

# Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения

Литвинова Л.С.<sup>1</sup>, Василенко М.А.<sup>1</sup>, Затолокин П.А.<sup>2</sup>, Аксенова Н.Н.<sup>1</sup>, Фаттахов Н.С.<sup>1</sup>, Вайсбейн И.З.<sup>1</sup>, Миролюк Н.И.<sup>2</sup>, Кириенкова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград  
(ректор – доктор политических наук, проф. Клемешев А.П.)

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, Калининград  
(главный врач – заслуженный врач РФ Поляков К.И.)

Бариатрические операции представляют модель, позволяющую оценить взаимосвязь между снижением индекса массы тела (ИМТ) и изменением продукции адипокинов, а также изучить инкреторную функцию поджелудочной железы на фоне отсутствия проксимального отдела тонкого кишечника.

**Цель.** Оценка биохимических показателей и уровней в плазме адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора пламиногена (РАI-1), резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретин – глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида – 1 (GLP-1) в сравнительном аспекте у больных морбидным ожирением (МО) после хирургического лечения (гастрошунтирование (ГШ)) и терапевтической коррекции.

**Материал и методы.** 75 пациентов (34 мужчины и 41 женщина в возрасте от 24 до 67 лет) с ожирением были разделены на две группы в зависимости от вида коррекционных мероприятий. Методами биохимического анализа проведена оценка углеводного и жирового обменов, методом проточной флуориметрии – плазменных уровней адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, РАI-1, резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретин (GIP и GLP-1).

**Результаты.** Хирургическое лечение больных ожирением приводило к существенному снижению ИМТ (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $32,45 \pm 5,35$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). После ГШ (через 18 мес) показатели углеводного обмена и индекс НОМА-IR, независимо от ИМТ, были сопоставимы с контрольными. Показана прямая зависимость плазменных уровней РАI-1 и лептина от ИМТ в группах с консервативным ( $r=0,800$ ,  $p=0,004$  и  $r=0,780$ ,  $p=0,010$ ) и хирургическим лечением ( $r=-0,670$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,760$ ,  $p=0,01$ ). Повышенное содержание лептина у больных МО после ГШ на фоне нормальных уровней глюкозы и инсулина свидетельствует об опосредованном влиянии лептина на развитие инсулинорезистентности при метаболическом синдроме.

**Заключение.** ГШ является более эффективным подходом к снижению избыточного веса. Выявлена закономерность, указывающая на прямую зависимость продукции адипокинов (лептина и РАI-1) от массы жировой ткани.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; адипокины; бариатрическая хирургия

## Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment

<sup>1</sup>Litvinova L.S., <sup>1</sup>Vasilenko M.A., <sup>2</sup>Zatolokin P.A., <sup>1</sup>Aksenova N.N., <sup>1</sup>Fattakhov N.S., <sup>1</sup>Vaysbeyn I.Z., <sup>1</sup>Mironyuk N.I., <sup>1</sup>Kirienkova E.V.

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

Bariatric surgery serves as a model for the assessment of the relationship between body mass index (BMI) reduction and changes in adipokine production and for exploring the endocrine function of the pancreas in patients who do not have the proximal part of the small intestine.

**Aim** of the study was to assess the biochemical parameters and plasma levels of adipokines [adiponectin, adipisin, leptin, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), resistin and visfatin], insulin, C-peptide, ghrelin and incretins [glucose insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] in patients with morbid obesity after surgery (gastric bypass) and therapeutic correction.

**Materials and methods.** A total of 75 patients (34 men and 41 women; age range: 24–67 years) diagnosed as obese were divided into two groups according to the treatment they received. Biochemical analysis was performed to estimate carbohydrate and lipid metabolism rates and plasma levels of adipokines (adiponectin, adipisin, leptin, PAI-1, resistin, visfatin), insulin, C-peptide, ghrelin and incretins (GIP and GLP-1) using the flow fluorometry.

**Results.** Surgical treatment of obesity resulted in a significant decrease in BMI (from  $45.67 \pm 9.87$  to  $32.45 \pm 5.35$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). Carbohydrate metabolism parameters and HOMA-IR index independent of BMI were comparable to the reference values after

gastric bypass (18 months later). A direct correlation of plasma PAI-1 and leptin levels with BMI in groups with conservative ( $r=0.800$ ,  $p=0.004$  and  $r=0.780$ ,  $p=0.010$ ) and surgical treatment ( $r=-0.670$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.760$ ,  $p=0.01$ ) was observed. Elevated leptin levels in patients with morbid obesity after gastric bypass with normal glucose and insulin levels indicated an indirect effect of leptin levels on the development of insulin resistance in metabolic syndrome.

**Conclusions.** Gastric bypass is a more efficient approach to reduce obesity. Adipokine (leptin and PAI-1) production and adipose tissue mass are directly correlated.

**Keywords:** type 2 diabetes; insulin resistance; adipokines; bariatric surgery

DOI: 10.14341/DM2014351-59

Становится очевидным, что в мире развивается эпидемия ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2). Жировая ткань (ЖТ) является активным эндокринным и паракринным органом, который секретирует биологически активные медиаторы – адипокины [1]. Доказано, что особое значение имеет системное влияние адипокинов на внутренние органы – мозг, печень, мышцы, сердце,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, приводящее к развитию СД2, артериальной гипертензии, атеросклероза. Совсем недавно ЖТ признана источником провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и др.), способствующих развитию инсулинорезистентности (ИР) и, в конечном итоге, СД2 [2].

