лет.

В группе пациентов после терапевтической коррекции МО (через 18 мес) распределение по подгруппам осуществилось следующим образом:

– ИМТ 31 – 35 кг/м². В подгруппу включено 13 человек (из них 5 женщин и 8 мужчин). 12 пациентов страдали ожирением I степени, у 9 человек протекала гипертоническая болезнь II степени, риск 4; у 5 – сахарный диабет 2-го типа, у 2-х – НТГ. Средний возраст 39±13 лет.

– ИМТ 36 – 40 кг/м². В подгруппу было включено 14 человек (из них 9 женщин и 5 мужчин). У 8 пациентов имела место сочетанная патология: гипертоническая болезнь II ст., риск 4 и сахарный диабет 2-го типа – 8; гипертоническая болезнь II ст., риск 4 с НТГ – 4 человек; и у 4-х – метаболический синдром протекал в сочетании с гипертонической болезнью II ст., риск 4. Средний возраст 41±10 лет.

– ИМТ > 40 кг/м². В подгруппу было включено 17 человек (из них 12 – женщин и 5 мужчин). 8 пациентов данной подгруппы имели сочетанную сопутствующую патологию: у 5-х – гипертоническая болезнь II ст., риск 4 и сахарный диабет 2-го типа, у 3 человек гипертоническая болезнь II ст., риск 4 с НТГ. Средний возраст 45±12 лет.

Критерии включения. Методом рандомизации в исследование включались больные в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом ожирение и МС, с давностью заболевания не более 10 лет, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения: возраст до 18 лет и после 66 лет; острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих шести месяцев; заболевания щитовидной железы, системные заболевания (аутоиммунная патология), нарушения функций печени, инфекционные заболевания, воспалительные очаги любой локализации, онкологические заболевания; длительный прием гиполипидемических препаратов, и больные, которые в ходе исследования отказывались от врачебного и лабораторного контроля.

В контрольную группу были включены 25 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту (12 мужчин и 13 женщин, средний возраст – 43,90±9,23лет), не предъявлявшие на момент обследования жалоб соматического профиля. ИМТ был равным 18,9-24,9 кг/м². На момент взятия крови все доноры были здоровы, от момента последнего эпизода ОРВИ прошло более трех месяцев.

С отсутствием группы с предожирением (ИМТ от 26 до 30 кг/м²) после терапевтической коррекции (с ИМТ 26 – 30 кг/м²), была создана группа сравнения с предожирением. В подгруппу включено 17 человек (из них: 8 женщин и 9 мужчин). Из них: 9 человек с установленным диагнозом предожирения. Средний возраст в подгруппе составил 44,1±9,0 лет.

В анамнезе группы контроля с нормальным ИМТ и лиц, вошедших в группу сравнения с предожирением, отсутствовали аллергические заболевания, обострения хронических воспалительных процессов, инфекционных заболеваний, наследственные

и психические болезни, а также злоупотребление курением, алкоголем, наркотическая зависимость. Все обследованные лица этой группы не имели сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного, белкового и липидного обменов.

Материалом для биохимических исследований являлась кровь, полученная путем пункции локтевой вены, взятая утром до приема пищи. Кровь отбирали в вакуумные пробирки Vacuette с активатором образования сгустка для получения сыворотки или ЭДТА, для получения плазмы крови.

Определение биохимических показателей (оценка углеводного, белкового, пигментного и жирового обменов, определение сывороточных уровней активности печеночных ферментов) в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония).

Концентрацию цитокинов (IL-6, TNF- α) измеряли в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного «сэндвич» метода (ELISA) (наборы «Вектор Бест» Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lasurit (Dynex Technologies, США).

Количественное определение С-пептида, инсулина, грелина, GIP, GLP-1, глюкагона, лептина, ингибитора активатора пламиногена-1, резистина, висфатина, адипонектина и адипсина в плазме оценивали методом проточной флюориметрии с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexPro Human Diabetes 10-Plex Assay и Bio-PlexPro Human Diabetes Adipsin and Adiponectin Assays, Bio-Rad, США) на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США) и программы Bio-PlexManager (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Все количественные признаки в группах сравнения не имели нормального распределения (согласно использованному критерию Колмогорова-Смирнова). В связи с этим, для сравнения зависимых выборок использовали непараметрический критерий – Вилкоксона, для независимых - Манна-Уитни,. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах вычисляли медиану, 25%-й и 75%-й квартили. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп рассчитывали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов, получавших терапевтическое лечение МО (n=44) через 18 мес было зарегистрировано незначительное снижение ИМТ (с $45,67 \pm 9,87$ до $38,92 \pm 6,83$ кг/м²). Распределение пациентов в группы по ст. ожирения позволило констатировать отсутствие лиц с предожирением (ИМТ от 26 до 30 кг/м²), и напротив, число больных, имеющих III ст. ожирения (ИМТ >40 кг/м²) составило 39% (17 человек).

Результаты проведенного исследования углеводного обмена демонстрируют достоверное снижение (по сравнению со значениями до коррекции МО), сывороточного содержания глюкозы (p=0,001) и гликированного гемоглобина (p<0,05) до нормальных значений только у 29% пациентов (n=13 из 44 человек), достигших I ст. ожирения (до 35 кг/м²). У этих пациентов также было выявлено значительное снижение концентрации С-пептида и инсулина (более, чем в 4 раза) в плазме крови по сравнению с исходными данными (до лечения) (p<0,05 в обоих случаях) (таблица 3). В группе терапевтических пациентов, через 18 мес, число больных МС, имеющих II ст. составило 32% (n=14), а III ст. ожирения - 39% (n=17) от их общего числа (n=44). У обеих групп сывороточные уровни глюкозы, гликированного гемоглобина и плазменное содержание инсулина и С-пептида достоверно превышали контрольные

цифры и значения пациентов с меньшим ИМТ ($p=0,001$ во всех случаях). У больных с III ст. ожирения показатели углеводного обмена, а также значения инсулина и С-пептида не отличались от исходных данных (до лечения) (таблица 3). Индекс НОМА-IR у пациентов со II и III ст. ожирения достоверно превышал контрольный уровень и значения предыдущей группы, что свидетельствует о развитии у этих больных МС инсулинорезистентности (таблица 3).