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение клеточных и гуморальных механизмов формирования осложнений (атеросклероза, ИР, артериальной гипертензии и др.), опосредованных ожирением, ключевые моменты, определяющие очередность возникновения и взаимосвязь между этими патологическими процессами, до конца не выяснены.

Главная проблема заключается в том, что не всегда экспериментально полученные данные подтверждаются в клинических исследованиях. Поэтому большой интерес вызывают больные после хирургической коррекции морбидного ожирения (МО), которые представляют собой уникальную клиническую модель, дающую возможность проводить оригинальные исследования. Одной из наиболее распространенных комбинированных бариатрических операций является лапароскопическое гастрощунтирование (ГШ), которое сочетает рестриктивный и шунтирующий компоненты. Уменьшение количества потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка «малого желудка» объемом до 20–30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой (зона выработки кишечных пептидов). Таким образом, после ГШ небольшое количество пищи попадает из «малого желудка» сразу в тонкий кишечник, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. При этом ускоренное попадание пищи в тонкую кишку вызывает выраженное и устойчивое чувство насыщения, а также равнодушие к еде [3].

В связи с вышесказанным появляется возможность у пациентов с МО, перенесших ГШ, с одной стороны,

оценить взаимосвязь между снижением индекса массы тела (ИМТ) и изменением продукции адипокинов, с другой – изучить инкреторную функцию поджелудочной железы на фоне отсутствия проксимального отдела тонкого кишечника.

## Цель

Оценка биохимических показателей и уровней в плазме адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретинов – глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида – 1 (GLP-1) в сравнительном аспекте у больных МО после хирургического лечения (ГШ) и терапевтической коррекции.

## Материалы и методы

В программу исследования были включены 75 пациентов с МО (34 мужчины и 41 женщина, средний возраст которых составил  $47,62 \pm 8,91$  лет), поступивших на лечение в Областную клиническую больницу г. Калининграда. Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов, вошедших в исследование, ожирение имело алиментарно-конституциональный характер с абдоминальным типом локализации, гипертрофическим по морфологии. Данные анамнеза показали наличие СД2 и нарушение толерантности к глюкозе у 57% ( $n=43$ ), артериальной гипертензии – у 74,46% ( $n=56$ ), ишемической болезни сердца (ИБС) – у 10% ( $n=8$ ) пациентов. ИМТ на момент включения в обследование составил, в среднем,  $45,67 \pm 9,87$  кг/м<sup>2</sup>. ИМТ по половому признаку не имел достоверных различий и составлял у женщин  $45,89 \pm 6,21$  кг/м<sup>2</sup>, у мужчин –  $45,13 \pm 7,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Больные были распределены на две группы, в зависимости от вида проведенного лечения: пациенты 1-й 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 СД2 и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 52% ( $n=16$ ), артериальной гипертензии – у 58% ( $n=18$ ), ИБС – у 10% ( $n=3$ ) пациентов.

У больных после проведенного хирургического лечения МО, в связи с ускоренными попаданием химуса

в тонкий кишечник и его всасыванием, чувство насыщения развивается после приема небольшого объема пищи (порция составляет около 120–150 г). Пациентам, перенесшим ГШ, рекомендуется ограничивать прием жирной пищи, продуктов с высоким содержанием углеводов, так как после приема пищи такого характера у многих пациентов отмечаются явления демпинг-синдрома, – резкая слабость, потливость, головокружение. Для большинства больных это является регулирующим моментом при попытке нарушить рекомендации хирурга, выполнявшего операцию. Также пациентам рекомендуется употреблять не менее 100–120 г мяса или рыбы в день. Как правило, больные, перенесшие операцию, не придерживаются диеты, однако отмечается превалирование так называемого ограничительного пищевого поведения и снижение желания употреблять пищу под воздействием эмоций.

Вторая группа (n=44, из них 26 женщин и 18 мужчин, средний возраст  $48,06 \pm 9,2$  лет) получала консервативное лечение МО (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 в дозе 5 мкг 2 раза в день) в течение года и более. У лиц в терапевтической группе наличие СД2 и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 59% (n=26), артериальной гипертензии – у 86% пациентов (n=38), ИБС – у 11% (n=5) пациентов.

Все пациенты посещали школу ожирения при КОКБ г. Калининграда (ведущий специалист – к.м.н., врач-эндокринолог Н.И. Миرونюк). На момент начала обследования, учитывая хроническое течение заболеваний (СД2, ИБС, гипертоническая болезнь), пациенты терапевтической группы продолжали лечение.

Через 18 мес после проведенных коррекционных мероприятий каждая из групп была ранжирована на подгруппы в зависимости от ИМТ: 26–30, 31–35, 36–40 и выше 40 кг/м<sup>2</sup>. Контрольную группу составили 11 здоровых человек с нормальным ИМТ (с 18,9 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>), сопоставимых с группами исследования по возрастным и гендерным характеристикам.

Материалом для исследования служила венозная кровь.

Биохимические исследования уровней глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), а также триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) проводились на автоматическом анализаторе СА-180 FURUNO (Япония) с использованием сертифицированных тест-систем «ДИАСИС» (Россия).