Полученные нами результаты не противоречат литературным источникам. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что первое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля на этом этапе не проявляет себя клинически. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы, наступает декомпенсация углеводного обмена: первоначально - в виде гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), далее - в развитии СД2 типа [Балаболкин М.И., 2000; Дедов И.И., 2013; Колуэлл Дж., 2007]. Таким образом, несмотря на проведенное терапевтическое лечение МО, у больных, достигших II и III ст. ожирения, учитывая компенсаторное повышение продукции инсулина, развивается ИР.

Как уже упоминалось ранее, широкое распространение в лечении морбидного ожирения приобретают методы хирургической коррекции. В соответствии общепринятым в настоящее время рекомендациям (JFSO, Европейским междисциплинарным рекомендациям и Национальным клиническим рекомендациям по лечению МО, стандартам американской диабетической ассоциации по лечению СД2), показаниями к проведению бариатрических операций являются ожирение с ИМТ >40 либо >35 кг/м² с заболеваниями, связанными с избыточным весом, которые по предварительным данным, могут быть излечены после операции (СД2 типа, ГБ, обструктивное апноэ сна, гиперлипидемия). Одним из таких методов является гастрешунтирование (ГШ, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)), сочетающее рестриктивный компонент, то есть уменьшение объема желудка и шунтирующий, направленный на ограничение всасывания компонентов пищи. Хирургическое лечение больных МС с ожирением приводило к существенному снижению индекса массы тела (ИМТ) (с $45,67 \pm 9,87$ до $32,45 \pm 5,35$ кг/м², $p < 0,05$), что позволило сформировать 3 группы, ранжированных по ИМТ. При этом число пациентов, имеющих ИМТ 26-30 кг/м², составило 39% (12 человек) и отсутствовали лица с ИМТ >40 кг/м², что уже свидетельствует об эффективности данного метода коррекции ожирения.

Показатели углеводного обмена - сывороточные уровни глюкозы и гликированного гемоглобина, также как и количество инсулина и его устойчивого фрагмента - С-пептида в плазме крови, у прооперированных больных независимо от ст. ожирения, значительно снижались по сравнению с исходными данными (до лечения) и были сопоставимы с контрольными цифрами. Представляет интерес тот факт, что у пациентов через 18 мес после ГШ с ИМТ от 36 до 40 кг/м² (II ст. ожирения), уровень глюкозы оставался нормальным, в отличие от неоперированных больных с аналогичным ИМТ ($p < 0,05$) (таблица 3). По-видимому, оперативное лечение способно разорвать «порочный круг» дальнейшего прогрессирования МС, и как следствие, повлиять на качество жизни пациентов [Лаврик А.С., 2008; Неймарк А.Е., 2008; Mingrone G., et al., 2012]. Можно высказать предположение, что между чувствительностью к инсулину и массой жировой ткани нет абсолютной зависимости, тогда как обнаружена взаимосвязь между «хирургической реконструкцией ЖКТ» и нормализацией углеводного обмена.

Дислипидемия (ДЛП) сопутствует ИР в 88% случаев при МС [Рязанов А.С. и соавт., 2003; Dodson P. M., 1991]. Полученные нами данные демонстрируют достоверное

снижение показателей, характеризующих липидный обмен (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и КА) у пациентов после терапии МО, достигших I и II ст. ожирения, относительно исходных данных (до лечения). При этом у 30 % больных МС с I ст. ожирения (n=13) эти показатели были сопоставимы с контрольными, а у пациентов со II ст. ожирения не выходили за пределы референсного коридора. И только у 39% больных (n=17 из 44 человек), имеющих III ст. ожирения, показатели жирового обмена не отличались от исходных данных (до лечения), достоверно превышая контроль и референсные цифры. Следует сделать акцент, что увеличение уровней ОХ, ТГ и ЛПНП выше референтных значений в группе пациентов до коррекции, в целом и пациентов после коррекции с III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м²), было незначительным и несоизмеримым в сравнении с больными другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением липидного профиля, не ассоциированными с изменением веса - заболеваниями печени, наследственные гиперхолестеринемии, эндокринопатиями и т.д. [Новицкий В.В. и соавт., 2009]. Вероятно, что при ожирении увеличение продукции ОХ, ЛПНП и ТГ нивелируется повышенным липогенезом в жировой ткани. В противном случае, уровни показателей липидного спектра многократно бы повышались на фоне нормальной или незначительно повышенной массы тела. Анализ динамики липидного спектра у прооперированных пациентов также позволил констатировать отсутствие серьезных отклонений от контрольных и референтных величин во всех исследуемых группах. В целом, можно сделать заключение, что масса жировой ткани не оказывает существенного влияния на изменение атерогенных фракций - ЛПНП, ТГ и ОХ.

ИР является основным звеном патогенеза МС и СД2 типа, механизм развития которой на сегодняшний день до конца не изучен. Одна из гипотез связана с воспалением жировой ткани (ВЖТ). Увеличение продукции медиаторов воспаления во многих тканях, включая ЖТ, печень, поджелудочную железу, скелетные мышцы и гипоталамус, регистрируются у тучных людей [Aderem A., Ulevitch R.J., 2000; Dasu M.R., et al, 2010; Sun K., et al., 2011].

В клинической практике особое значение придают С-реактивному белку (СРБ). Данные современной литературы позволяют оценивать СРБ как один из важных факторов развития и прогрессирования ИБС и атеросклероза у лиц с сердечно-сосудистой патологией, СД 2 типа, МС и др. и связанных с ним осложнений [Сеидова Г.Б., 2006; Gabay C., Kushner I., 1999; Vinagre I., et al., 2014]. Снижение сывороточных уровней СРБ в группе терапевтической коррекции МО, регистрировалось у 61% пациентов (n=27 из 44 человек), достигших I и II ст. ожирения. У больных МС с III ст. ожирения после коррекции МО, содержание СРБ было соизмеримо с исходными показателями (до лечения) (таблица 5). Динамика изменения сывороточного содержания С-реактивного белка у прооперированных больных через 18 мес оказалась аналогична таковой у пациентов после терапии МО, однако имела меньшую степень выраженности (таблица 5). Сывороточная концентрация СРБ возрастала пропорционально увеличению массы тела, что подтверждалось прямой зависимостью между содержанием СРБ и ИМТ у терапевтических (r=0,980, p=0,001) и хирургических пациентов (r=0,90, p=0,001).