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

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

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

Гл – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Содержание в плазме крови С-пептида, грелина, GIP, GLP-1, глюкагона, инсулина, лептина, PAI-1,

резистина, висфатина, адипонектина и адипсина оценивали методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-PlexProteinAssaySystem, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexProHumanDiabetes 10-Plex Assay и BioPlexProHumanDiabetes AdipsinandAdiponectinAssays, Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. При статистической обработке значения уровней аналитов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода (<2 пг/мл), принимались за 1 пг/мл.

Показатели углеводного и липидного обменов, а также уровни в плазме адипокинов, инсулина, С-пептида, грелина, а также глюкагона, GIP и GLP-1, оценивали до и через 1,5 года (18 мес) от начала коррекционных мероприятий.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых выборок. Наличие связи между изучаемыми показателями проводили с использованием корреляционного анализа по методу Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В соответствии с общепринятыми в настоящее время рекомендациями (JFSO, Европейские междисциплинарные рекомендации и Национальные клинические рекомендации по лечению МО, стандарты Американской диабетической ассоциации по лечению СД2), показаниями к проведению бариатрических операций являются ожирение с ИМТ >40 либо >35 кг/м<sup>2</sup> с заболеваниями, связанными с избыточным весом, которые, по предварительным данным, могут быть излечены после операции (СД2, гипертоническая болезнь, обструктивное апноэ сна, гиперлипидемия).

Согласно полученным результатам, хирургическое лечение больных ожирением приводило к существенному снижению ИМТ (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $32,45 \pm 5,35$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), что позволило сформировать 3 группы, ранжированных по ИМТ. При этом число пациентов, имеющих ИМТ 26–30 кг/м<sup>2</sup>, составило 39% (12 человек), и отсутствовали лица с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> (табл. 1). В группе пациентов, получавших консервативное лечение МО, в целом было зарегистрировано лишь не-

Таблица 1

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с хирургической коррекцией ожирения (до и после лечения)					
Показатели	Контроль	До ГШ	После ГШ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<24,9 (1)	>40 (2)	26-30 (3)	31-35 (4)	36-40 (5)
Кол-во больных, п, из них:	11	31	12	11	8
Жен/Муж	6/5	15/16	6/6	5/6	4/4
Возраст, лет	43,90±9,23	46,82±8,51	45,0±9,11	47,0±7,71	45,21±10,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,5-5,2)	7,8 (7,2-9,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	5,4 (5,0-5,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5,5 (4,8-5,7) P <sub>2-4</sub> <0,05	5,4 (5,2-6,0) P <sub>2-5</sub> <0,05
НbA <sub>1c</sub> %	5,15 (5,0-5,3)	8,31 (7,5-9,8) P <sub>1-2</sub> <0,001	5,65(5,5-5,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5,7 (5,4-5,75) P <sub>2-4</sub> <0,05	5,65 (5,5-5,9) P <sub>2-5</sub> <0,01
Инсулин, мкЕд/мл	5,45 (3,12-8,23)	32,56 (28,37-65,38) P <sub>1-2</sub> <0,001	6,47 (2,44-10,94) P <sub>2-3</sub> <0,01	4,17 (2,15-9,35) P <sub>2-4</sub> <0,001	6,9 (2,30-14,25) P <sub>2-5</sub> <0,01
С-пептид, пг/мл	648,5 (474,5-754,5)	1270,2 (822,0-1966,4) P <sub>1-2</sub> <0,01	430,9 (375,1-618,6) P <sub>2-3</sub> <0,05	605,9 (504,8-908,6) P <sub>2-4</sub> <0,05	738,0 (640,0-909,7) P <sub>2-5</sub> <0,01
НОМА-IR, усл. ед.	1,26 (0,76-1,91)	11,5 (9,5-27,2) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,56 (0,56-2,83) P <sub>2-3</sub> <0,001	1,02 (0,46-2,37)	1,8 (0,46-2,37)
ОХ, ммоль/л	4,8 (4,1-5,1)	6,1 (5,9-7,5) P <sub>1-2</sub> <0,01	3,6 (3,2-4,4) P <sub>2-3</sub> <0,05	3,9 (3,1-4,7) P <sub>2-4</sub> <0,01	4,1 (3,2-4,8) P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,2-1,8)	0,9 (0,8-1,1) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,4 (1,1-1,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	1,3 (1,1-1,5) P <sub>2-4</sub> <0,05	1,2 (1,1-1,6) P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,0-2,8)	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	1,8 (1,5-2,4) P <sub>2-3</sub> <0,01	2,1 (1,9-2,7) P <sub>2-4</sub> <0,05	2,5 (1,9-3,0)
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,6-1,3)	2,8 (2,0-3,1) P <sub>1-2</sub> <0,001	0,8 (0,6-0,9) P <sub>2-3</sub> <0,05	0,8 (0,7-1,7) P <sub>2-4</sub> <0,01	1,2 (0,9-1,7) P <sub>2-5</sub> <0,05