Повышенные концентрации СРБ в крови больных МС могут быть обусловлены способностью жировой ткани поддерживать на высоком уровне синтез медиаторов воспаления (IL-6, TNF- α , ингибитора активатора плазминогена (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*, *PAI-1*)), которые являются стимуляторами продукции СРБ клетками печени [Балаболкин М.И., 2000; Rydén M., et al., 2002; Weisberg S.P., et al., 2006; Ye J., et al., 2007; Wen H., et al., 2011].

Исследование содержания IL-6 в плазме крови у больных МС после терапии МО, выявило достоверные его отличия по сравнению с исходными данными (таблица 5). Только у 30% пациентов, имеющих I ст. ожирения (n=13), уровень IL-6 снижался до контрольных значений. У 39% больных через 18 мес после терапии МО, имеющих III ст. ожирения, плазменные уровни IL-6 не отличались от первоначальных значений и более чем в 3 раза превышали контрольные цифры ($p < 0,05$) (таблица 5). Полученные нами результаты, в целом, подтверждены наличием линейных связей между ИМТ и плазменной концентрацией IL-6 ($r=0,820$, $p=0,02$); IL-6 и СРБ ($r=0,670$, $p=0,03$). Снижение веса при ожирении сопровождается уменьшением продукции IL-6 в организме [Шварц В., 2009]. Изменения плазменной концентрации IL-6 у больных МС после ГШ были сходными. Более выраженная динамика была выявлена при изучении плазменных уровней TNF- α , который достоверно снижался относительно исходных значений (до коррекции) при I и II ст. ожирения (таблица 5). Однако уже у пациентов с ИМТ $>31 \text{ кг/м}^2$, этот показатель значимо превышал контрольные параметры ($p < 0,05$ во всех случаях). Максимальные значения TNF- α были выявлены у пациентов с МС, имеющих III ст. ожирения, которые не отличались от исходных данных и превышали норму более чем в 8 раз (таблица 5). Аналогичная динамика содержания TNF- α в плазме крови была выявлена у больных через 18 мес после ГШ (таблица 5). Как уже упоминалось, интенсивность метаболического воспаления имеет четкую зависимость от массы жировой ткани [Шварц В.Я., 2009]. Подтверждением вышесказанному, явилось обнаружение сильных взаимосвязей между ИМТ и плазменной концентрацией TNF- α ($r=0,90$, $p=0,001$); между СРБ и TNF- α ($r=0,560$, $p=0,01$) у пациентов с терапией ожирения. У пациентов после ГШ (через 18 мес) - между ИМТ и сывороточной концентрацией TNF α ($r=0,80$, $p=0,001$); СРБ и TNF- α ($r=0,560$, $p=0,01$).

Принимая во внимание высокую секреторную активность адипоцитов, их роль в метаболизме организма, большой интерес представляет оценка изменения их функциональных свойств в до и после коррекционных мероприятий. Важное значение имеет ответ на вопрос, что является определяющим в деятельности адипоцитов – масса жировой ткани или общесистемные регуляторные механизмы?

Адипсин, совместно с протеином, стимулирующим ацетилирование (САП), повышает поступление глюкозы в адипоциты и усиливает в них синтез ТГ, регулируя, тем самым, плазменные уровни этих метаболитов [Nagoya J., 2012]. Повышение значений плазменных уровней этого адипокина (по сравнению с исходным уровнем и контролем), было зафиксировано у пациентов с I и II ст. ожирения (таблица 4). Возможно, высокая концентрация адипсина у пациентов с I ст. компенсаторно нормализует сывороточные уровни глюкозы и ТГ. Тогда как при II ст. ожирения - регистрируются выраженные нарушения углеводного обмена: гипергликемия и повышенное содержание гликированного гемоглобина, и как следствие, рост плазменных уровней гормона поджелудочной железы – инсулина и его устойчивого фрагмента - С-пептида (таблица 4), на фоне нормальных показателей жирового обмена. Напротив, у больных МС после терапии МО, с ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$, содержание адипсина в плазме крови было сопоставимо с исходным уровнем, снижаясь относительно значений пациентов с меньшим ИМТ. Возможно, как следствие такой реакции - не только дальнейшее повышение уровней глюкозы до 7,3 (6,8 – 8,8) ммоль/л, но и рост сывороточной концентрации ТГ – до 2,8 (2,0 – 3,1) ммоль/л.

У пациентов через 18 мес после ГШ наблюдалась аналогичная динамика изменений плазменных уровней адипсина – максимальное его количество определялось в плазме крови у больных МС со II ст. ожирения, достоверно превышая значения групп контроля, группы с предожирением (после ГШ) и исходные величины (до коррекции) (таблица 4).

Таблица 3. Концентрация глюкозы, уровень гликированного гемоглобина в сыворотке периферической крови и плазменные уровни инсулина и С-пептида у пациентов с МС до и после разных коррекционных мероприятий (Ме (Q₁-Q₃))