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с терапевтической коррекцией ожирения (до и после лечения)					
Показатели	Контроль	До терапии	После терапии		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<24,9 (1)	>40 (2)	31-35 (3)	36-40 (4)	>40 (5)
Кол-во больных, п, из них:	11	44	13	14	17
Жен/Муж	6/5	15/16	5/8	9/5	12/5
Возраст, лет	43,90±9,23	48,06±9,2	49,0±9,8	47,0±10,71	48,21±10,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,5-5,2)	7,9 (7,5-9,8) P <sub>1-2</sub> <0,001	5,9 (5,5-6,7) P <sub>2-3</sub> <0,001	6,7 (6,5-7,6) P <sub>1-4</sub> <0,05	7,3 (6,8-8,8) P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>2-5</sub> <0,01
НbA <sub>1c</sub> %	5,15 (5,0-5,3)	8,52 (7,3-9,7) P <sub>1-2</sub> <0,001	6,0 (5,7-6,5) P <sub>2-3</sub> <0,05	6,45(6,2-6,6) P <sub>1-4</sub> <0,01 P <sub>2-4</sub> <0,01	7,85(6,02-8,1) P <sub>1-5</sub> <0,05
Инсулин, мкЕд/мл	5,45 (3,12-8,23)	35,02 (29,79-70,01) P <sub>1-2</sub> <0,001	8,61 (4,27-12,85) P <sub>2-3</sub> <0,05	24,51 (20,32-35,26) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05	33,27 (26,38-68,39) P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>3-5</sub> <0,01 P <sub>4-5</sub> <0,05
С-пептид, пг/мл	648,5 (474,5 - 754,5)	1320,2 (1100,0-2050,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	883,7 (556,7- 968,2) P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	967,5 (736,0-1004,8) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05	1160,1 (976,0-1800,2) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>3-5</sub> <0,01
НОМ-IR, усл. ед.	1,26 (0,76-1,91)	12,4 (10,3-30,9) P <sub>1-2</sub> <0,001	2,31 (1,22-3,62) P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,001	7,32 (5,65-11,82) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	10,71 (7,90-25,43) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,01
ОХ, ммоль/л	4,8 (4,1-5,1)	6,1 (5,9-7,5) P <sub>1-2</sub> <0,01	4,2 (3,9-4,7) P <sub>2-3</sub> <0,05	5,0 (4,4-5,3) P <sub>2-4</sub> <0,05	6,2 (4,9-6,4) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,2-1,8)	0,9 (0,8-1,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	1,2 (0,9-1,2) P <sub>1-3</sub> <0,05	1,1 (1,0-1,3) P <sub>1-4</sub> <0,05	1,0 (0,8-1,1) P <sub>1-5</sub> <0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,0 - 2,8)	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	2,5 (2,3-2,9) P <sub>2-3</sub> <0,05	3,1 (2,7-3,4) P <sub>1-4</sub> <0,05	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,01
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,6-1,3)	3,0 (2,2-3,6) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,5 (1,1-1,8) P <sub>2-3</sub> <0,05	1,8 (1,3-2,1)	2,8 (2,0-3,2) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,01

значительное снижение этого параметра (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $38,92 \pm 6,83$  кг/м<sup>2</sup>). Распределение по ИМТ позволило констатировать отсутствие группы с избытком массы тела и, напротив, число больных, имеющих III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>), составило 39% (17 человек) (табл. 2).

Результаты оценки углеводного и жирового обмена у пациентов с разными типами коррекции МО представлены в табл. 1 и 2.

Учитывая данные ранее проведенных нами исследований [4], рост концентраций инсулина и С-пептида в плазме крови, а также сывороточных уровней глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с МО на фоне консервативного лечения оказался вполне ожидаемым. Достоверно высокие значения этих показателей (по сравнению с нормой и с аналогичными значениями лиц после ГШ), а также индекса НОМА-IR, характеризующего состояние ИР, регистрировались в группах пациентов со II и III ст. ожирения. У пациентов с III ст. ожирения показатели углеводного обмена были сопоставимы с начальными цифрами (до лечения) (табл. 2).

В целом, результаты биохимического исследования липидного спектра у больных МО, до и после терапии, ранжированных по ИМТ, указывают на отсутствие серьезных его изменений. Следует отметить, что увеличение уровней ОХ, ТГ и ЛПНП выше референтных значений в группе пациентов с III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) было незначительным и несоизмеримым в сравнении с больными другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением липидного профиля, не ассоциированными с изменением веса, — заболеваниями печени, наследственными гиперхолестеринемиями, эндокринопатиями и т.д. Вероятно, что при ожирении увеличение продукции ОХ, ЛПНП и ТГ нивелируется повышенным липогенезом в ЖТ. В противном случае, уровни показателей липидного спектра многократно бы повышались на фоне нормальной или незначительно повышенной массы тела.

После ГШ показатели углеводного обмена значительно снижались по сравнению с начальным уровнем и не отличались от контрольных величин. Как уже упоминалось, бариатрическая хирургия является клинически значимой альтернативой в лечении СД2. По данным мета-анализа, опубликованного в 2004 г., после различных бариатрических вмешательств ремиссия СД2 была отмечена в 76,8% случаев [5]. По-видимому, оперативное лечение способно разорвать «порочный круг» дальнейшего прогрессирования МС и, как следствие, повлиять на качество жизни пациентов [3]. Анализ динамики липидного спектра у пациентов с ГШ позволил констатировать отсутствие серьезных отклонений от контрольных и референтных величин (табл. 1).

Не вызывает сомнения, что висцеральное ожирение является доминирующей причиной развития ИР и гиперинсулинемии. При этом продукция инсулина находится в прямой зависимости от степени висцерального ожирения [6]. Учитывая особенности и ком-

бинированный характер ГШ, можно предположить, что исключение из процесса пищеварения двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тонкого кишечника может восстанавливать чувствительность к инсулину на фоне висцерального ожирения.