Показатель	Характеристика обследованных								
	Здоровые доноры n=25	Предожирение n=17	Больные МС (до лечения) n=75	Терапевтическая коррекция n=44			После ГШ n=31		
ИМТ, кг/м ²	< 25 (1)	26-30 (2)	>40 (3)	31 – 35 (4) n=13	36 – 40 (5) n=14	> 40 (6) n=17	26 – 30 (7) n=12	31 – 35 (8) n=11	36 – 40 (9) n=8
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,0 – 5,9)	5,5 (5,0-6,0)	7,9(7,5 – 9,8) P(1,3)=0,001 P(2,3)=0,03	5,6 (5,1 – 6,5) P(3,4)=0,001	6,7 (6,5 – 7,6) P(1,5)=0,001 P(3,5)=0,001	7,3 (6,8 – 8,8) P(1,6)=0,001 P(2,6)=0,001 P(4,6)=0,01	5,4 (5,1 – 6,0) P(3,7)=0,04	5,5(4,8 – 5,7) P(3,8)=0,01	5,6 (5,2 – 6,3) P(3,9)=0,01 P(5,9)<0,05
НbA1c, %	5,15 (5,0-5,3)	5,8(5,1-6,2)	8,52 (7,3–9,7) P(1,3)=0,001 P(2,3)=0,01	6,0 (5,7-6,5) P(1,4)=0,001 P(3,4)<0,05	6,45(6,2-6,6) P(1,5)=0,001 P(3,5)=0,01	7,85(6,02-8,1) P(1,6)=0,001	5,65(5,5-5,8) P(3,7)=0,001	5,7 (5,4-5,75) P(3,8)=0,001	5,65(5,5 – 5,9) P(3,9)=0,002 P(5,9)=0,001
Инсулин, мкЕд/мл	5,45 (3,12-8,23)	6,10 (2,51-10,41)	35,02 (29,79-70,01) P(1,3)=0,001 P(2,3)=0,01	8,61 (4,27-12,85) P(3,4)=0,01	24,51 (20,32-35,26) P(3,5)<0,05 P(4,5)<0,05	33,27 (26,38-68,39) P(1,6)=0,001 P(4,6)=0,01 P(5,6)<0,05	6,47 (2,44-10,94) P(3,7)=0,01	4,17 (2,15-9,35) P(3,8)=0,001	6,9 (3,30-14,25) P(3,9)=0,001 P(5,9)=0,01
С-пептид, пг/мл	648,5 (474,5 – 754,5)	656,8 (490,1 – 766,4)	1320,2 (1100,0-2050,1) P(1,3)=0,01 P(2,3)=0,03	883,7 (556,7 – 968,2) P(1,4)=0,01 P(3,4)<0,05	967,5 (736,0–1004,8) P(1,5)<0,05 P(3,5)<0,05	1160,1 (976,0-1800,2) P(1,6)=0,01 P(4,6)<0,01	430,9 (375,1– 618,6) P(3,7)<0,05	605,9 (504,8-908,6) P(3,8)=0,01	738,0 (640,0–909,7) P(3,9)=0,04
НОМА-IR, усл.ед	1,26(0,76-1,91)	1,42(0,92-1,98)	12,4(10,3-30,9) P(1,3)=0,001 P(2,3)=0,02	2,31 (1,22-3,62) P(1,4)=0,01 P(3,4)=0,001	7,32(5,65-11,82) P(1,5)<0,05 P(3,5)=0,001 P(4,5)=0,001	10,71(7,90-5,43) P(1,6)=0,001 P(4,6)<0,05 P(5,6)<0,05	1,56 (0,56-2,83) P(3,7)=0,001	1,02 (0,46-2,37) P(3,8)=0,001 P(4,8)=0,01	1,8 (0,46-2,37) P(3,9)=0,001 P(5,9)=0,04

Таблица 4. Содержание адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора плазминогена-1) и грелина в плазме периферической крови у пациентов с МС до и после разных коррекционных мероприятий (Ме (Q₁-Q₃))

Показатель	Характеристика обследованных								
	Здоровые доноры n=25	Предожирение n=17	Больные МС (до лечения) n=75	Терапевтическая коррекция n=44			После ГШ n=31		
ИМТ, кг/м ²	< 25 (1)	26-30 (2)	>40 (3)	31 – 35 (4) n=13	36 – 40 (5) n=14	> 40 (6) n=17	26 – 30 (7) n=12	31 – 35 (8) n=11	36 – 40 (9) n=8
Адипонектин, мкг/мл	3,6 (2,7–4,2)	3,1(2,2–4,0)	2,02(1,4-3,1) P(1,3)=0,017 P(2,3)=0,040	2,9 (1,8 – 3,9) P(3,4)=0,040	3,6 (2,3 – 5,2) P(3,5)=0,01	3,1 (2,4 – 3,4) P(3,6)=0,017	3,7 (2,2 – 4,5) P(3,7)=0,017	3,2 (2,2 – 7,0) P(3,8)=0,01	3,8(2,4 – 4,9) P(3,9)=0,0
Адипсин, пг/мл	1,6 (1,4–2,1)	1,9(1,7–2,4)	1,9 (1,5-2,8)	2,7 (2,0 – 3,2) P(1,4)=0,002 P(3,4)=0,001	2,6 (1,7 – 3,4) P(1,5)=0,016 P(3,4)<0,05	2,1 (1,5 – 2,4) P(4,6)=0,016	1,6 (1,4–2,0)	1,9(1,7– 2,3) P(4,8)=0,002	2,2(1,9 – 2,6) P(1,9)=0,04 P(3,9)=0,01 P(7,9)=0,01
Лептин, пг/мл	2067,0 (1227,2 – 2656,7)	2098,0 (1327,1 – 2760,1)	5800,9 (3856,2–6340,0) P(1,3)=0,012 P(2,3)=0,01	2504,1 (1669,7– 3410,8) P(1,4)=0,001 P(3,4)=0,040	5211,3 (4245,2– 5781,2) P(1,5)=0,003 P(4,5)=0,023	5643,6 (3904,9– 6414,0) P(1,6)=0,017 P(4,6)=0,021	2251,8 (1538,8– 2763,6) P(3,7)=0,016	4023,2 (3007,1– 4604,2) P(1,8)=0,017 P(3,8)=0,019 P(7,8)=0,019	4556,5 (3956,6 – 5744,5) P(1,9)=0,021 P(7,9)=0,017
РАІ-1, нг/мл	79,59 (50,46-113,51)	93,78 (61,20– 126,09)	610,4 (332,3-890,3) P(1,3)=0,001 P(2,3)=0,01	389,4 (294,2-601,8) P(1,4)=0,003 P(3,4)=0,021	349,5 (185,7–936,0) P(1,5)=0,043 P(3,5)=0,021	560,0 (215,3–900,0) P(1,6)=0,001 P(4,6)=0,002	128,8 (68,6 –186,2) P(1,7)<0,05 P(3,7)=0,04	222,3 (129,0–325,1) P(1,8)=0,004 P(3,8)<0,05 P(4,8)<0,05 P(7,8)<0,05	264,0 (123,6-379,8) P(1,9)=0,046 P(3,9)=0,023 P(5,9)=0,03 P(7,9)=0,023
Грелин, пг/мл	738,6 (687,7– 888,0)	729,8 (650,3-870)	503,4 (408,7–630,1) P(1,3)=0,01 P(2,3)<0,05	702,5 (540,7–872,4) P(3,4)<0,05	591,9 (423,2–709,5) P(1,5)=0,001	569,2 (507,0 – 650,6) P(1,6)=0,004 P(4,6)=0,021	713,3 (650,6 – 816,5) P(3,7)=0,01	658,1 (571,6-858,4) P(3,8)=0,01	507,2 (438,5– 605,7) P(1,9)=0,03 P(7,9)=0,01 P(8,9)=0,04

Подтверждением вышесказанному явилось обнаружение у пациентов с терапией МО со II ст. ожирения взаимосвязи между плазменным уровнем адипсина и сывороточной концентрацией ТГ ($r=-0,91$, $p<0,001$); тогда как у лиц с III ст. ожирения – до и после терапевтической коррекции между адипсином и ТГ ($r=-0,89$, $p<0,001$; $r=-0,670$, $p<0,05$), глюкозой ($r=0,560$, $p<0,05$; $r=0,70$, $p=0,01$), адипсином и глюкозой ($r=-0,78$, $p<0,01$; $r=-0,82$, $p<0,01$), а у больных МС после ГШ, достигших II ст. ожирения между адипсином и ТГ ($r=-0,67$, $p<0,05$).

Анализ причинно-следственных взаимосвязей между изменением углеводного и липидного профилей больных МС и содержанием адипсина однозначно свидетельствует о ауто- и паракринной регуляции активности адипоцитов: синтезируя адипсин, жировые клетки оказывают влияние на системные метаболические процессы, регулируя энергетический обмен. Учитывая полученные данные и сведения литературы, можно сделать вывод, что уровень адипсина, подобно инсулину, свидетельствует о развитии компенсаторных реакций, направленных на нормализацию плазменных уровней глюкозы и отдельных фракций ЛП, особенно ТГ.

Лептин – “голос жировой ткани”. Как правило, у людей с ожирением вырабатывается много лептина, но центр насыщения гипоталамуса не реагирует на этот сигнал, его чувствительность к гормону оказывается сниженной [Карпова Е.А. и соавт., 2006]. Положительная динамика изменений плазменных уровней лептина по сравнению с исходными значениями (в сторону уменьшения) регистрировалась только у 30% пациентов с терапией МО, имеющих I ст. ожирения ($n=13$) и 74% больных после ГШ – с предожирением и I ст. ожирения ($n=23$ из 31 человек). Во всех остальных группах – значения плазменных уровней лептина были сопоставимы с аналогичными показателями группы пациентов до лечения (таблица 4). Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о положительной корреляции между уровнем лептина в крови и массой жировой ткани [Гинзбург М.М., 2000]. Подтверждением взаимосвязи между *массой жировой ткани и продукцией лептина* явилось обнаружение положительных взаимосвязей между содержанием этого адипокина в плазме крови и ИМТ ($r=0,890$, $p=0,001$ – для *терапевтических больных* и $r=0,80$, $p=0,004$ – для *группы после ГШ*, соответственно). Подавляющее количество исследователей, изучающих патогенез инсулинорезистентности при МС, считают, что рост лептина приводит к нарушению реализации инсулинового сигнала в клетках инсулинзависимых тканей [Шварц В.Я., 2011]. Однако в нашем исследовании было показано, что, несмотря на увеличение плазменных уровней лептина у больных после ГШ, пропорциональное росту ИМТ, количество инсулина и глюкозы у всех пациентов было сопоставимым с контрольными значениями (таблица 4).

Найденные нами отрицательные ассоциации между плазменным содержанием лептина и адипсина ($r=-0,980$, $p=0,020$) в группе хирургических пациентов со II ст. ожирения говорят о наличии отрицательных реципрокных отношений между этими гормонами. Выявленный факт может свидетельствовать о компенсаторном механизме, сдерживающем повышение уровней глюкозы и ТГ, а также об опосредованном влиянии лептина на развитие инсулинорезистентности при МС. Данная точка зрения поддерживается и другими авторами [Soodini G.R., Hamdy O., 2004].

Усиленная секреция лептина при ожирении может быть одним из факторов, способствующих развитию хронического воспаления [Fantuzzi G., Mazzone T., 2007; Taleb S., et al., 2007]. У пациентов с МС до коррекции и после терапии, имеющих III ст. ожирения, обнаружены позитивные корреляции между плазменной концентрацией лептина и TNF α ($r=0,650$, $p=0,03$; $r=0,70$, $p=0,01$, соответственно). На наш взгляд, определение плазменной концентрации лептина у больных МС в совокупности с провоспалительными факторами (СРБ, TNF α) целесообразно проводить для оценки

нарушений метаболизма жировой ткани и степени риска (подтверждения) развития воспаления ЖТ.

Важным клиническим признаком МС является склонность к тромбозам [Северина А.С., Шестакова М.В., 2004]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), синтезируемый адипоцитами, первично тормозит фибринолиз, а также участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез [Mertens I., Van Gaal L. F., 2002; Fain J. M., et al., 2004].

В исследовании мы продемонстрировали прямую зависимость плазменного уровня РАI-1 от ИМТ в группах пациентов как с консервативным ($r=0,90$, $p=0,001$), так и с хирургическим лечением ($r=0,70$, $p<0,001$). У терапевтических больных с ИМТ > 40 кг/м² уровень этого адипокина оказался самым высоким, превышая, более чем в 7 раз контрольные цифры, и был сопоставим с исходным уровнем (до коррекции) (таблица 4). Полученные нами результаты подтверждают данные литературы. Рост плазменной концентрации РАI-1 при ожирении и ИР прямо коррелирует с выраженностью МС и является предиктором СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [Mertens I., Van Gaal L. F., 2002; Juhan-Vague I., et al., 2003; Zagotta I., et al., 2013]. При этом уровень РАI-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы жировой ткани [Wajchenberg B.L., 2000; Mertens I., Van Gaal L. F., 2002; Zagotta I., et al., 2013]. Соответственно, снижение веса, равно как и повышение чувствительности к инсулину, опосредованное проведением коррекционных мероприятий (как терапевтических, так и бариатрических), снижает концентрацию РАI-1 в крови, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Выявленная линейная зависимость между повышением уровней TNF- α и РАI-1 при ожирении III ст. у пациентов до и после терапии ($r=0,700$, $p=0,001$; $r=0,870$, $p=0,004$, соответственно) находит подтверждение в работах зарубежных авторов [Smits M.M. et al., 2013; Van de Voorde J. et al., 2013; Wei M. et al., 2013] и косвенно может указывать на участие ингибитора активатора плазминогена-1 в формировании хронического воспаления ЖТ.