При проведении сравнительного анализа показателей: глюкагона, инкретиннов (*GIP* и *GLP-1*), грелина и адипокинов (лептин, адипонектин, PAI-1, резистин, висфатин) между группами пациентов с МО до проведения коррекционных мероприятий, статистически значимых различий выявлено не было, что позволило объединить пациентов в одну группу (до коррекции), представленную в таблице 3.

В нашем исследовании были определены уровни в плазме глюкагона и инкретиннов — *GIP* и *GLP-1*, которые секретируются специализированными клетками в желудочно-кишечного тракта и имеют рецепторы на инсулоцитах. Секреция инкретиннов наблюдается в ответ на поступление питательных веществ, вызывающих усиленную продукцию инсулина клетками поджелудочной железы. Назначение инкретиннов при СД2 является перспективным методом лечения [7]. В литературе высказывается мнение о том, что снижение уровня глюкозы у больных после хирургического лечения можно также объяснить повышением секреции инкретинных гормонов [8]. Наиболее распространенные методы хирургического лечения МС исключают проксимальные отделы тонкого кишечника, а значит, в подвздошную кишку поступает пища недостаточно обработанная, что может стимулировать инкретинную секрецию [8]. Однако право на существование имеет и «антиинкретиновая» теория, предполагающая выработку в проксимальном отделе тонкого кишечника антиинкретиннов, к которым сегодня относят глюкагон и *GLP-2* [9]. Поскольку бариатрическая операция — ГШ приводит к исключению проксимального отдела кишечника из пищеварения, то представляется вполне вероятным, что отсутствие продукции антиинкретиннов вызывает нормализацию уровня глюкозы у больных СД2. Однако полученные нами результаты не показали существенных отличий содержания *GIP* и *GLP-1*, а также глюкагона во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с начальным уровнем (до коррекции) и контролем. Наличие или отсутствие регуляторного влияния инкретиннов или антиинкретиннов на секрецию инсулина в поджелудочной железе у наших пациентов можно оценить, определяя их продукцию через час после пробного завтрака. Подобное исследование нами запланировано на ближайшее время.

Как уже упоминалось ранее, адипокины участвуют не только в регуляции энергетических процессов, но и в прогрессировании ожирения, ИР и ассоциированных с ними кардиоваскулярных заболеваний [10].

Учитывая разную степень выраженности изменений углеводного и жирового обмена у больных МО с разными коррекционными мероприятиями (табл. 1, 2), оценка динамики плазменных уровней

Таблица 3

Содержание адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, PAI-1, резистина, висфатина), грелина и инкретинов в плазме крови у пациентов с коррекцией ожирения (до и после лечения), Ме (Q1-Q3)								
Показатели	Контроль	До коррекции	Терапевтические мероприятия			ГШ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<25 (1) n=11	>40 (2) n=75	31–35 (3) n=13	36–40 (4) n=14	>40 (5) n=17	26–30 (6) n=12	31–35 (7) n=11	36–40 (8) n=8
Адипонектин, мкг/мл	3,6 (2,7–4,2)	2,02 (1,4–3,1) P <sub>1-2</sub> <0,05	2,9 (1,8–3,9)	3,6 (2,3–5,2)	4,0 (2,4–5,1)	1,7 (1,2–4,2)	3,2 (2,2–7,0)	1,8 (1,4–4,0)
Адипсин, пг/мл	1,6 (1,4–2,1)	1,9 (1,5–2,8)	2,7 (2,0–3,2) P <sub>1-3</sub> <0,05	2,6 (1,7–3,4) P <sub>1-4</sub> <0,05	2,1 (1,5–3,3)	1,6 (1,4–2,0)	1,9 (1,7–2,3)	2,2 (1,9–2,6)
Грелин, пг/мл	738,6 (687,7–888,0)	503,4 (408,7–730,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	702,5 (540,7–872,4) P <sub>2-3</sub> <0,01	569,2 (507,0–650,6) P <sub>1-4</sub> <0,01	591,9 (423,2–809,5) P <sub>1-5</sub> <0,05	713,3 (650,6–816,5) P <sub>2-6</sub> <0,05	658,1 (571,6–858,4) P <sub>2-7</sub> <0,05	577,2 (515,5–727,7)
GIP, пг/мл	109,4 (79,2–205,5)	110,8 (83,5–187,1)	112,2 (90,7–126,5)	102,3 (79,6–192,6)	114,2 (74,3–149,4)	110,2 (76,8–183,6)	100,1 (80,2–140,0)	83,3 (68,5–143,4)
GLP-1, пг/мл	50,4 (46,5–67,3)	55,2 (43,9–72,1)	52,9 (47,8–68,8)	60,0 (41,1–66,7)	58,9 (43,8–74,9)	71,4 (54,1–79,9)	56,4 (38,2–91,2)	47,9 (30,2–79,0)
Глюкагон, пг/мл	192,2 (174,7–232,9)	202,5 (182,7–245,1)	205,8 (197,4–226,0)	217,8 (171,4–41,6)	201,7 (175,9–239,7)	224,0 (162,0–274,8)	209,9 (190,0–245,4)	217,0 (209,8–256,8)
Лептин, пг/мл	2067,0 (1227,2–3156,7)	5800,9 (3856,2–6340,0) P <sub>1-2</sub> <0,01	2504,1 (1669,7–3410,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5211,3 (4245,2–5781,2) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,01	5643,6 (3904,9–6414,0) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,01	2351,8 (1538,8–4463,6) P <sub>2-6</sub> <0,05 P <sub>4-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> <0,05	4023,2 (3007,1–4604,2) P <sub>1-7</sub> <0,05 P <sub>3-7</sub> <0,05 P <sub>6-7</sub> <0,05	4356,5 (3956,6–5744,5) P <sub>1-8</sub> <0,05 P <sub>3-8</sub> <0,05 P <sub>6-8</sub> <0,05
PAI-1, нг/мл	79,59 (50,46–113,51)	610,4 (332,3–890,3) P <sub>1-2</sub> <0,01	389,4 (294,2–601,8) P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,01	349,5 (185,7–936,0) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	560,0 (215,3–900,0) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,001 P <sub>3-6</sub> <0,001	128,8 (68,6–186,2) P <sub>2-6</sub> <0,01 P <sub>3-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> <0,01	222,3 (129,0–325,1) P <sub>1-7</sub> <0,05 P <sub>2-7</sub> <0,05 P <sub>4-7</sub> <0,05 P <sub>5-7</sub> <0,05	264,0 (123,6–379,8) P <sub>1-8</sub> <0,05 P <sub>2-8</sub> <0,05 P <sub>5-8</sub> <0,05 P <sub>6-8</sub> <0,05
Резистин, нг/мл	1,4 (1,1–1,8)	1,5(1,1–3,6)	2,2 (1,7–3,4)	1,7 (1,3–4,9)	1,8 (1,4–5,2)	2,1 (1,4–7,2)	1,7 (1,3–5,9)	2,1 (1,3–3,6)
Висфатин, нг/мл	1,1 (0,56–3,27)	1,5 (0,9–2,5)	1,38 (0,99–1,84)	1,32 (0,99–1,86)	1,84 (1,16–2,66)	1,23 (0,91–2,73)	1,18 (0,82–1,39)	1,24 (0,91–2,13)