Отдельного влияния заслуживает оценка у пациентов с МС плазменных уровней адипонектина – адипокина, повышающего чувствительность к инсулину [Yamauchi T., et al., 2003]. Установлено, что концентрация адипонектина в крови имеет обратную корреляцию с массой жировой ткани и степенью выраженности ИР [Diez J.J., Iglesias P., 2003]. Макрофагальная инфильтрация висцерального жира запускает каскад событий, приводящих к активации продукции провоспалительных иммунотропных цитокинов [Weisberg S.P., et al., 2006], которая, в свою очередь, снижает действие инсулина и продукцию жировыми клетками адипонектина [Yamauchi T., et al., 2003], вызывая тем самым ИР. У пациентов, получавших терапевтическое лечение и хирургическую коррекцию МО, независимо от ИМТ, выявлена положительная динамика в отношении адипонектина (в сторону увеличения) в сравнении с данными, полученными до лечения МО (таблица 4). Несмотря на отсутствие значимых изменений содержания в плазме адипонектина в зависимости от ИМТ в терапевтической и хирургической группах, нами были выявлены отрицательные связи между плазменным содержанием этого адипокина и СРБ у пациентов с МС, получающих терапевтическую коррекцию ($r=-0,760$, $p=0,023$). Найденные нами корреляционные зависимости подтверждены данными литературы, свидетельствующими, что сниженная концентрация адипонектина в плазме крови связана с повышенными циркулирующими уровнями СРБ [Sun H., et al., 2011].

Еще один предиктор атерогенеза – резистин, секретируется макрофагами и в меньшей степени, адипоцитами и коррелирует с маркерами воспалительного процесса.

Его уровень в крови повышен у лиц с атеросклерозом и ассоциируется со степенью сужения коронарных артерий [Reilly M.P., et al., 2005; Mu H., et al., 2006]. Висфатин, аналогично адипонектину, повышает чувствительность клеток к инсулину [Шварц В., 2009; Косыгина А.В., 2011; Diez J.J., Iglesias P., 2003; Yamauchi T., et al., 2003].

Отсутствие динамики уровней этих медиаторов в зависимости от ИМТ в терапевтической и хирургической группах подтверждает тот факт, что полученные в эксперименте результаты не всегда экстраполируются в клинику [Banerjee R.R., Lazar M.A., 2003] и может свидетельствовать в пользу того, что основными механизмами ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляется в пределах жировой ткани, путем изменения ее чувствительность к инсулину. На наш взгляд, необходимо определение тканеспецифической экспрессии этих медиаторов клетками жировой ткани - адипоцитами. Тем не менее, обнаруженные в нашем исследовании корреляционные взаимосвязи между плазменными уровнями висфатина, резистина и другими медиаторами ЖТ, не позволяют отрицать их важную роль в развитии инсулинорезистентности и хронического ВЖТ. Так, у пациентов с МС до коррекции, плазменные уровни висфатина имели позитивную линейную связь с адипонектином ($r=0,520$, $p<0,05$) и отрицательную с TNF α ($r=-0,80$, $p<0,05$). Напротив, содержание резистина в плазме крови напрямую зависело от уровней инсулина ($r=0,78$, $p<0,01$) и лептина ($r=0,56$, $p<0,01$). *Интересные зависимости были выявлены в группах пациентов после коррекционных мероприятий.* Так, у пациентов с терапией МО, достигших I и II ст. ожирения, установлены корреляционные ассоциации между содержанием резистина и PAI-1 ($r=0,809$, $p=0,005$; $r=0,94$, $p=0,001$, соответственно), а у пациентов с III ст. ожирения: между резистином и TNF α ($r=0,76$, $p<0,0001$), резистином и инсулином ($r=0,67$, $p<0,001$); висфатином и грелином ($r=0,905$ $p=0,0001$). Корреляционный анализ изучаемых показателей у группы пациентов со II ст. ожирения после ГШ позволил выявить сильные зависимости между уровнями висфатина и лептина ($r=-0,877$ $p=0,041$), висфатина и грелина ($r=0,905$, $p=0,00001$).

Определенный интерес в процесс изучения патогенеза ИР и особенностей регуляции функций желудочно-кишечного тракта представляет грелин – полипептид, который вырабатывается, в основном, P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка и в гипоталамусе, стимулируя синтез СТГ [Volante M., et al., 2002; Ghelardoni S., et al., 2006]. Уровень плазменного грелина регулируется питанием и метаболическими факторами. Он увеличивается на фоне ограничения питания и уменьшается на фоне приема пищи и переедания [Nosoda H., et al., 2002].

Проведенное нами исследование демонстрирует, что у больных МС после терапевтического лечения, достигших II и III ст. ожирения, плазменные уровни грелина не отличались от исходных значений (до лечения) и были достоверно снижены относительно нормы ($p<0,05$). Аналогичные изменения прослеживались в сопоставимых по ИМТ группах пациентов после ГШ (таблица 4). Полученные нами данные указывают на наличие отрицательных корреляций между грелином и секрецией инсулина (у пациентов после терапии со II и III ст. ожирения - $r=0,650$, $p=0,03$ и $r=0,770$, $p=0,01$, соответственно). Однако точных механизмов, посредством которых инсулин регулирует секрецию грелина, пока не выявлено [Pagotto U., et al., 2002]. Кроме того, выявленные нами отрицательные связи между плазменным содержанием грелина и лептина у пациентов с МО до лечения ($r=-0,950$, $p=0,001$), а также больных МО с ИМТ >36 кг/м², получающих терапевтическую коррекцию ($r=-0,760$, $p=0,023$), и лиц после ГШ со II ст. ожирения ($r=0,883$, $p=0,047$), свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения.

Таблица 5. Содержание С-реактивного белка (в сыворотке) и провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNFa) в плазме крови у пациентов с МС до и после разных коррекционных мероприятий (Ме (Q₁-Q₃))

Показатель	Характеристика обследованных								
	Здоровые доноры n=25	Предожирение n=17	Больные МС (до лечения) n=75	Терапевтическая коррекция n=44			После ГШ n=31		
ИМТ кг/м ²	< 25 (1)	26-30 (2)	>40 (3)	31 – 35 (4) n=13	36 – 40 (5) n=14	> 40 (6) n=17	26 – 30 (7) n=12	31 – 35 (8) n=11	36 – 40 (9) n=8
С-реактивный белок, мг/л	1,9 (1,3 – 2,2)	3,31 (2,6-3,6)	10,2 (8,7–12,9) P(1,3)=0,01 P(2,3)= 0,01	8,3 (7,9 – 9,3) P(1,4)=0,001 P(3,4)= 0,01	8,9 (7,8 – 10,2) P(1,5)= 0,001	10,6 (9,9 – 13,4) P(1,6)=0,001 P(4,6)=0,018 P(5,6)=0,045	2,0 (1,4 – 3,4) P(3,7)=0,021	5,3 (2,6 – 8,0) P(1,8)=0,021 P(3,8)=0,003	8,0 (5,3–8,7) P(1,9)=0,001 P(3,9)=0,034 P(7,9)=0,041 P(8,9)=0,01
IL-6, пг/мл	1,35 (0,55-1,95)	1,29(0,48-2,03)	5,3 (4,41-7,87) P(1,3)=0,006 P(2,3)=0,001	1,49 (0,58-2,60) P(3,4)=0,001	2,54 (1,47-3,36) P(1,5)=0,044 P(3,5)=0,013 P(4,5)=0,01	4,9 (3,74-6,55) P(1,6)=0,02 P(4,6)=0,01 P(5,6)=0,02	1,30 (0,59-3,15) P(3,7)=0,01	1,45 (0,60-3,22) P(3,8)=0,01	2,63 (1,30-4,75) P(1,9)=0,036 P(3,9)=0,01 P(7,9)=0,01 P(8,9)<0,05
TNFa, пг/мл	3,30 (2,70-4,55)	2,90 (2,61-3,89)	31,22 (18,21-44,55) P(1,3)=0,01 P(2,3)=0,005	8,79 (4,05-13,92) P(1,4)=0,01 P(3,4)=0,005	20,04 (14,08-27,23) P(1,5)=0,012 P(3,5)=0,038 P(4,5)=0,031	28,28 (15,26-43,49) P(1,6)=0,024 P(4,6)=0,01 P(5,6)=0,01	5,03 (2,46-7,72) P(1,7)=0,03 P(3,7)=0,021	9,66 (3,56-16,59) P(1,8)=0,01 P(3,8)=0,04 P(7,8)<0,05	15,06 (2,67-18,69) P(1,9)=0,02 P(3,9)=0,001 P(6,9)=0,01 P(7,9)=0,04 P(8,9)=0,01

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования убедительно продемонстрировали, что нарушению углеводного и жирового обменов у больных МС предшествует повышение инсулина, лептина, адипсина. Установлено, что независимо от способа коррекции, сывороточное содержание С-реактивного белка, а также основных провоспалительных цитокинов (в частности, TNF α) находится в прямой зависимости от ИМТ, что было подтверждено наличием сильных корреляционных взаимосвязей. Продемонстрирована закономерность, указывающая на прямую зависимость продукции некоторых медиаторов (лептина и PAI-1), оказывающих системное воздействие на организм, от массы жировой ткани. Показано пропорциональное увеличение продукции адипоцитами PAI-1 с ростом ИМТ, приводящее к формированию тромбогенной готовности у больных МС. Повышение плазменных уровней лептина и снижение концентрации грелина и адипсина у больных МС свидетельствует о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения.

Выявленное нами отсутствие различий уровней адипонектина, висфатина и резистина может свидетельствовать в пользу того, что основными механизмами ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляется в пределах жировой ткани, путем изменения ее чувствительность к инсулину. В другом случае, нормальный уровень инсулина и С-пептида у больных МС после ГШ во всех исследуемых группах в отличие от терапевтических пациентов, свидетельствует о том, что кроме общепризнанного адипокинового влияния (лептин, резистин, висфатин и др.) на чувствительность к инсулину и на его продукцию, существуют другие механизмы, связанные с секреторной активностью ДПК. Кроме того, рост сывороточных уровней провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α) и концентрации СРБ, пропорциональный увеличению ИМТ, а также опосредованное влияние адипокинов на экспрессию основных провоспалительных медиаторов, указывают на наличие у больных МС субклинического хронического воспаления, которое имеет свои отличительные черты и особенности.

ВЫВОДЫ

1. Зависимость продукции адипокинов (лептин, адипсин и PAI-1) и провоспалительных молекул (С реактивного белка, IL-6 и TNF α) от массы жировой ткани определяет интенсивность хронического субклинического воспаления и риск развития осложнений сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом, независимо от способа коррекционных мероприятий.
2. Увеличение концентрации адипсина (в среднем, в 1,7 раза) в плазме крови на начальных стадиях ожирения (I и II) у пациентов после коррекции метаболического ожирения по сравнению с контролем и исходными данными (до лечения), компенсирует нарушения липидного обмена и свидетельствует об ауто- и паракринной регуляции активности адипоцитов
3. Отсутствие значимых различий плазменных уровней висфатина и резистина в группах пациентов с разными видами коррекции морбидного ожирения и здоровых доноров свидетельствует, что основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляются в пределах жировой ткани, путем изменения ее чувствительность к инсулину.

4. У пациентов после гастрошунтирования, независимо от индекса массы тела, отсутствуют значимые отклонения углеводного и жирового обменов. Нормализация функций поджелудочной железы, и как следствие, углеводного обмена у больных метаболическим синдромом в отдаленный период после гастрошунтирования, в отличие от пациентов, получавших консервативное лечение, свидетельствует о существовании дополнительных механизмов, связанных с секреторной активностью двенадцатиперстной кишки, помимо общепризнанного адипокинового влияния (лептин, резистин, висфатин и др.) на чувствительность к инсулину.
5. Хирургическое лечение метаболического синдрома обладает более благоприятным влиянием на метаболические и иммунологические процессы, ассоциированные с развитием компонентов метаболического синдрома, в сравнении с консервативным.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенное исследование, направленное на оценку роли медиаторов жировой ткани в развитии биохимических и иммунопатологических процессов, приводящих к развитию инсулинорезистентности и ее осложнений (сахарный диабет 2 типа), ожирения с выяснением возможностей реверсии этих процессов посредством коррекционных мероприятий позволило обосновать ряд практических рекомендаций для врачей-эндокринологов, бариатрических хирургов и врачей, биологов клинических диагностических лабораторий:

1. В качестве потенциальных биомаркеров риска развития инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом, наряду с оценкой углеводного обмена, содержания инсулина и расчетного индекса НОМА-IR, может быть определение плазменной концентрации адипокинов - адипсина и лептина.

2. У больных метаболическим синдромом до и после коррекции морбидного ожирения рекомендуется проведение исследований, направленных на оценку содержания провоспалительных маркеров (СРБ и TNF-а) и адипокинов (лептин, PAI-1, адипсин), продукция которых имеет линейную зависимость от массы жировой ткани и отражает интенсивность метаболических нарушений и субклинического воспаления в жировой ткани.