адипокинов – адипсина и лептина кажется вполне логичной. Адипсин вырабатывается в процессе липолиза и стимулирует центр голода, а синтез лептина активируется при липогенезе и, как следствие, является стимулятором центра насыщения. Оба гормона имеют специальные рецепторы в гипоталамусе. Нормальный жировой обмен в организме регулируется чередованием выделения адипсина – при голодании, лептина – при насыщении [11, 12].

Адипсин, совместно с протеином, стимулирующим ацетилирование, повышает поступление глюкозы в адипоциты и усиливает в них синтез ТГ, регулируя, тем самым, плазменные уровни этих метаболитов [11]. Повышение концентрации адипсина (по сравнению с контролем) было зафиксировано у пациентов с ИМТ до 35 кг/м<sup>2</sup>, на фоне консервативного лечения составляя 2,7 (2,0–3,2) пг/мл. Возможно, высокий уровень адипсина компенсаторно нормализует сыровоточные уровни глюкозы и ТГ. У больных МО с ИМТ от 36 до 40 кг/м<sup>2</sup> содержание адипсина в сыворотке крови также оставалось повышенным (по сравнению с контролем). Однако у этой категории пациентов были зарегистрированы выраженные нарушения углеводного обмена на фоне нормальных показателей липидного обмена (табл. 2). У пациентов с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> значения адипсина не превышали норму и были сопоставимы со значениями, полученными до лечения. Данное

обстоятельство может быть связано с формированием компенсаторной реакции организма, предотвращающей избыточную гипертрофию адипоцитов и их гибель. Кроме того, возможно, как следствие такой реакции, – не только дальнейшее повышение уровней глюкозы до 7,3 (6,8–8,8) ммоль/л, но и рост сыровоточной концентрации ТГ – до 2,8 (2,0–3,2) ммоль/л.

У пациентов после ГШ, независимо от ИМТ, значения плазменных уровней адипсина были сопоставимы с аналогичными показателями до коррекции и не отличались от контрольных цифр (табл. 2).

Анализ причинно-следственных взаимосвязей между изменением углеводного и липидного профилей больных МС и содержанием адипсина однозначно свидетельствует об ауто- и паракринной регуляции активности адипоцитов: синтезируя адипсин, жировые клетки оказывают влияние на системные метаболические процессы, регулируя энергетический обмен.

Лептин является одним из главных регуляторов пищевого поведения. Продукция лептина жировыми клетками находится в прямой зависимости от ИМТ. Доказано, что лептинорезистентность является одним из патогенетических факторов развития ожирения [13]. Наше исследование позволило выявить, что у пациентов с ИМТ >31 кг/м<sup>2</sup>, независимо от способа коррекции МО, лептин значимо превышал контрольные цифры (табл. 3). Подтверждением явилось обнаружение по-

ложительных взаимосвязей между содержанием этого адипокина в плазме крови и ИМТ как у терапевтических ( $r=-0,780$ ,  $p=0,010$ ), так и у хирургических пациентов ( $r=-0,670$ ,  $p=0,01$ ).