3. Целесообразно создание диагностической лабораторной панели для разработки алгоритмов выбора и контроля методов лечения метаболического ожирения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы диссертационной работы заключаются в возможности использования комплекса современных методов клинической лабораторной диагностики для оценки влияния разных коррекционных мероприятий на течение метаболического синдрома, что позволит сформировать базу пациентов с проявлениями отдельных компонентов МС (гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, дислипидемии), идентифицировать ключевые звенья патогенеза. Дальнейшие исследования в области изучения молекулярных и клеточных механизмов формирования ожирения должны быть сосредоточены на выявлении общих закономерностей и особенностей тканеспецифической экспрессии ключевых молекул, вовлеченных в регуляцию процессов метаболизма жировой ткани. Уточнение механизмов нарушения энергетического гомеостаза позволит проводить

эффективную, индивидуально подобранную терапию, основанную на физиологических особенностях метаболизма жировой ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень
рецензируемых российских научных журналов для опубликования
основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

1. Аксенова Н.Н. Влияние хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрешунтирование) при метаболическом синдроме на состояние свертывающей системы / Е.В.Кириенкова, Л.С. Литвинова, П.А. Затолокин, Н.Н. Аксенова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - №1. - С.55-59.
2. Аксенова Н.Н. Метаболические и сердечнососудистые эффекты грелина / Е.В.Кириенкова, Л.С. Литвинова, В.И. Селедцов, П.А. Затолокин, Н.Н. Аксенова, И.А. Селедцова // Ожирение и метаболизм. – 2012. - №1(30). – С.3-9.
3. Аксенова Н.Н. Влияние хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрешунтирование) при метаболическом синдроме на биохимические показатели крови/ Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, В.И. Селедцов, П.А. Затолокин, Н.Н. Аксенова // Клиническая лабораторная диагностика. - № 12.- 2012. – С.3-5.
4. Аксенова Н.Н. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, Н.Н. Аксенова, П.А. Затолокин, Н.Д. Газатова // Бюллетень сибирской медицины. - - 2012. - №3. – С. 53-58.
5. Аксенова Н.Н. Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения больных метаболическим синдромом / Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, И.А. Селедцова, П.А. Затолокин, Н.И. Миронюк, Н.Н. Аксенова В.И. Селедцов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Том V (№1). – С. 171-173.
6. Аксенова Н.Н. Особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, Н.Д. Газатова, П.А. Затолокин, М.А. Василенко, А.С. Симбирцев, Н.Н. Аксенова // Цитокины и воспаление. – 2013. - №3. – С. 62-66.

Научные издания, статьи, тезисы докладов и статей

7. Аксенова Н.Н. Характеристика показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза после хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрешунтирование) при метаболическом синдроме / Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, П.А. Затолокин, Н.Н. Аксенова // Материалы первой международной конференции “Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий”, г. Томск, 25-26 февраля 2011.- С. 24-25.
8. Аксенова Н.Н. Метаболический эффект операции гастрешунтирования / П.А. Затолокин, Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, В.И. Селедцов, Н.Н. Аксенова // Материалы VI Российского симпозиума «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений», г. Калининград, 30 июня-2 июля 2011. - Анналы хирургии. Приложение. – 2011. - С. 27.
9. Аксенова Н.Н. Состояние системы гемостаза до и после операции лапароскопического гастрешунтирования у больных с метаболическим синдромом/ Е.В. Кириенкова, Л.С. Литвинова, П.А. Затолокин, В.И. Селедцов, Н.Н. Аксенова // Материалы VI Российского симпозиума «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений», г. Калининград, 30 июня-2 июля 2011. - Анналы хирургии. Приложение. – 2011. – С. 33-34.

10. Аксенова Н.Н. Влияние хирургической и терапевтической коррекции метаболического синдрома на состояние свертывающей системы / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, П.А. Затолокин, Н.Н. Аксенова // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии», г. Санкт-Петербург, 24-26 мая 2012. - Бюллетень ФЦСКЕ им. В.А. Алмазова. Приложение 1. – 2012. - С. 19.
11. Аксенова Н.Н. Влияние хирургической коррекции метаболического синдрома на баланс про- и противовоспалительных медиаторов, вовлеченных в регуляцию процессов метаболизма жировой ткани / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, Н.Н. Аксенова, П.А. Затолокин, Н.Д. Газатова // Материалы V-ой Украинской конференции "Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений", Украина, г. Судак, 27-28 сентября 2012. - Клиническая хирургия. Приложение.– 2012. – С. 29.
12. Аксенова Н.Н. Состояние гемостаза у больных инфарктом миокарда в остром и подостром периодах на фоне проведения антиагрегантной терапии / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, Н.Н. Аксенова, С.В. Бабак, С.П. Чумакова // Материалы VI-ой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием, г. Москва, 31 января – 2 февраля 2013. - С. 205-207.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа
АЛАТ-аланинаминотрансфераза	СРБ - С-реактивный белок
АСАТ-аспаратаминотрансфераза	СТГ-соматотропный гормон
Апо-АI - аполипопротеин AI	ТГ - триглицериды
Апо-В - аполипопротеин В	ЩФ - щелочная фосфатаза
ВЖТ - воспаление жировой ткани	GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (<i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>)
ГГТП-гаммаглутамилтранспептидаза	GLP-1 - глюкагон-подобный пептид-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)
ГИ - гиперинсулинемия	IL - интерлейкин
ГШ - гастрощунтирование	NGF - фактора роста нервов (<i>nerve growth factor</i>)
ДЛП - дислиппротеидемия	PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена – 1
ЖТ - жировая ткань	TGF-β – трансформирующий фактор роста (<i>transforming growth factor</i>)
ИБС - ишемическая болезнь сердца	TNF- α - фактор некроза опухолей α
ИМТ-индекс массы тела	
ИР - инсулинорезистентность	
ЛП - липопротеины	
ЛПВП - липопротеины высокой плотности	
ЛПНП - липопротеины низкой плотности	
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности	
МС - метаболический синдром	
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе	
НЭЖК - незэтерифицированные жирные кислоты	

Аксенова Наталия Николаевна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В
РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ**

Автореферат диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

подписано в печать 24.07.2014
формат 60X90 1/16. Усл. печ.л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано полиграфическим отделом
Издательства Балтийского федерального университета им. И. Канта
236041, г. Калининград, ул. А. Невского 14