Подавляющее количество исследователей считают, что рост лептина приводит к нарушению реализации инсулинового сигнала в клетках инсулинзависимых тканей [1, 2, 14]. В нашем исследовании было показано, что несмотря на увеличение плазменных уровней лептина у больных, перенесших ГШ (через 18 мес), пропорциональное росту ИМТ, показатели углеводного обмена, а также количество инсулина (с учетом показателей, полученных до лечения) было сопоставимым с контрольными значениями (табл. 2). На наш взгляд, выявленный факт свидетельствует об опосредованном влиянии лептина на развитие ИР при МС. Данная точка зрения поддерживается и другими авторами [14].

Грелин – лиганд рецептора гормона роста (GHS-R1a), продуцируемый преимущественно X/A-подобными клетками в слизистой оболочке желудка [15], оказывает непосредственное влияние на пищевое поведение, являясь так называемым «гормоном голода» [16]. Снижение циркулирующего грелина выявлено на фоне ИР при различных заболеваниях (ожирение, гипертония, СД2, синдром поликистозных яичников) [17].

Проведенное нами исследование свидетельствует о достоверно низких (по сравнению с контролем) уровнях грелина в плазме у больных МО до лечения и у больных МО, имеющих ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, на фоне консервативных мероприятий. Анализ литературы, а также наши собственные данные указывают на наличие отрицательных корреляций между грелином и секрецией инсулина в группах пациентов до лечения ( $r=-0,800$ ,  $p=0,020$ ) и больных с ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> на фоне терапевтической коррекции ( $r=-0,780$ ,  $p=0,001$ ) [16, 17]. Точных механизмов, посредством которых инсулин регулирует секрецию грелина, пока не выявлено [16, 17]. Кроме того, выявленные нами отрицательные связи между содержанием грелина и лептина в плазме у пациентов с МО до лечения ( $r=-0,950$ ,  $p=0,001$ ), а также больных МО с ИМТ  $>36$  кг/м<sup>2</sup>, получающих терапевтическую коррекцию ( $r=-0,760$ ,  $p=0,023$ ), свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения. Принимая во внимание положительное кардиопротекторное действие и гипотензивный эффект грелина [16, 17], можно предположить более благоприятный, в целом, прогноз хирургического лечения МО.

Важным клиническим признаком МС является склонность к тромбозам [18]. Одной из главных причин развития состояния гиперкоагуляции является повышенная продукция адипоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1). При этом уровень PAI-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы ЖТ [19].

В исследовании мы продемонстрировали прямую зависимость плазменного уровня PAI-1 от ИМТ в группах с консервативным ( $r=0,800$ ,  $p=0,004$ ) и хирургическим лечением МО ( $r=0,760$ ,  $p=0,001$ ). У терапевтических больных с ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>, а также у пациентов до коррекционных мероприятий, уровень этого адипокина оказался самым высоким, превышая (в среднем) более чем в 7 раз контрольные цифры (табл. 3).

Выявленная нами динамика изменений плазменных уровней PAI-1 может свидетельствовать о высоком риске развития тромботических осложнений при МС, что позволило включить тромботические осложнения в качестве одного из критериев диагноза МС.

Отдельного внимания заслуживает оценка у пациентов с МО содержания адипокинов – адипонектина, висфатина и резистина, секреция которых зависит от массы жировой ткани [12]. Согласно полученным результатам, плазменные уровни резистина – адипокина, вызывающего развитие ИР при ожирении, достоверно не изменялись во всех группах больных (терапевтических и хирургических) (в сравнении с нормой и аналогичными показателями до коррекции). Также не было обнаружено значимых изменений содержания в плазме (по сравнению с контролем) адипонектина и висфатина – адипокинов, напротив, повышающих чувствительность к инсулину [1].

Однако следует отметить, что концентрация *адипонектина* в плазме крови у пациентов до начала лечения была сниженной относительно контрольных значений, составляя, в среднем, 2,02 (1,4–3,1) против 3,6 (2,7–4,2) мкг/мл ( $p<0,05$ ). Физиологическое действие адипонектина направлено, прежде всего, на повышение чувствительности тканей к инсулину и усиление его эффектов в периферических тканях, в первую очередь в мышцах, печени и жировой ткани. Снижение секреции адипонектина при ожирении рассматривается как ведущий фактор развития ИР [20]. Учитывая полученные данные, терапевтическая и хирургическая коррекция ожирения нормализуют плазменные уровни адипонектина.

В то же время, отсутствие положительной динамики уровней адипонектина, резистина и висфатина *в зависимости от ИМТ* в терапевтической и хирургической группах подтверждает тот факт, что полученные в эксперименте результаты не всегда экстраполируются в клинику [21], и что может свидетельствовать в пользу того, что основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляются в пределах ЖТ, путем изменения ее чувствительности к инсулину. На наш взгляд, необходимо определение тканеспецифической экспрессии этих медиаторов клетками ЖТ – адипоцитами.

## Заключение

1. ГШ является более эффективным подходом к снижению избыточного веса.

2. У больных с терапевтической коррекцией МО появление гипергликемии и ИР при II ст. ожирения предшествует развитию гиперхолестеринемии и дислипотеидемии при III ст. ожирения.
3. У пациентов после бариатрической операции (ГШ), независимо от ИМТ, отсутствуют значимые отклонения углеводного и жирового обмена относительно контроля.
4. Нормальные показатели углеводного обмена, инсулина и С-пептида у больных после ГШ во всех исследуемых группах, в отличие от терапевтических пациентов, могут свидетельствовать о том, что кроме общепризнанного адипокинового влияния (лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др.) на чувствительность к инсулину и на его продукцию, могут влиять другие механизмы, связанные с секреторной активностью двенадцатиперстной кишки.
5. Выявленные отрицательные корреляции между грелином и секрецией инсулина и лептина в группах пациентов до лечения и больных с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> на фоне терапевтической коррек-

ции свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения.

6. Выявлена закономерность, указывающая на прямую зависимость продукции адипокинов – лептина и РАІ-1 от массы ЖТ. Основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляются в пределах ЖТ, путем изменения ее чувствительности к инсулину.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК №П329), а также в рамках Соглашения № 14.А18.21.1518.*

*Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.*

### Список литературы

1. Preedy VR, Hunter RJ. Adipokines. 6th ed. Enfield, N.H.: Science Publishers; 2011. p 458.
2. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85–97. doi: 10.1038/nri2921
3. Лаврик АС. Лечение морбидного ожирения: без хирургического вмешательства не обойтись. Здоровье Украины. 2008;8(1):55–56. [Lavrik AS. Lechenie morbidnogo ozhireniya: bez khirurgicheskogo vmeshatel'stva ne obyotis'. Zdorov'e Ukrainy. 2008; 8(1):55–56.] Available from: <http://health-ua.com/articles/2655.html>
4. Кириенкова ЕВ, Литвинова ЛС, Селедцов ВИ, Затолокин ПА, Аксенова НН. Влияние хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрешунтирование) при метаболическом синдроме на биохимические показатели крови. Клиническая и лабораторная диагностика. 2012;(12):3–5. [Kiryenkova YeV, Litvinova LS, Seledzov VI, Zalotkin PA, Aksenova NN. The impact of surgical correction of obesity (laparoscopic gastro-bypass surgery) under metabolic syndrome on the biochemical blood indicators. Klinicheskaja laboratornaia diagnostika. 2012;(12):3–5. Available from: <http://www.medlit.ru/journal/1010>]
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724–1737. doi: 10.1001/jama.292.14.1724
6. Бутрова СА, Плохая АА. Ожирение и сахарные диабет: общность этиологии и профилактики. Сахарный диабет. 2005;(3):45–50. [Butrova SA, Plokhaya AA. Ozhirenie i sakharnye diabet: obshchnost' etiologii i profilaktiki. Diabetes Mellitus. 2005;(3):45–50.] doi: 10.14341/2072-0351-5578
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131–2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
8. Mason EE. The Mechanisms of Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. Obes Surg. 2005;15(4):459–461. doi: 10.1381/0960892053723330
9. Шестакова ЕА. Инкретиновая и «антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы. Сахарный диабет. 2011;(3):26–29. [Shestakova EA. New glance at pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: incretin and antiincretin systems. Diabetes mellitus. 2011;(3):26–29.] doi: 10.14341/2072-0351-6220
10. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):38–44. [Schwarz V. Adipose tissue as an endocrine organ. Problemy Endokrinologii. 2009;55(1):38–44.]
11. Xia Z, Stanhope KL, Digitale E, Simion O, Chen L, Havel P, et al. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in increased energy expenditure in mice. J Biol Chem. 2003;279(6):4051–4057. doi: 10.1074/jbc.M311319200
12. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders. Nagoya J Med Sci. 2012;74(1–2):19–30.
13. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol 2000;62(1):413–437. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413
14. Soodini GR. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. Metab Syndr Relat Disord. 2004;2(2):114–123. doi: 10.1089/met.2004.2.114
15. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the

- growth hormone secretagogue receptor. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2001;12(3):118–122. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00362-3
16. Кириенкова ЕВ, Литвинова ЕВ, Селедцов ВИ, Затолокин ПА, Аксенова НН, Селедцова ИА. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм. 2012; (1): 3–8. [Kirienkova EV, Litvinova LS, Seledtsov VI, Zatolokin PA, Akse nova NN, Seledtsova IA. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. Obesity and metabolism. 2012;(1):3–8.] doi: 10.14341/2071-8713-5048
17. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5625–5629. doi: 10.1210/jc.2002-020776
18. Северина АС, Шестакова МВ. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2004;(1):62–67. [Severina AS, Shestakova MV. Narushenie sistemy gemostaza u bol'nykh sakharnym diabetom. Diabetes mellitus. 2004;(1):62–67.] doi: 10.14341/2072-0351-5905
19. Zagotta I, Dimova EY, Funcke JB, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Resveratrol suppresses PAI-1 gene expression in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:793525. doi: 10.1155/2013/793525
20. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, Klein S. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. Obesity (Silver Spring). 2007;15(3):640–645. doi: 10.1038/oby.2007.556
21. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):258S–261S. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):258S–261S. doi: 10.3945/ajcn.2009.28449C

**Литвинова Лариса Сергеевна**

д.м.н., зав. лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

**E-mail: larisalitynova@yandex.ru**

Василенко Мария Александровна  
Затолокин Павел Анатольевич

аспирант БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., зав. отделением реконструктивной и эндоскопической хирургии КОКБ; Калининград, Российская Федерация

Аксенова Наталья Николаевна

биолог лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

Фаттахов Николай Сергеевич  
Вайсбейн Игорь Зиновьевич

аспирант БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части КОКБ; Калининград, Российская Федерация

Миронюк Наталья Ивановна  
Кириенкова Елена Витальевна

к.м.н., врач-эндокринолог КОКБ; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского института БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация