

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Матвеев
Георгий Александрович

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА
МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ИНГИБИТОРА ОБРАТНОГО ЗАХВАТА
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Бабенко Алина Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Медикаментозные препараты для лечения ожирения в Российской Федерации.....	12
1.2 Характер распределения и типы жировой ткани	15
1.3 Изменение пищевого поведения у пациентов с ожирением.....	18
1.4 Изменения уровней гормонов у пациентов с ожирением.....	21
1.5 Изменения маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ожирением	28
1.6 Молекулярно-генетические аспекты ожирения и его лечения.....	29
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Объективный осмотр.....	36
2.3 Методы исследования.....	36
2.4 Статистический анализ данных.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	43
3.1 Исходные характеристики пациентов с ожирением.....	43
3.2 Динамика метаболических показателей, гормонов и биохимических маркеров, участвующих в метabolizme жировой ткани, у пациентов с ожирением в процессе терапии	59
3.3 Изменения метаболических показателей у пациентов с ожирением в группах респондеров/нереспондеров	72
3.4 Оценка взаимосвязей динамики постприандиального уровня гормонов после стандартного углеводного завтрака	75
3.5 Идентификация буровой жировой ткани у пациентов с ожирением, ее связь с метаболическими параметрами.....	83
3.6 Оценка динамики экспрессии генов регуляторов метаболизма клеток жировой ткани в процессе терапии сибутрамином	86
3.7 Характеристика причин выбытия пациентов и выявление предикторов развития побочных эффектов в связи с приемом сибутрамина	87
3.8 Выявление предикторов ответа на терапию	89
3.9 Разработка приложения для определения эффективности сибутрамина	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – это многофакторное хроническое рецидивирующее эпидемиологическое заболевание, которое можно предотвратить у значительной части больных [9]. Оно характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме и приводит к развитию сопутствующих заболеваний и осложнений, прогрессирующих с нарастанием избыточной массы тела. На сегодняшний момент ожирение является одним из самых распространённых хронических заболеваний в мире, от которого, наряду с избыточным весом [140, 185], страдает более трети населения мира. Если данные тенденции сохранятся, к 2030 году примерно 38% взрослого населения мира будут иметь избыточный вес, а еще 20% будут страдать ожирением [122]. В Российской Федерации (РФ) примерно 40% людей трудоспособного возраста страдают от избыточного веса, а у 25% диагностировано ожирение. Ожирение может приводить к развитию таких осложнений как дисфункция печени, нарушения дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата, приводить к нарушению фертильности, психологическим проблемам [154, 8], увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака, что в конечном итоге увеличивает смертность [106]. В основе развития кардиометаболических осложнений ожирения лежит формирование инсулинерезистентности (ИР), гиперинсулинемии, что, по мере истощения возможностей компенсаторных механизмов ведет к развитию сахарного диабета (СД).

Актуальность и степень разработанности темы исследования

В настоящее время в РФ имеется всего лишь 2 группы препаратов для лечения ожирения с центральным механизмом действия - агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (а-ГПП-1) и ингибитор обратного захвата нейромедиаторов (сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой (МЦ)). В то время как, для препаратов группы а-ГПП-1, в частности, Лираглутида уже известно большое количество факторов, предсказывающих ответ на терапию, для сибутрамина с МЦ предикторы ответа в настоящее время остаются малоизученными.

На сегодняшний день увеличивается количество данных, указывающих на то, что ожирение ассоциировано с развитием дисбаланса гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм и снижения чувствительности к ним. Общеизвестным является развитие резистентности к лептину и ослабление постпищевых пиков инкретинов. Уровень грелина при ожирении часто бывает снижен, а его снижение в ответ на прием пищи, которое в норме достигает 50%, ослаблено или вовсе отсутствует при ожирении. Между тем, причинные факторы этих отклонений, их связь с развитием метаболических нарушений при ожирении и

ответом на терапию, практически не изучены. Их изучение представляется ценным как в перспективах воздействия на эти гормоны (напрямую или опосредованно), так и их предикторной функции для назначения наиболее эффективной терапии.

На данный момент идет активное изучение механизмов переключения депонирования жировой ткани (ЖТ) из подкожного депо в висцеральное и для этого важным является изучение не только висцеральной жировой ткани (ВЖТ), но и подкожной жировой ткани (ПЖТ) при различных фенотипах ожирения. Однако, имеющиеся данные по оценке изменений в ПЖТ на уровне экспрессии генных маркеров воспаления (C-C motif ligand 2 (CCL2), miR155), гипоксии (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α)), дифференцировки клеток (ген адипонектина (ADIPOQ)), активации термогенеза и браунинга (побурения) (Термогенин, разобщающий белок 1 (UCP-1), митохондриальный разобщающий белок 3 (UCP-3), PR domain containing 16 (PRMD16)), морфологических изменений, на сегодняшний день представлены достаточно скучно. В частности, дискутабельна возможность “побурения” жировой ткани, мало изучены взаимосвязи экспрессии генов в ПЖТ с показателями в циркуляции, особенно на различных вариантах консервативной терапии. Изучение этих изменений представляется ценным как для понимания их вклада в характер течения ожирения, метаболизм ЖТ, опосредованное влияние на биохимические и гормональные показатели, так и для оценки их возможной роли в качестве предикторов снижения веса.

Комплексная оценка динамики данных показателей может быть полезной для понимания механизмов действия препарата на снижение веса. Все это в совокупности позволит разработать более персонализированные подходы к лечению ожирения, эффективность и безопасность которых сможет обеспечить долговременное и стабильное снижение веса.

Цель исследования

Идентифицировать метаболические, психологические, гормональные и молекулярно-генетические предикторы эффективности препарата сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой и разработать модель предикции ответа на лечение ожирения сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой для улучшения персонификации терапии.

Задачи исследования

1. Изучить уровни гормонов, участвующих в метаболизме жировой ткани и экспрессию в подкожной жировой ткани генов регуляторов метаболизма жировой ткани, ответа на гипоксию,

воспаления у пациентов с ожирением по сравнению с группой здорового контроля без ожирения, оценить их связь с метаболическими параметрами.

2. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) оценить наличие и метаболический объем бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ее связь с метаболическими параметрами.
3. Оценить динамику уровней гормонов, участвующих в метаболизме жировой ткани, показателей, характеризующих пищевое поведение, уровня тревоги/депрессии в процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой по сравнению с группой пациентов с ожирением, получивших аналогичные рекомендации по питанию и образу жизни, но без медикаментозной терапии.
4. Оценить динамику экспрессии в подкожной жировой ткани генов регуляторов метаболизма жировой ткани, ответа на гипоксию, воспаления у пациентов с ожирением в процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.
5. На основании полученных данных идентифицировать факторы, ассоциированные с ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой, ранжировать их по значимости вклада в прогноз и построить модель предикции ответа на терапию.

Научная новизна

Показано, что сохранение уровней гормонов-регуляторов энергетического баланса (грелин и лептин), характерного для здоровых людей, натощак и их физиологической динамики после еды, ассоциировано с лучшим ответом на терапию, что позволяет использовать их как предиктор ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой. Данные параметры вошли в математическую модель предикции ответа на терапию.

У пациентов с ожирением повышена экспрессия в подкожной жировой ткани маркеров воспаления ($\text{miR}155$, $\text{CCL}2$) и снижена экспрессия гена адипонектина по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела. Пациенты с худшим ответом на терапию характеризовались более выраженным повышением маркеров воспаления ($\text{miR}155$, $\text{CCL}2$) и гипоксии ($\text{HIF-1}\alpha$). Степень повышения маркеров воспаления ($\text{miR}155$, $\text{CCL}2$) была обратно взаимосвязана с эффективностью терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.

Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и выраженности тревоги/депрессии. В процессе терапии отмечено снижение балла по шкале эмоциогенного пищевого поведения и уровня тревоги/депрессии. Так как, анализ научных публикаций показал, что эмоциогенное пищевое поведение выступает в качестве предиктора неблагоприятного ответа на другие методы лечения ожирения, данные

результаты свидетельствуют о том, что сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой может быть препаратом приоритетного выбора при лечении пациентов с эмоциогенным типом пищевого поведения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Подтверждена высокая эффективность лечения ожирения сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой у пациентов с ожирением без противопоказаний к данному препарату по сравнению с пациентами, находящимися только на диетотерапии. Определена группа предикторов ответа на терапию снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии (возраст, вес и индекс массы тела, грелин, лептин, индекса секреции инсулина НОМА-В, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиновтропный полипептид, miR155, наличие бурой жировой ткани исходно). Продемонстрирована способность препарата улучшать метаболические параметры в том числе, через молекулярно-генетические механизмы, включающие активацию адаптационных механизмов ответа на развитие гипоксии, снижение маркеров воспаления, а также усиление экспрессии маркеров клеточной дифференцировки, отвечающих за повышение индикации бурой жировой ткани, однако, по результатам ранжирования предикторов ответа на терапию в конечную модель данные параметры не вошли. Терапия сибутрамином способствовала увеличению метаболического объема бурой жировой ткани и характеризовалась лучшим ответом на терапию по сравнению с пациентами, находящимися на диетотерапии, однако, так как очень малый процент пациентов имел бурую жировую ткань, в модель предикции ответа данный параметр не вошел. В ходе исследования были выявлены предикторы развития неблагоприятных побочных эффектов, ассоциированных с приемом сибутрамина, но не требующих его отмены. Со стороны сердечно-сосудистой системы, значимые прогностические факторы включали ухудшение метаболических показателей, которые демонстрировали тенденцию к нарастанию с увеличением продолжительности ожирения и возраста пациента. Со стороны неврологической системы, предиктором нежелательных явлений выступало наличие тревожного расстройства, что подтверждалось балльной оценкой тревоги по шкале HADS ≥ 7 . Со стороны гастроэнтерологической системы предикторов нежелательных побочных эффектов выявлено не было. На основании полученных данных разработана и обучена модель ответа на терапию сибутрамином с точностью прогноза 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно). Разработано веб-приложение, содержащее обученную модель.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. Дизайн исследования – продольное наблюдательное когортное исследование с использованием базы данных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (данные полученные при обследовании пациентов в рамках гранта Российского научного фонда (соглашение № 17-75-30052) и гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301)). Был выполнен анализ данных пациентов с ожирением, получавших терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой 10 мг/сут в течение 6 месяцев. Были проведены межгрупповые сравнения с группой здорового контроля и пациентов с ожирением находящихся на гипокалорийной диете без медикаментозного препарата. Для реализации поставленной цели использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также методы статистического анализа. По структуре исследование можно разделить на: 1 – изучение литературных данных согласно тематике исследования; 2 - рекрутинг пациентов в соответствии с критериями включения/невключения (пациенты направлялись для включения в исследование врачами-эндокринологами амбулаторного звена, врач амбулатории сам определял метод, которым предполагалось лечение, а врач-исследователь фиксировал включение пациента в данную группу); 3 - регистрация антропометрических данных, проведение лабораторных и инструментальных обследований до и через 6 месяцев от начала терапии; 4 – идентификация клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов, ассоциированных с ответом на терапию, оценка вклада изучаемых параметров для терапии снижения массы тела; 5 - построение и обучение модели ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой; 6 – создание веб-приложения, которое содержит обученную модель.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровни грелина, глюкозозависимого инсулинотропного пептида и адипонектина были снижены, а уровни глюкагоноподобного пептида-1 и лептина повышены у большинства пациентов с ожирением. Пациенты с аномальным тощаковым и постпрандиальным уровнем грелина, лептина и инкретинов, имели худшие метаболические параметры до лечения. Большинство пациентов с ожирением исходно имело доминантный эмоциогенный тип пищевого поведения и повышенный уровень тревоги. Их наличие было ассоциировано с

метаболическими нарушениями (дислипидемия, дисгликемия). У пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани выявлено снижение экспрессии маркеров клеточной дифференцировки жировой ткани (ADIPOQ, UCP-3), повышение экспрессии генов-маркеров воспаления (CCL2, miR155), а у пациентов с метаболическими нарушениями помимо более выраженного повышения CCL2, отмечено повышение экспрессии гена-маркера гипоксии (Hif-1 α).

2. Бурая жировая ткань лишь в 13,5% случаев выявлялась у пациентов с ожирением и ее наличие было ассоциировано с более молодым возрастом пациентов и лучшими метаболическими параметрами. Ее наличие было ассоциировано с лучшим ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой.

3. В процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой отмечалось улучшение профиля гормонов, регулирующих энергетических баланс, метаболических параметров, отмечалось снижение экспрессии CCL2, увеличение экспрессии UCP-3. Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и балла по шкале HADS, более того в процессе лечения отмечалось уменьшение балла как по шкале эмоциогенного пищевого поведения, так и по шкале HADS. В процессе терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой отмечалось увеличение метаболического объема бурой жировой ткани.

4. Наиболее значимыми предикторами снижения массы тела на 5% и более к концу 3-го месяца лечения, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу лечения, на терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой оказались: исходный индекс массы тела $\leq 44,9$ кг/м²; возраст ≤ 45 лет; уровень лептина ≤ 50 нг/мл; уровень грелина более 5,1 пг/мл. На основании информации об этих параметрах с использованием модели, разработанной с помощью алгоритма классификации XGBoost, точность прогноза составила 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно).

Степень достоверности и апробация результатов

Надежность и валидность результатов исследования определяются комплексом факторов, включая размер выборки, применение современных методологических подходов в клинической, лабораторной и инструментальной диагностике, а также использование передовых методов статистической обработки данных. Эти компоненты обеспечивают высокую степень объективности и точности выводов, что является критически важным для

интерпретации полученных результатов и их последующего применения в научной и практической деятельности.

Апробация результатов проводилась на международных конференциях и конференциях в Российской Федерации:

1. Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И. Федоров А.В., Бабенко А.Ю. «Роль изменения экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм жировой ткани при ожирении и метаболическом синдроме», XIV международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 2019 г.
2. Алексеенко Т.И., Матвеев Г.А., Волынец А.А., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. «Взаимосвязь уровня гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм, с уровнем биохимических маркеров ремоделирования миокарда, воспаления и фиброза у пациентов с ожирением», Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов-2019
3. Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И., Федоров А.В., Деревицкий И. В., Бабенко А.Ю. «Изучение генных маркеров метаболизма жировой ткани и гормонов, вовлеченных в его регуляцию». «Алмазовский молодежный формум'19».
4. Alekseenko T.I., Matveev G.A., Babenko A.Y., Vasilyeva L.B., Kondratov K.A., Fedorov A.V. «The study of the adipose tissue metabolism of patients with obesity and their hormones involved in its regulation» CODHy 2019, 11-13 April 2019, Sorrento, Italy, poster list 035.
5. Матвеев Г. А., Деревицкий И. В. «Модель предикции ответа терапии сибутрамином», секция - от новых знаний к новым терапевтическим подходам на основе математического моделирования в лечении сахарного диабета и ожирения». Школа для молодых ученых - персонификация терапии сахарного диабета и ожирения, акцент на сердечно-сосудистые исходы, НМИЦ имени В.А. Алмазова, 11-12 ноября 2020.
6. Матвеев Г. А., Деревицкий И. В., Бабенко А. Ю. «Шкалы предикции снижения веса при различных терапевтических подходах в лечении ожирения», секция - место ИТ- и биоинформационных технологий в прогнозировании формировании тактики при эндокринной патологии», IV Инновационный Петербургский медицинский Форум 27-29 мая 2021.
7. Матвеев Г. А., Хромова А.В., Бабенко А. Ю. «Changes in microRNA levels in subcutaneous adipose tissue in obese patients during therapy with a neurotransmitter reuptake inhibitor», 1st World Congress on Controversies in Obesity and Diabetes (CODi), 14-15 октября 2022, постерный доклад 014.
8. Матвеев Г.А. «Новые данные о механизмах действия редуксина», Санкт-Петербургская ежегодная школы ассоциации эндокринологов 2022, 18-20 ноября 2022, секция - конкурс лучшая научная работа по эндокринологии среди молодых ученых - 2022.
9. Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. «Ассоциация между грелином и систолической функцией правого желудочка у пациентов с ожирением и

дополнительными факторами риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ)», Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022, постерный доклад 10.12.2022.

10. Markina N.O., Zasypkin G.G., Matveev G.A., Babenko A.Yu. “Role of the brown fat tissue in metabolic health and efficacy of drug treatment of obesity” 2nd World Congress on Controversies in Obesity and Diabetes (CODi), 17-18 ноября 2023, постерный доклад №7.

11. Матвеев Г. А. “Гормональные и молекулярно-генетические характеристики метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения”, научно-практическая конференция с международным участием «инновации в эндокринологии–2024», Санкт-Петербург 27.04.2024.

Настоящее диссертационное исследование было выполнено в рамках программы научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда в рамках проекта № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков», который реализовывался в период с 2017 по 2020 годы. Дополнительным источником финансирования выступил грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Настоящее исследование проведено в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и основополагающими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, что подтверждается выпиской из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 года. Впоследствии, 12 февраля 2025 года локальный этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России также одобрил изменение названия диссертационного исследования, что было должным образом зарегистрировано. Перед включением в исследование каждый участник предоставил письменное информированное согласие, подписанное после тщательного разъяснения всех аспектов исследования и потенциальных рисков, что соответствует этическим нормам и стандартам, установленным для научных исследований.

Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение ожирения препаратаом сибутрамин внедрено в учебный процесс и практическую деятельность клинических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова».

Публикации

В рамках диссертационного исследования было опубликовано 13 научных статей, из которых 11 размещены в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных работ. Также опубликованы 9 тезисов докладов в сборниках научных съездов и конференций, из них 6 – в отечественных изданиях и 3 – в зарубежных. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины №2024684502 "Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение препаратом от ожирения Сибутрамин", заявка №2024682846 от 17.10.2024.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование включал комплексный анализ и систематизацию научной литературы по исследуемой проблематике, разработку методологического дизайна исследования, проведение набора и детального обследования участников, а также подготовку биологических образцов для лабораторных анализов, тщательную подготовку научных публикаций, таких как статьи, а также активное участие в научных мероприятиях, включая подготовку и представление постерных и устных докладов на международных конференциях и конгрессах. В рамках работы была осуществлена пункционная биопсия подкожной жировой ткани с последующей криофиксацией в жидким азоте и биобанкированием образцов. Кроме того, автор обеспечивал подготовку пациентов к инструментальным диагностическим процедурам, контролировал прием лекарственных препаратов и осуществлял динамическое наблюдение за пациентами на протяжении всего периода исследования. Важным аспектом работы стало проведение многофакторного анализа и обобщение полученных данных, а также создание структурированной базы данных пациентов.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование структурировано следующим образом: введение, три основные главы, включающие обзор научной литературы, описание материалов и методов, а также представление результатов исследования, обсуждение полученных данных, заключение, список сокращений и библиографический список. Объем работы составляет 140 страниц, в которых представлено 26 таблиц и 41 иллюстрация. Библиография насчитывает 207 источников, из которых 18 являются отечественными, а 189 – зарубежными.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Медикаментозные препараты для лечения ожирения в Российской Федерации

В РФ официально зарегистрированы 5 препаратов для лечения ожирения – орлистат, сибутрамин с МЦ, лираглутид, семаглутид и тирзепатид (еще не включены в клинические рекомендации), причем каждый из этих препаратов имеет свои положительные и отрицательные стороны. Стоит отметить, что в период проведения исследования официально зарегистрированными и разрешенными для лечения ожирения были только 3 препарата: орлистат, сибутрамин с МЦ, лираглутид. В настоящий момент наиболее перспективными представляются препараты, направленные не на ограничение притока энергетических веществ, а обладающие центральным механизмом регуляции аппетита, так как многие пациенты с ожирением имеют не только соматические, но и психологические проблемы, которые также становятся препятствием для успешного снижения веса и закрепления полученных результатов. Наличие дополнительного механизма увеличения расхода энергии также является очень полезной опцией в терапии ожирения. Касаясь вопросов коррекции ожирения, следует отметить, что одной из наиболее важных нерешенных проблем в лечении ожирения остается проблема удержания достигнутых результатов снижения веса. Установлено, что на фоне диетических мероприятий и дозированных физических нагрузок снизить вес получается практически у каждого второго пациента (47,3%) [132], а удержать достигнутый результат удается лишь трети их них [194]. Это связано с усилением чувства голода при попытках значимо снизить вес, сложностями долговременного соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, особенно у пациентов, с восприятием еды в качестве награды. В свете вышеприведенного, современные стратегии борьбы с ожирением акцентируют внимание на разработке и внедрении терапевтических подходов, обеспечивающих не только эффективное снижение массы тела, но и долгосрочное поддержание достигнутых результатов [15, 136]. Поэтому использование препаратов именно с центральным механизмом действия представляется наиболее перспективным для удержания достигнутого результата снижения массы тела. Из доступных препаратов на территории РФ на эту роль претендуют 4 медикаментозных препарата – Сибутрамин с МЦ, Лираглутид, Семаглутид и Тирзепатид.

В нашем исследовании мы использовали препарат сибутрамин с МЦ, так как он обладает всеми перечисленными эффектами и имеет относительно доступную стоимость и удобный режим приема (перорально, один раз в день). Кроме того, изучению предикции ответа на лираглутид посвящен целый ряд исследований, в то время как предикция ответа на сибутрамин с МЦ практически не изучена. Сибутрамин – медикаментозный препарат из группы ингибитора

обратного захвата нейромедиаторов (серотонин и норадреналин), однако при этом он практически не влияет на дофаминергическую систему. Данный механизм позволяет пациентам достигать и поддерживать состояние насыщения в течение продолжительного периода времени. Это приводит к значительному снижению количества потребляемых килокалорий, что является ключевым фактором в регулировании энергетического баланса организма и может способствовать достижению целей по снижению массы тела. Второй механизм заключается в усилении термогенеза через стимуляцию В2 и В3 адренорецепторов в жировой ткани, активирующим процессы липолиза. Эти механизмы содействуют эффективному снижению массы тела и, что ещё важнее, формированию новой модели пищевого поведения и пищевых привычек [28]. Препарат действует как на ограничение поступления, так и на увеличение расхода энергии через катехоламинергический механизм, поэтому он имеет ряд симптоандреналовых побочных эффектов. К ним относятся тахикардия, вазодилатация (гиперемия кожи с ощущением тепла), мигрень, повышение артериального давления (АД), сердцебиение, запор, тошнота, диспепсия, жажда, сухость во рту, бессонница, головокружение, нервозность, тревога, возбуждение, эмоциональная лабильность, потливость. Следует подчеркнуть, что указанные побочные эффекты проявляются с относительно низкой частотой и, как правило, носят транзиторный характер. Однако есть ограничения по применению препарата для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, недостаточным контролем артериального давления. Всем пациентам рекомендуется контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений во время лечения. В марте 2002 года итальянский регулирующий орган принял решение о временной приостановке рыночного разрешения на сибутрамин, обосновав это решение наличием 50 зарегистрированных побочных реакций, включая два случая летального исхода вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Впоследствии независимые экспертные обзоры, проведенные Европейским комитетом по патентованным лекарственным средствам и Агентством по регулированию лекарственных средств и медицинской продукции Великобритании (MHRA), пришли к выводу, что соотношение риска и пользы сибутрамина остается благоприятным [31]. Для уменьшения побочных эффектов был создан комбинированный препарат Редуксин, который содержит сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. Последняя обладает сильными сорбционными и неспецифическими дезинтоксикационными свойствами, что значительно повышает безопасность препарата. В РФ для лечения ожирения применяется именно эта комбинация сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы. Результаты исследования PRIMAVERA, проведенного на территории РФ, убедительно продемонстрировали отсутствие повышенного риска использования данного препарата в рутинной клинической практике у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Исследование

PRIMAVERA, в которой участвовали 69 810 человек, принимавших сибутрамин с МЦ в стандартных клинических условиях, демонстрирует, что в 92,5% случаев удалось достичь клинически значимых результатов — снижения веса на 5% и более. Результаты исследования PRIMAVERA, проведенного с целью оценки безопасности и эффективности сибутрамина в комбинации с МЦ в условиях реальной клинической практики, демонстрируют отсутствие повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных показал, что применение данной комбинации лекарственных средств характеризуется низким уровнем нежелательных явлений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности при использовании в терапевтических целях. [111]. Другие исследования сибутрамина с МЦ в медицине первичной медицинской помощи сообщают о снижении веса на 5% в 57-77% случаев [111]. Согласно результатам мета-анализа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований потери веса, лечение сибутрамином с МЦ увеличило абсолютный процент респондеров на 5% и 10% на 32% и 18% соответственно [164]. Эти данные свидетельствуют о низкой частоте нежелательных явлений, что подтверждает эффективность и безопасность Редуксина в контексте его применения для коррекции избыточной массы тела.

Сибутрамин с МЦ используется в повседневной клинической практике более 10 лет. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что эффективность лечения ожирения существенно увеличивается на фоне терапии Сибутрамином с МЦ: число пациентов, достигших снижения веса на 5% и 10% от их первоначального веса, выросло на 32% и 18%, соответственно [136]. Терапия сибутрамином с МЦ также оказывает влияние на отдаленные результаты: на 10-30% увеличивается число людей, которые успешно поддерживают снижение массы тела («успешный» означает поддержание 80–100% потерянного веса) [113, 164]. Метаболические эффекты сибутрамина с МЦ включают в себя уменьшение окружности талии, снижение уровня триглицеридов (ТГ), повышение уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с ожирением [164, 206].

Большое внимание оказывается изучению различных предикторов в отношении фармакологической терапии ожирения не только для эффективного снижения, но и удержания результата. Имеются данные, что на фоне терапии Сибутрамином с МЦ ранний ответ на лечение оказался надежным положительным предиктором, а наличие нарушений углеводного обмена - отрицательным предиктором потери веса и его поддержания [92]. Выявление конкретных предикторов ответа на терапию Сибутрамином с МЦ является важнейшей задачей для идентификации группы пациентов, в перспективе хорошо отвечающих на лечение для более оптимального назначения терапии.

1.2 Характер распределения и типы жировой ткани

Самым распространенным способом подтверждения диагноза ожирение является оценка индекса массы тела (ИМТ). Это отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. ИМТ варьируется от недостаточного веса (менее 18,5 кг/м²) до тяжелого или патологического ожирения (40 кг/м² и выше). Однако сценарии развития ожирения могут различаться и проходить либо по пути гиперплазии, либо по пути гипертрофии. Кроме того, важное значение имеет локализация преимущественного накопления жира – в подкожном депо, которое является физиологичной зоной для депонирования избытков энергии, либо в висцеральной области, вокруг органов и в них. Висцеральное и эктопическое накопление жира ассоциировано с худшим метаболическим прогнозом и установление механизмов переключения накопления с одного депо на другое является крайне важной задачей. Висцеральное ожирение (ВО) характеризуется преимущественным увеличением окружности талии, поэтому, как в клинических, так и в исследовательских целях, окружность талии, ключевой индикатор висцерального ожирения, является важным показателем избыточного веса/ожирения [106]. Согласно используемым в настоящее время рекомендациям по метаболическому синдрому (МС), ВО диагностируется при окружности талии ≥94 см у европейских мужчин и ≥80 см у европейских женщин [21, 22].

В зависимости от функций жировая ткань делится на белую, предназначенную для депонирования энергии в виде нейтрального жира, бурую (БуЖТ), участвующую в термогенезе, и бежевую – переходная форма, которая характеризуется появлением свойств бурой жировой ткани у белой при определенных условиях. В зависимости от локализации белая жировая ткань традиционно классифицируется на два основных типа, каждый из которых обладает уникальными метаболическими характеристиками. Первый тип — подкожная жировая ткань (ПЖТ), которая преимущественно располагается под кожей, выполняя функцию терморегуляции и механической защиты. Второй тип — висцеральная жировая ткань (ВЖТ), которая локализуется внутри брюшной полости и окружает внутренние органы, играя ключевую роль в метаболических процессах, включая регуляцию гормонального баланса и энергетического обмена. Как уже было сказано, ВЖТ привлекает особое внимание из-за его связи с различными заболеваниями, включая нарушение метаболизма глюкозы и липидов, инсулинерезистентность [82, 159], а также повышением смертности [106, 187]. Увеличение количества висцерального жира в организме также связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышает вероятность возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [82, 122, 135, 148]. ВЖТ, как ткань, которая активно участвует в гормональных процессах, имеет дисбаланс в производстве различных биологически

активных веществ (БАВ) и гормонов, таких как адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли, резистин и интерлейкин 6 (IL-6) [152]. В тоже время, в настоящий момент данные о влиянии ПЖТ при ожирении носят недостаточный и местами противоречивый характер.

Ответ на терапию при периферическом, с преимущественным накоплением ПЖТ, либо висцеральном, с преимущественным накоплением ВЖТ, ожирении при различных уровнях гормонов, адипокинов, биомаркеров может отличаться. Идентификация этих отличий позволит разработать персонифицированные подходы к профилактике развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и выбору терапии у пациентов с разным фенотипом ожирения.

Распределение белой жировой ткани (БЖТ) сильно влияет на метаболический риск. Увеличенный объем внутрибрюшного/висцерального жира связан с высоким риском метаболических заболеваний, тогда как увеличение количества жировой ткани на бедрах практически не вызывает метаболических заболеваний [30, 85].

Одной из характеристик ответа на терапию при ожирении рассматривают появление ЖТ с признаками и эффектами бурой ЖТ. За последние годы произошел взрыв знаний о БуЖТ, как на биологическом, так и на клиническом уровне. Установлено наличие двух фенотипов БуЖТ – классическая, заложенная при рождении и рекрутабельная – появление характеристик, типичных для БуЖТ у клеток белой ЖТ (этот процесс называют браунингом или «побурением» ЖТ).

В последние годы современные исследования привели к изменению парадигмы в нашем понимании потенциальной роли БуЖТ у взрослых людей. Хотя известно, что у взрослых людей при патологоанатомическом исследовании могут быть обнаружены очаги БуЖТ [100], попытки найти функциональную БуЖТ в течение жизни [33] или использовать ее термогенез для снижения массы тела [124, 196] в основном не увенчались успехом, поэтому считалось, что БуЖТ не имеет биологического значения для взрослых людей. Однако в последнее время в радиологической литературе появились сообщения об обнаружении БуЖТ у взрослых людей с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) (ПЭТ/КТ), что позволило предложить иную точку зрения. ПЭТ использует радиоактивные индикаторы, такие как ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), для измерения метаболической активности тканей. КТ обеспечивает детализацию анатомических структур с высоким разрешением. Объединение изображений ПЭТ и КТ предоставляет как функциональную, так и структурную информацию в одном изображении. В ходе использования ПЭТ/КТ для выявления и определения стадии опухолей [170] радиологи отметили небольшие, но отчетливые, неопухолевые скопления жировой ткани, то есть жира с высоким поглощением ^{18}F -ФДГ [96, 60].

В первой половине 2009 г. Виртанен и др [193] показали основные депо метаболически активного жира в шейно-надключичной области, которые имели Thermogenin, UCP-1, UCP-3 и гистологические характеристики БуЖТ. Также они продемонстрировали экспрессию (UCP-1), Type II iodothyronine deiodinase (DIO2) и β 3-адренергического рецептора, что указывает на потенциальную чувствительность БуЖТ человека как к гормональным, так и к фармакологическим стимулам. Другой маркер браунинга специфичный для БуЖТ UCP-3 – обильно встречается в БуЖТ (15,0 пмоль/мг белка), по сравнению с сердцем (2,7 пмоль/мг белка) и икроножной мышце (1,7 пмоль/мг белка), однако, концентрация данного маркера значительно ниже, чем UCP1 [154]. В тоже время имеются данные, подтверждающие прямую корреляцию между белками UCP3 и UCP1 в БуЖТ [101]. Несмотря на наличие в БуЖТ схожих маркеров браунинга, остается до конца не ясным принципиальное отличие этих белков в БуЖТ [154].

У грызунов и детей грудного возраста преобладающее депо является межлопаточным. Напротив, у взрослых людей наиболее частым местом обнаружения метаболически активной БуЖТ является шейно-надключичное депо в отдельной фасциальной плоскости в передней части шеи, у некоторых людей она распространяется в надключичную и грудную области [65]. Кроме того, процент взрослых людей с БуЖТ, у которых может быть активирована и обнаружена БуЖТ, может быть довольно высоким, поскольку недавние проспективные исследования с использованием холодовой стимуляции для увеличения активности БуЖТ и ее обнаружения с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показывают, что среди молодых людей 96% имеют функциональные клетки БуЖТ [189]. Таким образом, БуЖТ присутствует и может быть активирована у большинства взрослых людей, общая активность БуЖТ обратно пропорциональна ожирению и индексам метаболического синдрома, что позволяет предположить, что увеличение массы и/или активности БуЖТ может быть целью фармакологических и диетических вмешательств при лечении ожирения [53]. Следует отметить, что данный метод - ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, позволяет выявлять именно скопления классической БуЖТ, оценить ее метаболический объем. Для оценки рекрутабельной «бежевой» ЖТ он мало пригоден, так как клетки «бежевой» ЖТ в белой располагаются диффузно и плохо выявляются данным методом. Для оценки активности браунинга используются, в основном, молекулярно-генетические методы (индикация экспрессии генов-маркеров БуЖТ в ЖТ).

В настоящее время большое внимание уделяется влиянию различных медикаментозных препаратов для лечения ожирения на активацию БуЖТ.

В Исследовании «Сибутрамин-зависимая активация бурого жира у крыс: иммуногистохимическое исследование» в 2002 г. взрослым крысам вводили перорально сибутрамин в дозе 7 мг / кг / день в течение 4 недель. Вес тела контролировали ежедневно. По

результатам исследования лечение сибутрамином в течение 4 недель выявило значительное (около 8%) снижение массы тела. По сравнению с контрольной группой клетки ЖТ крыс, получавших сибутрамин, имели более интенсивное окрашивание на разобщающий белок 1 (UCP1), термогенный митохондриальный белок адипоцитов в межлопаточной области, то есть имели характеристики коричневых. Кроме того, ЖТ сибутрамин-леченных крыс характеризовалась: значительно большим количеством (около 45%) ядер коричневых адипоцитов, положительных в отношении гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксидом, фактора транскрипции, управляющего экспрессией UCP1; значительным уменьшением веса и объема депо БЖТ, но отсутствием значимых признаков трансдифференцировки белых адипоцитов в коричневые. Это исследование может подтверждать способность сибутрамина снижать вес путем селективной и устойчивой активации БуЖТ у грызунов [86].

В других исследованиях также было показано, что Сибутрамин стимулирует термогенез у крыс, вызывая устойчивое (>6 ч) увеличение потребления кислорода до 30%. Термогенный эффект сибутрамина является результатом центральной активации эфферентной симпатической активности, которая, в свою очередь, включает активацию бета-3-адренорецепторов. Считается, что симпатическая стимуляция БуЖТ через бета-3-адренорецепторы является причиной большого, 18-кратного увеличения утилизации в ней глюкозы, вызванной сибутрамином. Эти двойные эффекты сибутрамина на прием пищи и термогенез объясняют его эффект на снижение массы тела у животных [178].

Однако, в настоящее время имеется мало данных о влиянии сибутрамина с МЦ на метаболизм БуЖТ у людей, что является крайне актуальным вопросом для дальнейшего изучения.

1.3 Изменение пищевого поведения у пациентов с ожирением

В контексте комплексного подхода к терапии ожирения, краеугольным элементом стратегии выступает коррекция неправильного образа жизни, питания и физических нагрузок [23, 182]. Однако, расстройства пищевого поведения и нарушения регуляции аппетита, часто сопутствующие ожирению, существенно снижают эффективность соблюдения вышеупомянутых мер [5]. Таким образом, большинству пациентов необходимо эффективное медикаментозное лечение, направленное как на снижение веса, так и на коррекцию нарушений пищевого поведения (ПП). Однако нарушения ПП разнообразны, и подходы к их коррекции также различаются.

На основании данных Голландского опросника пищевого поведения (The Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) выделяют три основных типа пищевого поведения: ограничительное, экстернальное и эмоциогенное. Ограничительное пищевое поведение (ОПП) характеризуется цикличностью, при которой периоды самоограничения в еде сменяются эпизодами переедания, сопровождающимися интенсивным набором массы тела. Этот тип пищевого поведения связан с повышенным уровнем голода, что свидетельствует о нарушении гомеостатического контроля аппетита. Экстернальное пищевое поведение (ЭксПП) обусловлено повышенной чувствительностью к внешним стимулам, таким как вид аппетитной пищи, присутствие других людей, употребляющих еду, или реклама пищевых продуктов. В отличие от внутреннего гомеостатического контроля, который регулируется физиологическими параметрами, такими как уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, а также наполненность желудка, при ЭксПП доминирующую роль играют внешние факторы. Примечательно, что практически у всех пациентов с ожирением наблюдается присутствие данного типа пищевого поведения, что подтверждается многочисленными исследованиями [7,10]. Эмоциогенное пищевое поведение (ЭмПП) характеризуется тем, что стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональные переживания, такие как стресс, тревога или депрессия. Этот тип пищевого поведения тесно связан с развитием ожирения, так как около 60% пациентов с ожирением демонстрируют высокие баллы по шкале ЭмПП. Кроме того, ЭмПП ассоциируется с менее эффективным ответом на вмешательства, направленные на снижение массы тела, включая бariatрическую хирургию. Пациенты с данным типом пищевого поведения чаще сталкиваются с рецидивами набора веса после его снижения. В исследованиях М.Э. Такер (2022) было отмечено, что пациенты с ожирением и выраженным эмоциогенным пищевым поведением демонстрируют худший ответ на терапию агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), в частности, на лираглутид [4, 188]. Эти данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению ожирения, учитывающего индивидуальные особенности пищевого поведения каждого пациента. Данный тип ПП в наибольшей степени коррелирует с пациентами, обладающими импульсивными чертами личности и эпизодами депрессивных расстройств [40]. Его негативное влияние на эффективность программ снижения массы тела может быть обусловлено тем, что такие пациенты демонстрируют высокую степень импульсивности и низкий уровень самодисциплины. В противоположность этому, ограничительный тип ПП характеризуется осознанными попытками индивида контролировать свой рацион питания и критическим осознанием эпизодов переедания. Эти особенности способствуют снижению частоты развития ожирения и повышению эффективности интервенционных программ по снижению массы тела.

Исследования демонстрируют, что ограничительный тип ПП связан с более здоровым пищевым поведением [6].

В процессе проведения интервенционных программ по снижению веса характеристики ПП пациентов могут претерпевать изменения. Уменьшение баллов по типам ПП, ассоциированным с худшими результатами в снижении веса и его удержании (эмоциогенное и экстернальное ПП), может служить важным индикатором эффективности проводимой терапии [13, 41]. В частности, фармакологические препараты с центральным механизмом действия, модулирующие активность гипоталамических центров голода и насыщения, не только способствуют снижению веса у пациентов с ограничительным типом ПП, но и позволяют снизить балл по шкале DEBQ для данного типа ПП.

Модуляция ЭмПП представляет собой сложную задачу, требующую комплексного подхода. В отличие от других форм нарушений пищевого поведения, здесь ключевым фактором является эмоциональная регуляция, что делает необходимым применение психологических методик и фармакологических средств с антидепрессивными и серотонинергическими свойствами. Учитывая высокую распространенность ЭмПП среди пациентов с ожирением, когнитивно-поведенческая и внутриличностная терапия стали стандартными методами, однако их доступность и частота применения в России остаются низкими. Это подчеркивает значимость разработки и внедрения альтернативных терапевтических стратегий, включая фармакотерапию, направленную на коррекцию патогенетических механизмов [197, 69]. Дефицит серотонина и связанная с ним потребность в стимуляции его синтеза играют ключевую роль в патогенезе выраженного увеличения массы тела у пациентов с ЭмПП. Исследования J.J. Wurtman и R.J. Wurtman показали, что потребление пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, приводит к повышению уровня глюкозы и гиперинсулинемии. Эти метаболические изменения увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера для триптофана, что способствует его накоплению в центральной нервной системе и усилинию синтеза серотонина. Серотонин, как нейромедиатор, играет важную роль в регуляции аппетита и эмоционального состояния, что объясняет склонность пациентов с ЭмПП к употреблению «легких» углеводов в стрессовых ситуациях, что, в свою очередь, приводит к набору массы тела. На основании вышеизложенного, фармакологические агенты с серотонинергической активностью представляют значительный интерес для лечения ЭмПП. Однако на момент начала настоящего исследования данные о влиянии сибутрамина с МЦ на различные типы пищевого поведения у пациентов с ожирением были ограничены и требовали дальнейшего изучения.

1.4 Изменения уровней гормонов у пациентов с ожирением

В последние годы большое внимание уделяется влиянию гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм и влияющих на пищевое поведение, и как следствие на массу тела у пациентов с ожирением [12].

Диспропорциональное накопление белой жировой ткани при избыточном весе и ожирении сопровождается генерализованным изменением уровня некоторых адипокинов, а также их соотношения. Считается, что дисфункция жировой ткани и дисрегуляция адипокинов являются причиной или, по крайней мере, важным фактором повышения риска развития у людей с ожирением ряда сопутствующих заболеваний.

Одним из адипокинов, производимых преимущественно белыми адипоцитами ЖТ является лептин. Существует тесная связь между массой жира в организме и количеством синтезированного и секретируемого лептина [75, 141].

Лептин участвует в контроле массы тела и отложении жира посредством его воздействия на рецепторы гипоталамуса, что приводит к угнетению аппетита, а также к его влиянию на стимуляцию скорости метаболизма и термогенез [75, 141]. Лептин участвует не только в регуляции аппетита на уровне периферических органов, но и в формировании чувства удовольствия от еды. Он способен подавлять активность системы «еда – награда». Во время голодания уровень лептина снижается, а после приёма пищи, особенно при переедании, — повышается. Это позволяет поддерживать энергетический баланс в организме. В то же время, у людей с ожирением наблюдается тесная связь между уровнем лептина в крови и количеством жировой ткани в организме. Прогрессирование ожирения и трансформация в метаболически нездоровий фенотип, сопровождающаяся перераспределением жировой массы из подкожного депо в висцеральное, тесно коррелируют с усилением дисбаланса в системе адипокинов. В научных работах было продемонстрировано, что при ожирении существует внутренний механизм устойчивости к лептину при ожирении [128]. Несмотря на то, что уровень лептина в организме повышается, его действие становится менее выраженным, что может свидетельствовать о снижении восприимчивости к нему. Предпринимаются попытки оценить выраженность лептирезистентности различными методами: оценка растворимых рецепторов лептина в циркуляции и индекс свободного лептина (рассчитанный как отношение лептина (нг/мл) к рецептору лептина (нг/мл), умноженный на 100) [19, 144].

В настоящий момент единого определения лептирезистентности не установлено вследствие недостатка данных о молекулярных механизмах развития резистентности к данному гормону. Имеются данные о том, что после еды концентрация уровня лептина в крови у пациентов с ожирением повышается и, несмотря на анорексигенную функцию лептина,

подавления чувства голода не происходит, что можно трактовать как развитие лептинрезистентности [63]. С другой стороны, предполагается, что гиперлептинемия и неспособность высоких уровней данного гормона регулировать массу тела само по себе предполагает развитие резистентности к лептину и связанные с ней метаболические нарушения [123].

Однако, в определении лептинрезистентности нам представляется не менее важным изменение уровня постпрандиального лептина. В ряде исследований было отмечено, что у пациентов с нормальной массой тела постпрандиальный уровень лептина снижался после пищевой нагрузки (пища богатая жирами) в течение 2х часов по сравнению с исходными уровнями, в то время как в группе пациентов с ожирением уровень лептина практически не изменялся или немного увеличивался со 2 по 8й час исследования [166]. В рамках перорального глюкозотolerантного теста у пациентов с нормальной массой тела динамика уровня лептина не претерпевала существенных изменений. В то же время, у пациентов с ожирением наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя [166]. Согласно результатам других исследований, у лиц с нормальной массой тела уровень лептина либо остается неизменным [97], либо демонстрирует тенденцию к постепенному повышению в течение 180 минут после пищевой нагрузки, причем этот эффект более выражен после углеводной нагрузки [63]. Таким образом, постпрандиальная динамика лептина варьирует в зависимости от антропометрического статуса индивида, а также от состава потребляемой пищи, в частности, от преобладания углеводов или жиров. Отличия постпищевой динамики лептина при ожирении могут быть одним из признаков характеризующих лептинрезистентность.

Показано, что лабораторные животные с ожирением, получавшие высокоуглеводную диету (фруктоза, глюкоза), сохраняют низкий уровень лептина и остаются чувствительны к введению экзогенного лептина, в то время как высокожировая диета приводит к резистентности к лептину [36, 38, 173]. На лабораторных животных было показано, что при уровне лептина в сыворотке крови 10 нг/мл (соответствовало идеальной массе тела для грызунов), переносчик лептина в ЦНС был насыщен на 50% а при уровне 40 нг/мл доступ лептина к ЦНС блокируется, что приводит к увеличению массы тела и отсутствию подавления аппетита [37]. Кроме того, имеются данные, что уровень переносчика лептина повышается адреналином, глюкозой, этанолом, инсулином и снижается триглицеридами [14, 17].

Также, существует явный половой диморфизм: у женщин уровень лептина в крови выше, чем у мужчин [165]. Хотя некоторые исследования постулировали, что эти повышенные уровни лептина в крови у женщин были связаны с более высоким процентом подкожного жира в организме по сравнению с мужчинами, другие показали, что более высокие уровни лептина у женщин не зависят от массы жира [140]. Эти половые различия могут быть связаны со

стимулирующей ролью эстрогена или подавляющей ролью андрогенов в выработке лептина [98, 107].

Предполагается, что лептин может играть важную роль в обеспечении связей между ожирением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [80]. Это может быть обусловлено различными эффектами лептина, в том числе влиянием на кровяное давление [61], агрегацию тромбоцитов [55], образованием артериального тромбоза [42] и воспалительным сосудистым ответом [45]. Считается, что высокий уровень лептина связан со снижением растяжимости артерий, индекса функции кровообращения, лептин участвует в патогенезе атеросклеротического процесса через механизмы, отличные от сосудистой релаксации [58]. Также было показано, что лептин способствует ангиогенезу, регулирует остеобластическую дифференцировку, усиливает кальцификацию сосудистых клеток. Несколько исследований показали, что уровень лептина является предиктором инфаркта миокарда, коронарных событий и инсульта, независимо от индекса массы тела [158, 171].

Адипонектин — это адипокин, который в большом количестве производится и секretируется жировыми тканями и широко известен благодаря его антидиабетическому, противовоспалительному, антиатерогенному и кардиопротективному эффектам [117, 120, 125]. У пациентов с ожирением висцеральный жир может влиять на состояние здоровья через нарушение синтеза адипокинов. Адипонектин играет ключевую роль в энергетическом обмене, концентрация как общего адипонектина, так и высокомолекулярного адипонектина уменьшается при ожирении и увеличивается после потери веса. Уровень адипонектина находится в обратной зависимости не только от ИМТ, но и от уровня глюкозы, инсулина и триглицеридов, степени ИР и, что важно, количества висцерального жира [125]. При ожирении и СД2 изменяется экспрессия гена адипонектина в ЖТ, что приводит к снижению чувствительности к адипонектину и к ИР [120, 150]. После снижения веса уровни адипонектина повышаются вместе со специфическим увеличением количества наиболее биологически активных олигомеров. Интересно, что при тяжелом ожирении ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$) после потери веса (около 10% веса) повышается не только общий и высокомолекулярный адипонектин, но и уровни мономерной формы, что может предполагать функциональное восстановление жировой ткани после потери веса у пациентов с тяжелым ожирением [147].

Грелин — гормон, отвечающий за появление чувства голода, вырабатываемый преимущественно желудком и тонким кишечником [67, 150]. Грелин, многофункциональный пептидный гормон, синтезируется не только эндокринными клетками желудка, но и нейронами гипоталамуса, а также почечными клетками. Прогормон грелина преимущественно продуцируется Р/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Этот гормон существует в двух формах: гормонально неактивной (чистый пептид) и активной (октаноил-

грелин) [16]. Грелин обладает уникальной способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, оказывая прямое воздействие на гипоталамус [67, 93, 104]. Вентральная тегментальная зона мозга, являющаяся ключевой структурой в регуляции мотивации и поведения, демонстрирует повышенную активность под влиянием грелина. Это приводит к усилению стремления к потреблению вкусной пищи, алкоголя, а также к повышению активности опиоидной и эндоканнабиноидной систем, что, в свою очередь, усиливает субъективное ощущение удовольствия от этих стимулов. Кроме того, грелин индуцирует нерациональное и импульсивное поведение, что может способствовать развитию различных форм аддиктивного поведения. Примечательно, что у пациентов с ожирением наблюдается снижение концентрации грелина в крови, составляющее примерно 68% от уровня, характерного для лиц с нормальным весом [198]. Эта адаптивная реакция, вероятно, обусловлена компенсаторным механизмом, направленным на поддержание энергетического баланса в условиях положительного энергетического баланса. Таким образом, грелин представляет собой важный регуляторный пептид, играющий ключевую роль в регуляции пищевого поведения, мотивации и энергетического метаболизма. Его многогранное действие и способность влиять на различные физиологические и поведенческие процессы делают его объектом интенсивных научных исследований. В ряде исследований было установлено, что постпрандиальный уровень грелина у лиц с ожирением значительно ниже по сравнению с контрольной группой, имеющей нормальный ИМТ. Учитывая, что грелин является орексигенным гормоном, его снижение ассоциируется с подавлением чувства голода. У пациентов с ожирением, несмотря на прием пищи, сохраняется повышенная концентрация грелина, что может приводить к усилению чувства голода и, как следствие, к гиперфагии. В то же время у лиц с нормальной массой тела после приема пищи наблюдается значительное снижение уровня грелина, что свидетельствует о подавлении его секреции в условиях энергетического избытка, вызванного повышением концентрации глюкозы и других нутриентов [139]. Величина подавления секреции грелина коррелирует с количеством поглощенной энергии [48] и составом потребляемой пищи [19]. В стандартизованных условиях, при использовании стандартного углеводного завтрака, у здоровых индивидуумов уровень грелина снижается на 30-50% уже через 30 минут после приема пищи и остается на этом уровне в течение как минимум 120 минут [207]. В отличие от этого, у пациентов с ожирением динамика изменения уровня грелина менее выражена, что указывает на нарушение механизмов регуляции его секреции в ответ на прием пищи. Причин, приводящих к отсутствию подавления грелина в постпищевом статусе, может быть много, начиная от дисфункции в гене грелина и заканчивая продуцированием антител к рецепторам пептидов, которые противодействуют эффектам грелина, что приводит к нарушениям в продукции и действиях грелина [27, 49, 74, 90]. Низкий уровень грелина в плазме натощак, а

также отсутствие его адекватного снижения в постпрандиальном состоянии у пациентов с ожирением и СД2 могут быть объяснены развитием резистентности к данному гормону. Важно отметить, что степень нарушения секреторной функции грелина коррелирует с объемом висцерального жира и выраженностью ИР [2]. Эти наблюдения свидетельствуют о сложной патофизиологической взаимосвязи между метаболическими нарушениями, гормональной регуляцией аппетита и развитием метаболического синдрома.

Гормоны ЖКТ привлекают значительное внимание исследователей, особенно в контексте регуляции энергетического гомеостаза. Среди них инкретины, представляющие собой интестинальные гормоны с неясной до конца ролью в метаболических процессах. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), секretируемый L-клетками кишечника в ответ на прием пищи, является одним из наиболее активно изучаемых инкретинов. ГПП-1 действует как мощный сигнал сытости, что приводит к снижению потребления пищи, а также регулирует скорость опорожнения желудка. Его многофункциональность включает стимуляцию секреции инсулина, повышение пролиферации и выживаемости панкреатических β -клеток, ингибирование секреции глюкагона α -клетками и подавление аппетита. Механизмы влияния ГПП-1 на пищевое поведение, в основном, связаны с его воздействием на ЦНС. ГПП-1 активирует ГПП-1-чувствительные нейроны блуждающего нерва, что, в свою очередь, модулирует активность гипоталамических центров, регулирующих аппетит [176]. Кроме того, ГПП-1 непосредственно секreтируется в мозге и может воздействовать на специфические гипоталамические ядра [102]. ГПП-1 оказывает ингибирующее влияние на аппетит не только напрямую, но и через регуляцию продукции грелина [94, 103] и экспрессии растворимых рецепторов лептина (LepRs) [59]. Известно, что у пациентов с ожирением наблюдается увеличение количества LepRs, что является одним из механизмов развития резистентности к лептину. Агонисты ГПП-1 могут ингибировать этот процесс, сохраняя уровень свободного лептина и препятствуя увеличению массы тела [108]. В норме уровень ГПП-1 в крови низок натощак и значительно повышается после приема пищи [18]. Однако при ожирении наблюдается снижение секреции ГПП-1, что коррелирует с уменьшением чувства насыщения [175]. Интересно, что уровень ГПП-1 положительно коррелирует с ИМТ, уровнями инсулина и лептина, но отрицательно связан с адипонектином. Высокий уровень ГПП-1 у пациентов с ожирением может быть следствием центральной резистентности к этому гормону, аналогично резистентности к лептину и грелину [199]. Таким образом, нарушения чувствительности к ГПП-1 могут играть ключевую роль в патогенезе ожирения и ИР. ГПП-1 также вовлечен в регуляцию гедонистического контроля, включая пищевое поведение. Помимо сигналов насыщения, ГПП-1 снижает удовольствие от потребления алкоголя и наркотиков, что может объяснить повышенную склонность к зависимостям у пациентов с ожирением. Таким образом,

ГПП-1 представляет собой важный регулятор энергетического баланса и метаболических процессов, нарушения которого могут способствовать развитию ожирения и ИР. Понимание механизмов его действия открывает новые перспективы для разработки эффективных терапевтических стратегий в борьбе с этими заболеваниями.

Глюкозозависимый инсулинопротропный пептид (ГИП), представляет собой важный регулятор метаболизма, оказывающий комплексное воздействие на углеводный и липидный обмен. Помимо глюкозозависимой регуляции производства инсулина и глюкагона, ГИП способствует аккумуляции энергетических ресурсов, напрямую воздействуя на адипоциты [35] и участвуя в метаболизме липидов [138]. Одним из ключевых механизмов действия ГИП на жировую ткань является активация липопротеиновой липазы (LPL), фермента, катализирующего гидролиз триглицеридов, содержащихся в липопротеиновых комплексах. Это способствует повышению доступности свободных жирных кислот для синтеза триглицеридов в адипоцитах, что, в свою очередь, стимулирует процесс адипогенеза. В условиях повышенного уровня инсулина и нормальной чувствительности к нему, ГИП оказывает ингибирующее действие на липолиз в адипоцитах, снижая высвобождение свободных жирных кислот в системный кровоток. Одновременно с этим, пептид стимулирует синтез и депонирование триглицеридов в белой жировой ткани, способствуя поддержанию здорового баланса липидов. При развитии различных проявлений МС чувствительность ПЖТ к ГИП нарушается и это может являться одним из сигналов к переключению на накопление жира в ВЖТ. Однако, какие конкретно метаболические отклонения становятся «сигналом к переключению» в настоящее время не установлено и требует изучения. Исследования, посвященные роли ГИП при ожирении, МС и СД2, характеризуются значительной неоднородностью и противоречивостью. В одних работах отмечается повышение уровня ГИП у пациентов с СД2 [24], тогда как другие исследования демонстрируют нормальные [184] или даже слегка сниженные [192] показатели. Взаимосвязь между ожирением и уровнем ГИП также остается неясной: в ряде исследований не обнаружено прямой корреляции между этими параметрами у людей. Существуют данные, указывающие на повышение уровня ГИП у пациентов с ожирением и МС, однако связь его уровня с количеством компонентов МС не установлена [202]. Экспрессия рецептора ГИП в ПЖТ при ожирении подвержена даун-регуляции, что приводит к нарушению сигнальной передачи через этот receptor при ИР и ожирении. Более того, сам ГИП способен снижать чувствительность жировой ткани к инсулину, что может способствовать развитию и прогрессированию метаболических нарушений. Механизм действия ГИП на адипоциты неизвестен, и неясно, являются ли его эффекты на адипоциты прямыми или косвенными. Имеются доказательства того, что рецепторы ГИП экспрессируются на адипоцитах [142, 201], а их экспрессия в ПЖТ отрицательно коррелирует с ИМТ, ОТ и уровнем

ТГ [143]. В тоже время, в экспериментальных исследованиях было показано, что мыши с дефицитом GIPR, получавшие диету с высоким содержанием жиров, не развивали ожирение и инсулинерезистентность [84]. Другие исследования показали, что лечение антагонистом ГИП-рецептора приводило к снижению прибавки массы тела у мышей, которые получали рацион с высоким содержанием жиров, и потере веса у мышей с ожирением [31, 110, 136, 164]. Следовательно, модуляция эффектов ГИП может иметь практическую значимость в лечении ожирения [164].

В нормальных условиях уровень ГИП демонстрирует низкие значения натощак, а после углеводной нагрузки наблюдается его двукратное или трёхкратное повышение, с достижением пика к 60-й минуте [191]. При ожирении наблюдаются разнонаправленные изменения постпищевой концентрации ГИП: в одних исследованиях не выявлено значимых различий в динамике ГИП у лиц с нормальной массой тела и ожирением [191], в то время как в других работах зафиксировано значительное снижение постпрандиального пика ГИП у пациентов с избыточной массой тела [51]. В исследовании Шестаковой Е.А. и соавторов (2015) было выявлено увеличение постпрандиального пика ГИП, коррелирующее с повышением ИМТ [18]. Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены различными типами углеводной нагрузки и характеристиками исследуемых групп пациентов. Высокожировая диета способна напрямую стимулировать продукцию ГИП, одновременно снижая чувствительность к его действию, что приводит к формированию, по крайней мере, частичной резистентности. Отдельные исследования указывают на связь тощакового уровня ГИП с метаболическими параметрами, отражающими состояние здоровья. В работе Шестаковой Е.А. отмечен значимо более высокий уровень ГИП натощак у пациентов с ИР [59]. Исследование Goralska [89] выявило взаимосвязь между повышенным уровнем ГИП при ожирении и неалкогольной жировой болезнью печени. В работе Yamaoka-Tojo [199] наблюдалось значительное взаимодействие между концентрацией ГПП-1 и ГИП натощак, а также показателями липидного обмена, включая уровень ЛПВП, ТГ и концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

В то же время, в научной литературе практически отсутствуют исследования, посвящённые изучению постпрандиальной динамики уровня ГИП и ГПП-1 в контексте их взаимосвязи с метаболическими параметрами. Также не установлена их роль в качестве предикторов снижения массы тела при терапии сибутрамином в комбинации с МЦ. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения для более глубокого понимания патогенеза метаболических нарушений и разработки эффективных стратегий их коррекции.

1.5 Изменения маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ожирением

С ВО тесно ассоциировано хроническое воспаление, являющееся ключевым фактором развития ИР и МС [180], которое может как модулировать ответ на лечение, так и само является целью терапевтического воздействия. В последние годы биохимические маркеры активно применяются для оценки влияния ожирения и методов его коррекции на воспалительные процессы и оксидативный стресс (ОС). С-реактивный белок (СРБ) является одним из наиболее изученных маркеров воспаления, и его связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) хорошо документирована. Миелопероксидаза (МПО) — фермент, синтезируемый лейкоцитами, который в настоящее время признан ключевым маркером атеросклероза, воспаления и нарушения антиоксидантной защиты. Физиологическая роль МПО заключается в элиминации патогенов в нейтрофилах и макроцитах, однако в условиях как инфекционного, так и неинфекционного воспаления (например, при ожирении и метаболическом синдроме) активация МПО и других ферментов приводит к развитию оксидативного стресса. Этот стресс, в свою очередь, усиливает перекисное окисление липидов, что способствует дисбалансу прооксидантной и антиоксидантной систем и прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. МПО также играет важную роль в атерогенезе, нейтрализуя антиатерогенное действие ЛПВП [131]. Исследования показали, что при определенных условиях МПО, параоксаназа-1(ПАО-1) и ЛПВП могут формировать комплексы, в которых МПО и ПАО-1 взаимно ингибируют свою активность. Высокий уровень МПО коррелирует с повышенным уровнем СРБ и атерогенной ДЛП, что позволяет рассматривать МПО как независимый фактор риска атеросклероза и маркер воспалительного процесса [168]. В исследованиях показано, что МПО повышалась у людей с ожирением по сравнению с людьми без ожирения с СД, на основании чего авторами предположена регулирующая роль МПО в развитии ожирения [155]. В исследовании на мышах с ожирением было показано, что уменьшение активности МПО может оказывать положительное воздействие на многие органы, а именно на жировую ткань и печень [151].

ПАО-1 функционирует как ключевой антагонист МПО, обеспечивая универсальный механизм антиоксидантной защиты. Основной функцией ПАО-1 является ингибирование процессов перекисного окисления ЛПНП, что приводит к снижению генерации липидных пероксидов и, как следствие, уменьшению риска развития атеросклероза. В циркуляции ПАО-1 находится в комплексе с ЛПВП, что обеспечивает ее стабильность и биологическую активность. В связи с этим, снижение уровня ЛПВП ассоциируется с понижением концентрации ПАО-1 [62]. Недостаточная активность ПАО-1 в сыворотке крови коррелирует с усилением окислительного стресса (ОС) и повышением вероятности развития

атеросклеротических изменений [161]. В исследованиях на мышах было показано, что увеличение ПАО-1 в плазме способствовало существенному снижению массы тела и воздействие на нее может обеспечить преимущества для лечения гиперлипидемии и ожирения [50, 181]. Таким образом, можно предполагать, что ПАО-1 может являться одним из факторов, которые будут способствовать снижению веса у пациентов с ожирением на фоне медикаментозной терапии.

1.6 Молекулярно-генетические аспекты ожирения и его лечения

При ожирении происходят изменения экспрессии множества генов, вовлеченных в процессы дифференцировки адипоцитов, воспаления, фиброгенеза, браунинга/де-браунинга и понимание механизмов этих изменений способно помочь к разработке методов лечения ожирения, основанных на модуляции ключевых процессов регуляции активности ЖТ. В недавних исследованиях продемонстрировано, что ожирение изменяет профиль целого ряда генов и микроРНК [52] (малые некодирующие молекулы РНК (длиной 19–25 нуклеотидов), которые осуществляют регуляцию экспрессии генов путем воздействия на матричную РНК), включая гены вовлеченные в воспаление (miR-155, CCL2), ответ на гипоксию (Hif1a), генов регуляторов метаболизма и состояния клеточной дифференцировки (ADIPOQ, Leptin, UCP-1, UCP-3, PRMD16)

В 1995 и 1996 годах четыре независимые группы учёных обнаружили ген адипонектина (ADIPOQ). Для его выделения использовались разные методы, поэтому ген получил разные названия: apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1), Acrp30 (Adipocyte complement related protein), adiponectin и GBP28 (gelatine binding protein 28) [105, 130, 145, 169]. Согласно исследованиям, проведённым некоторыми учёными [76], ген ADIPOQ у взрослых людей в основном активен в ПЖТ, при этом его активность снижается при ожирении. Также имеются данные о том, что экспрессия гена ADIPOQ отрицательно связана с содержанием адипонектина в сыворотке крови, ИМТ и ОТ [3, 11]. LEPTIN – ген, кодирующий пептидный гомон лептин, локализован на хромосоме 7q31.31 и представлен 3 экзонами и 2 инtronами, также первоначально носил название «геном об». Имеются данные, что экспрессия гена LEPTIN связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [146] и сахарного диабета [118]. ADIPOQ и LEPTIN тесно связаны с метаболизмом глюкозы и липидов у лиц с ожирением, эти два цитокина могут играть решающую роль в метаболических расстройствах, связанных с ожирением [20].

HIF1a (фактор 1, индуцируемый гипоксией) — ведущий транскрипционный регулятор генов, детерминирующих факторы адаптации к гипоксии. Ген HIF1A находится на 14-й

хромосоме в области 14q21–q24 и состоит из 15 экзонов. HIF1 α является частью гетеродимерного белка HIF1, бета-субъединица которого экспрессируется постоянно, а альфа-субъединица регулируется кислородом. При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование пролина в молекуле HIF1 α пролилгидроксилазой, что приводит к протеасомной деградации. В состоянии гипоксии HIF1 α не гидроксилируется и накапливается, объединяясь с HIF1 β . Образующийся транскрипционный белок HIF1 связывается с индуцируемыми гипоксией генами, повышая экспрессию генов, ответственных за адаптацию клетки к гипоксии и стимулирующих эритропоэз, ангиогенез и ферменты гликолиза. HIF1 также регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, сосудистом тонусе, клеточной пролиферации, апоптозе, липогенезе, развитии В-лимфоцитов. На активность HIF-1 α в жировой ткани влияют множественные сигналы, включая адипогенез, инсулин и гипоксию при ожирении [99]. Ингибирование экспрессии HIF-1 α в жировой ткани мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, подавляло фиброз и уменьшало воспаление в жировой ткани [195]. Исследования показали, что селективное ингибирование HIF1 α в адипоцитах может быть эффективным терапевтическим подходом в коррекции метаболической дисфункции при ожирении.

Ген PRDM16 у человека расположен в первой хромосоме. Он кодирует белок массой 140 кДа, который содержит домен, напоминающий «цинковый палец». Этот белок является фактором транскрипции. Он может связываться с различными белками, которые влияют на структуру хроматина, и участвует в регуляции активности генов. PRDM16 контролирует экспрессию генов в разных тканях, активируя или подавляя их работу. PRDM16 — это белки, которые помогают превращать мезенхимальные стволовые клетки в клетки бурого жира или мышечной ткани [121]. Они регулируют процесс дифференцировки клеток в определённом направлении. В процессе образования коричневых адипоцитов включается ген PRDM16, который регулирует и направляет развитие клеток бурой жировой ткани через синтез белка, кодируемого этим геном. В коричневых адипоцитах белка PRDM16 больше, чем в белых жировых клетках [54]. У мышей подавление активности гена PRDM16 с помощью коротких шпилечных РНК приводит к утрате специфических черт бурых адипоцитов. Это свидетельствует о ключевой роли PRDM16 в процессе преобразования клеток бурой жировой ткани [172]. Увеличение количества белка PRDM16 в жировой ткани активизирует работу генов UCP1, что приводит к усилинию выработки тепла [54]. Исследование механизмов термогенеза в бурых адипоцитах поможет лучше понять их роль в лечении ожирения, сахарного диабета второго типа и атеросклероза [162, 172]. Согласно имеющейся информации, в терапии ожирения представляется перспективным применение активации белка PRDM16, который способствует образованию бурого жира и стимулирует превращение белого жира в бурый. Это

приводит к активации обмена веществ, усилинию процесса расщепления жиров, увеличению расхода энергии и, как следствие, к снижению массы тела.

UCP-1 (термогенин разобщающий белок 1) — это белок, который был обнаружен в митохондриях клеток бурого жира. Он играет ключевую роль в процессе термогенеза у новорождённых и животных, впадающих в спячку. UCP-1 составляет примерно 10% от всех мембранных белков в митохондриях клеток бурого жира [179]. Бурые адипоциты, несмотря на высокую митохондриальную активность, имеют низкую способность к синтезу АТФ, что связано с низким уровнем АТФ-синтетазы и UCP1, который ослабляет протонный градиент, способствуя термогенезу. UCP1 играет первостепенную роль в несократительном термогенезе, в отличие от других членов UCP-семейства [87]. В состоянии покоя активность термогенина подавляется пуриновыми нуклеотидами, преимущественно АТФ, а активаторами являются свободные жирные кислоты, которые отменяют ингибирование АТФ. Одна молекула длинноцепочечной жирной кислоты связывается с UCP1 и переносит ион водорода за один цикл, конкурируя с АТФ. Для активации UCP1 уровни свободных жирных кислот должны превышать уровни АТФ в 100 раз, что указывает на подавление активности UCP1 в физиологических условиях [78]. Сверхэкспрессия UCP1 может быть цитотоксичной и вызывать атрофию БуЖТ. Исследования на животных моделях выявили, что изменение энергетического баланса связано с изменениями транскрипции UCP1 в жировой ткани [79]. Усилия по использованию химических разобщителей в качестве препаратов против ожирения в 1930-е годы оказались неуспешными [91]. Будущие усилия по разгадке структурных детерминант, контролирующих активность UCP1, могут привести к разработке нового класса препаратов против ожирения.

UCP3 (Митохондриальный разобщающий белок 3) — это митохондриальный белок, участвующий в метаболизме энергии и терморегуляции (рассеивает градиент протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану, что приводит к производству тепла вместо АТФ для термогенеза). Экспрессируется в скелетных мышцах и бурой жировой ткани, где его активность имеет решающее значение для энергетического обмена. Улучшает чувствительность к инсулину и помогает контролировать вес тела. Участвует в метаболизме жирных кислот и снижает накопление активных форм кислорода. Экспрессия UCP3 может повышаться в ответ на физическую активность, что подчеркивает его роль в адаптации к различным энергетическим потребностям во время упражнений [1]. Изменения уровня UCP3 связаны с диабетом, ожирением и другими нарушениями обмена веществ [29, 66]. UCP3 исследуется как потенциальная цель для лечения ожирения и метаболических заболеваний из-за его роли в энергетическом балансе.

CCL2 (C-C motif ligand 2) или моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1) — представляет собой цитокин, который принадлежит к группе β -хемокинов. Он вырабатывается различными типами клеток, включая жировую ткань, микроглию, нейроны, активированные астроциты, опухолевые клетки, миелоидные клетки, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты и мононуклеарные фагоциты. Этот хемокин представляет собой белок массой 13 кДа, состоящий из 76 аминокислот. Ген, кодирующий его, расположен на 17-й хромосоме человека (chr.17,q11.2). Он является одним из самых мощных факторов хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих. Также он контролирует выход клеток из кроветворных органов и их перемещение к очагам воспаления. Значительное повышение уровня CCL2 существенно ингибирует способность инсулина стимулировать транспорт глюкозы в клетки, что приводит к гипергликемии и дисметаболическим нарушениям, сопровождающимся повышением уровня ЛПНП и триглицеридов [127]. В крупном эпидемиологическом исследовании, включавшем 2270 участников, была выявлена достоверная корреляция между высокими концентрациями CCL2 и повышенным риском развития атеросклероза, а также смертностью от инфаркта миокарда [70]. Увеличение концентрации хемокина CCL2 в адипоцитах приводит к активации их функциональных характеристик и способствует рекрутированию макрофагов в жировую ткань. В контексте патофизиологии ожирения, особенно при ИМТ более 35 кг/м², наблюдается корреляция между повышением уровня CCL2 в системном кровотоке и увеличением концентрации фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и других провоспалительных цитокинов [46]. Моноциты, циркулирующие в крови, под воздействием CCL2 мигрируют в висцеральную жировую ткань, где они дифференцируются в макрофаги. Более того, CCL2 стимулирует локальную пролиферацию макрофагов, что приводит к формированию провоспалительной микроокружения в висцеральной жировой ткани [25]. На ранних стадиях ожирения уровень CCL2 в крови и жировой ткани может оставаться стабильным или даже снижаться, но уже в этот период наблюдается значительное увеличение количества макрофагов в жировой ткани из-за их активного деления. На более поздних стадиях ожирения происходит активная миграция моноцитов в жировую ткань и их превращение в макрофаги [112, 205].

Увеличение расхода энергии — один из перспективных подходов к лечению ожирения. Одним из таких подходов в перспективе может являться воздействие на микро-RНК (miR). В настоящее время у человека, описано уже более 1500 представителей этого класса молекул. Изменения в их экспрессии отмечаются при очень многих патологических состояниях, miR принимают участие в различных биологических процессах — апоптозе, пролиферации, дифференцировке. Мишенями miR является около 60% генома. Регуляция генов при помощи miR осуществляется путем сайленсинга — подавления экспрессии генов-мишеней без

изменения последовательности нуклеотидов. Экспрессия miR является тканеспецифичной, однако, помимо эффектов внутри клетки, miR могут поступать за ее пределы и осуществлять свои функции в других клетках. Они обнаружаются в различных биологических жидкостях: крови (сыворотке, плазме), моче, слюне, спинномозговой жидкости. Последние данные указывают на то, что miR-155 имеет различные профили экспрессии и играет решающую роль в различных физиологических и патологических процессах, таких как дифференциация гемопоэтических линий, иммунитет, воспаление, рак и сердечно-сосудистые заболевания [77]. Недавние исследования показали, что экспрессия miR-155 играет потенциальную роль в развитии индуцированной гипергликемией нефропатии, а также опосредует вызванное ожирением воспаление и дисфункцию почек [204], сверхэкспрессия miR-155 в β -клетках нарушает секрецию инсулина и усиливает пролиферацию β -клеток [83], имеются данные, что в исследованиях на мышах гиперэкспрессия miR-155 в жировой ткани усугубляет фиброз [190] и усиливает воспаление в жировой ткани [114].

Изучение экспрессии генов и miR в ЖТ представляет собой современный инструмент, позволяющий лучше понять молекулярно-генетические пути реализации различных эффектов. Оценка их экспрессии и ее динамики у пациентов с ожирением различной степени и длительности, до и после снижения веса в процессе терапии ожирения сибутрамином с МЦ, позволит уточнить роль детерминируемых ими генетических путей в механизмах действия сибутрамина с МЦ.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено продольное наблюдательное когортное исследование с использованием базы данных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. В основу анализа легли данные, полученные при обследовании пациентов в рамках двух грантов: Российского научного фонда (РНФ) № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков» (сроки выполнения: 2017-2020 гг.) и Министерства науки и высшего образования РФ (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Учитывая вариабельность уровней гормонов инкретинового ряда (ГПП-1 и ГИП), а также отсутствие общепринятых нормативных значений для данных маркеров, в исследование была включена группа здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и половому составу с группой пациентов с ожирением. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие избыточного веса, отсутствие нарушений липидного и углеводного обмена, нормотензивность. Группа состояла из 19 человек (5 мужчин (26,3%) и 14 женщин (73,7%)) с ИМТ от 22 до 25 кг/м², уровнем глюкозы плазмы натощак ≤ 6 ммоль/л и средним возрастом 48,6 лет (диапазон: 26-65 лет). В данной группе были оценены уровни гормонов, для которых нормативные значения у лиц без ожирения не установлены.

При включении в исследование проводилось:

1. Исключение вторичных причин ожирения.
2. Оценка соответствия пациентов критериям включения/невключения.
3. Подписание информированных согласий: информированное согласие на участие в исследовании, дополнительное (при согласии пациента) информированное согласие на проведение биопсии подкожной жировой ткани, дополнительное (при согласии пациента) информированное согласие на проведение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (холодовой протокол).
4. Заполнение опросников: Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ), визуально-аналоговая шкала (ВАШ), состоящая из 4 вопросов (Насколько голодным вы себя чувствуете? Насколько сытым вы себя чувствуете? Насколько сильно вы хотите есть? Сколько пищи вы могли бы сейчас съесть?), опросник-анкета для определения качества жизни EQ-5D (версия на русском языке для России), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS),

5. Для стандартизации питания включенных пациентов обе группы с ожирением (изменение образа жизни и изменение образа жизни в комбинации с сибутрамином с МЦ) получали одинаковые рекомендации по коррекции питания: умеренное гипокалорийное питание 15 ккал/кг (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%, клетчатка 35 г/сут) или из расчета на идеальную массу тела по формуле Миффлина-Сан Жеора с коррекцией на уровень физических нагрузок.

6. Через 3–4 дня после полноценного ночного сна (не менее 7 часов) при стандартной температуре помещения (+22.С) проводилась оценка запланированных показателей.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, что подтверждается выпиской из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 года, 12 февраля 2025 года локальный этический комитет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России также одобрил изменение названия диссертационного исследования, что было должным образом зарегистрировано. Перед включением в исследование каждый участник предоставил письменное информированное согласие, подписанное после тщательного разъяснения всех аспектов исследования и потенциальных рисков, что соответствует этическим нормам и стандартам, установленным для научных исследований.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет;
2. ИМТ> 30 кг/м², алиментарный генез ожирения;
3. Готовность к выполнению рекомендаций по питанию, физической активности и терапии;
4. Документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании;

Критерии невключения:

1. Существенная патология сердечно-сосудистой системы: АГ с нецелевыми уровнями АД, наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше 2 ФК (NYHA), аритмий высокого риска;
2. Наличие СД;
3. Хроническая патология почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин;
4. Печеночная недостаточность, более чем 3-кратное повышение печеночных трансамина (АЛТ, АСТ);

5. Получаемая по любому поводу на момент начала исследования терапия иммуносупрессорами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами и другими васснижающими препаратами;
6. Указания на злоупотребление алкоголем;
7. Хирургическое лечение ожирения в анамнезе.

Критерии исключения:

1. Низкая комплаентность пациента (превышение суточного калоража пищи выше рекомендованного, не выполнение рекомендаций по приему препарата: отсутствие приема или перерывы в приеме препарата)
2. Развитие побочных реакций в ходе интервенции
3. Обширные травмы, тяжёлые инфекции, ОНМК и др. острые состояния и ситуации, препятствующие продолжению участия в исследовании

2.2 Объективный осмотр

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр:

1. Измерение роста в см, веса в кг, с расчетом ИМТ.
2. Оценка окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) выполнялась сантиметровой лентой, измерение проводилось у пациентов в положении стоя, без верхней одежды, в расслабленном состоянии на выдохе. Согласно рекомендациям ВОЗ, ОТ измеряли в области между нижним краем самого нижнего ребра и верхней точкой кости таза – подвздошного гребня, ОБ измеряли в наиболее выступающей части ягодиц в самой широкой части бедер по наиболее выступающим точкам живота спереди и ягодиц сзади.
3. Расчет соотношения ОТ/ОБ.
4. Оценка уровня АД проводилось у пациентов положении сидя с упором на спинку стула, на правой руке (рука располагается на столе, согнута в локтевом суставе и находится на уровне сердца) в состоянии покоя, манжета располагалась на 2 см выше локтевого сгиба, исследование проводилось дважды – фоновое измерение и после 5 минутного отдыха.

2.3 Методы исследования

Были взяты образцы крови натощак для оценки уровня глюкозы в плазме натощак, липидного профиля, уровня инсулина натощак, биохимических показателей.

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (CobasC311, автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и

комерческих наборов (наборы реагентов, Roshe, Швейцария). Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак (3,30-6,10 ммоль/л) с диапазоном измерения 0,11-41,1 ммоль/л; общий холестерин (ОХС) с диапазоном измерения 0,1-20,7 ммоль/л и нормальным значением 3,50-5,00 ммоль/л; ТГ сыворотки с диапазоном измерения 0,1-10,0 ммоль/л и нормальным значением < 1,77 ммоль/л; ЛПВП с диапазоном измерения 0,08-3,12 ммоль/л и нормальным значением нормальным значением для женщин >1,2 ммоль/л, для мужчин >1,0 ммоль/л. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobas e411, Roche, полностью автоматизированный иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов «Insulin Elecsys, Cobas e» (Roche, Швейцария), с диапазоном измерения 1,39-6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8-173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л x 0,144 = мкЕ/мл.

Индекс НОМА IR (индекс резистентности инсулина) был использован для расчета по формуле:

$$\text{НОМА IR} = \frac{G * I}{22,5}, \quad (1)$$

где G – глюкоза крови натощак, ммоль/л;
I - инсулин крови натощак, мкМЕ/мл;

Индекс НОМА В (индекс секреции инсулина) был использован для расчета по формуле:

$$\text{НОМА В} = \frac{20 * I}{G - 3,5}, \quad (2)$$

где I - инсулин крови натощак, мкМЕ/мл;
G – глюкоза крови натощак, ммоль/л;

У всех пациентов была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жиров и углеводов, регуляцию аппетита (ГПП-1, ГИП, грелин, лептин, адипонектин) натощак. Уровень грелина, адипонектина, ГПП-1 и ГИП в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-многометр, автоматизированный анализатор, США). Для грелина (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0-1000 пг/мл, для ГПП-1 (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0-25,0 пг/мл, чувствительность 0,04 пг/мл, для адипонектина (коммерческий набор BioVendor) диапазон измерения 0,026-100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для ГИП (коммерческий набор ELISA Kit for Gastric Inhibitory Polypeptide, Cloud-CloneCorp, США) диапазон измерения 61,7-5000 пг/мл, коэффициент чувствительности < 23,9 пг/мл, для

лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), DBC, США) диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Оценка уровней лептина в сыворотке крови, адипонектина в плазме крови проводилась иммуноферментным методом с использованием автоматического анализатора (Bio-Rad 680 – монометр, автоматизированный анализатор, США). Для адипонектина (коммерческий набор BioVendor) диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) DBC) диапазон измерения – от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Кровь на ГИП, ГПП-1, грелин и лептин забиралась натощак и через 60 минут после стандартного углеводного завтрака (СУЗ). Пациенты приносили СУЗ в день исследования самостоятельно с собой. Завтрак проверялся на соответствие врачом исследователем. СУЗ включал: 2 куска хлеба (50 грамм черного хлеба), 1 небольшой фрукт (яблоко 200 грамм или апельсин 200 грамм) и стакан сладкого сока (250 мл). Уровень гормонов и адипокинов у части пациентов с ожирением был оценен после стандартного завтрака.

Оценку СРБ проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Швейцария) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roshe, Швейцария). Исследование уровня миелопероксидазы (ИФА) выполнено набором реактивов Human Myeloperoxidase LotP203356, R&DSystems, нг/мл, параоксаназы 1 набором реактивов Paraoxonase 1 (PON1), LotL190801668, MyBioSource, мкг/мл.

Всеми пациентами было подписано отдельное информированное согласие на выполнение биопсии ПЖТ. Перед началом приема медикаментозного препарата и/или диетотерапии пациентам была выполнена биопсия ПЖТ путем пункции и аспирации подкожного жира из области передней брюшной стенки. Первичный забор выполнен у 74 пациентов: 51 пациент группы сибутрамин и 19 пациентов группы диета, забор через 6 месяцев терапии выполнен у 27 пациентов: 20 пациентов группы сибутрамин и у 7 пациентов группы диета). Пункция проводилась в утренние часы, натощак (не менее 8 часов отсутствия приема пищи), другой специализированной подготовки пациентов не требовалось. Пункция проводилась в положении лежа на спине с помощью обычных инъекционных игл по методу «free hand» (свободная рука). Получение аспирационного материала осуществлялось без обезболивания, с предварительной обработкой операционного поля 70 градусным спиртом. Прокол производили в околопупочной области на 2-3 см правее и ниже пупка (рисунок 1), затем тракционными движениями производили аспирацию ПЖТ.

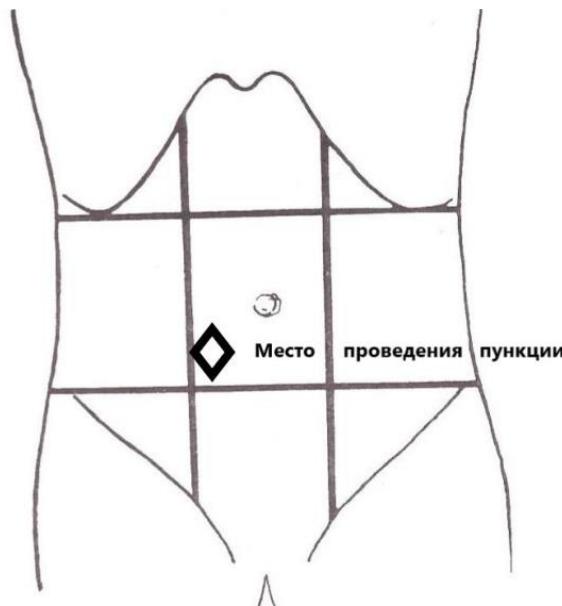


Рисунок 1 - Место расположения точки прокола для проведения пункционной биопсии подкожной жировой ткани

После проведения пункционной биопсии на место прокола накладывался стерильный лейкопластырь, который рекомендовалось снять через 1 час после исследования, далее ограничений не предусматривалось. Сразу после получения аспирата полученный материал делился на 2 аликовоты и упаковывался в 2 криовиала с заранее подписанными на них кодами пациентов. Затем полученные образцы сразу же помещались в специальный переносной танк (резервуар) с жидким азотом (-196⁰C) и доставлялись в Центр Коллективного Пользования (ЦКП) «Биобанк» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. В ЦКП образцы перекладывались из жидкого азота в специальные коробки и хранились в холодильнике при температуре -80⁰C.

Выделение РНК из жировой ткани: для разрушения и гомогенизации жировых образцов использовался Tissue Lyser LT и реагент ExtractRNA (Евроген, Москва, Россия). Для лучшей визуализации низконконцентрированного преципитата РНК в изопропаноле добавляли 1 мкл гликогена. Осадок РНК сушился на воздухе, растворялся в 20 мкл воды, свободной от РНКазы. Спектрофотометр NanoDrop (ThermoFisher) использовался для измерения качества и количества РНК. Концентрация во всех образцах составляла 0,5 нг / мкл, и хранилась при -80⁰C.

Анализ уровней матричной РНК (мРНК) и микроРНК проводили с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Обратную транскрипцию и амплификацию в реальном времени выполняли, используя аппараты Veriti 96-Well Thermal Cycler model 9902 (Life Technologies, США) и 7500 Real-Time PCR System (LifeTechnologies, США). Препараты РНК перед обратной транскрипцией разбавляли в 10 раз водным раствором тРНК E.coli (10

нг/мкл). Обратную транскрипцию мРНК выполняли с помощью случайных праймеров, обратную транскрипцию микроРНК выполняли с помощью праймера содержащего шпильку. Для детекции РНК генов Leptin, Adipoq, UCP1, UCP3, Prdm16, HIF-1 α , miR155 использовали наборы гидролизных зондов с праймерами. Детекцию мРНК гена CCL2 выполняли с помощью праймеров и реактива qPCR mix-HSYBR+ROX mastermix (Evrogen). Амплификацию производили по следующей программе: 10 мин при 95°C, затем 40-50 повторений последовательности шагов: 15 сек при 95°C, 30 сек при 60°C и 30 сек при 70°C. Относительные количества исследуемых нуклеиновых кислот определяли как $2(Cq_{max} - Cq)$, где Cq – значение цикла квантификации исследуемой мишени в конкретном образце, Cq_max – максимальное значение цикла квантификации исследуемой мишени во всех образцах. Относительные уровни экспрессии гена (RQ) в каждом образце вычисляли как $RQ = 2^{(Cq_{max} - Cq_{образец})}$.

Пациентам, подписавшим дополнительное информированное согласие, перед началом приема медикаментозного препарата выполнялась позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). ПЭТ/КТ по холодовому протоколу выполнено 24 пациентам: 15 пациентов группы сибутрамин и 9 пациентов группы диета, повторное исследование через 6 месяцев терапии выполнено у 16 пациентов: 10 пациентов группы сибутрамин и у 6 пациентов группы диета. Протокол ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ включал оценку уровня глюкозы сыворотки и внутривенную инъекцию 2 mCi (74 МВк) 18F-ФДГ. Пациенты обследовались утром, от 9:00 до 13:00 ч. В палате пациенты располагались лежа на спине при термонейтральных условиях (22°C) в течение 1 часа и затем подвергались умеренному холodu (16°C) в течение 2 часов. После 1-го часа подвергания холоду 18F-ФДГ вводился внутривенно, а просмотр ПЭТ/КТ выполнялся после второго часа подвергания холоду. Исследование проводилось в положении лежа с удобным изголовьем для головы и шеи. Исследование выполнялось в трех проекциях с просмотрами по 6 минут в каждом положении. Шесть - семь положений кровати необходимы, чтобы оценить области, где бурая жирная ткань обычно находится. Исследование начиналось с компьютерной томографии низкой дозы (30 мКл), затем немедленно ПЭТ. Суммарная радиационная доза от компьютерной томографии низкой дозы и введенного радиоактивного изотопа составляла приблизительно 2.8 mSv. 18F-ФДГ является маркированным аналогом глюкозы, который поглощается метаболически активными тканями (сердцем, ЦНС и БуЖТ). 18F-ФДГ чаще всего накапливается в надключичном, шейном, паравertebralном и парааортальном отделах, которые являются наиболее частыми местами локализации классической БуЖТ. Величина активации БуЖТ 18F-FDG была выражена в виде стандартного значения поглощения (SUV), которое определялось как средняя активность 18F-ФДГ в каждом интересующем объеме (VOI) (в килобеккерелях на

см³), поделенная на введенную дозу (в мегабеккерелях), умноженную на массу тела каждого пациента (в килограммах). Оценивались максимальное стандартизованное значение поглощения (SUV_{max} в г/мл) и общий объем БуЖТ (см³).

2.4 Статистический анализ данных

В рамках данного исследования был осуществлен статистический анализ с применением программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) для операционной системы Windows. Данные были представлены в виде медианы и квартилей, а также в процентах. Корреляционный анализ был проведен для выявления взаимосвязей между различными параметрами. Анализ распределения исследуемых переменных выявил отклонения от нормального распределения, что было подтверждено тестом Колмогорова-Смирнова. Расчет дисперсии осуществлялся с использованием теста Левена. Ввиду неоднородности распределения данных в некоторых группах применение стандартных параметрических методов, таких как t-критерий Стьюдента, оказалось нецелесообразным. В связи с этим для анализа исследуемых групп были применены непараметрические методы статистики. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни, а для анализа двух зависимых выборок — Т-критерий Вилкоксона. Для оценки влияния фактора на зависимую переменную с учетом воздействия других факторов была применена модель множественной линейной регрессии. Для нивелирования влияния сопутствующих факторов в условиях неоднородности исследуемых групп был использован метод парного подбора (matched pairs), что позволило обеспечить сопоставимость групп и повысить точность результатов. С целью оценки значимости вклада в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, использовался метод ранжирования предикторов по коэффициенту регрессии (метод логистической регрессии) с предварительной предобработкой данных по методу MICE, позволяющий заполнить пропуски в данных с помощью прогноза пропущенных значений на основе имеющихся в каждом конкретном случае. Разработка моделей предикции ответа на медикаментозную терапию проводилась также с помощью методов машинного обучения на языке программирования Python 3.8. В качестве модели машинного обучения был использован метод градиентного бустинга деревьев (XGBoost), дополнительно для увеличения качества и стабильности решения были использованы методы рекурсивного отбора параметров и фильтрации данных методом оценки Шепли. Используя результаты клинических испытаний, она была обучена оценивать вероятность преодоления порога снижения веса. Модель была оценена по показателю точности с использованием перекрестной проверки без исключения.

Предсказательная способность модели подтверждена с помощью метода кросс-валидации, где оценка качества модели была произведена 10 раз при разбиении датасета на тренировочную и тестовую выборку в соотношении 1:10. Доверительный интервал, полученный по результатам такой валидации методом t-критерия Стьюдента, показывает стабильность полученной модели. Также адекватность обученной модели подтверждается значениями ROC и PR AUC - значения обоих параметров больше 0.5 и свидетельствуют о том, что классификатор не является случайным. Для расчетов точности использовалась библиотека sklearn. Мощность исследования при расчете на 50 пациентов составила 0.8. Критический уровень значимости (р) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Исходные характеристики пациентов с ожирением

Было проведено обследование 125 человек, из которых, согласно критериям включения, в исследование был включён 91 пациент с ожирением. В исследовании участвовали пациенты молодого возраста (средний возраст — $38,6 \pm 11,3$ лет). Среди них было 22% мужчин и 88% женщин. Средний индекс массы тела ($36,6 \pm 5,3$ кг/м²) соответствовал 2 степени ожирения, 42 пациента (46,2%) имели ожирение 1 степени, 28 пациентов (30,8%) — ожирение 2 степени, а 21 пациент (23%) — ожирение 3 степени. Средний уровень гликемии был в норме ($5,3 \pm 0,7$ ммоль/л), однако, по данным перорального глюкозотолерантного теста, выполненного по месту жительства, у 11 пациентов (12,1%) были выявлены начальные нарушения углеводного обмена. Индекс HOMA-IR составил $5,9 \pm 5,0$, что свидетельствует о наличии инсулинерезистентности. Уровень артериального давления при включении был в пределах нормы (120 (110; 130) / 70 (70; 80) мм рт. ст.), но 19,8% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу артериальной гипертензии. Дислипидемия наблюдалась у 63 пациентов (69,3%), из них только 2 пациента (2,2%) получали статины на момент начала исследования. Более подробная информация о пациентах представлена в таблице 1 (результаты указаны в виде медиан и квартилей).

Таблица 1 - Характеристика пациентов с ожирением, включенных в исследование

Исследуемые параметры	Пациенты, n = 91	Референсные или целевые интервалы, где применимо
Возраст, лет	40 (30; 48)	-
Масса тела, кг	101,5 (90; 119)	-
ИМТ, кг/м ²	35, 5 (32,45; 40,0)	< 25
ОТ, см	МиЖ	108 (96; 118)
	Мужчины	117,5 (108; 124,5)
	Женщины	106 (94; 113)
ОБ, см	МиЖ	118 (111; 124)
	Мужчины	112,5 (109; 120)
	Женщины	119 (113; 124)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,36 (5,07; 5,63)	3,3-6,1
Инсулин натощак, пмоль/л	144,6 (83,54; 195,5)	17,8-173,0
HOMA-IR	4,72 (2,61; 7,76)	< 2,77
HOMA-B	227,05 (147,4; 338,2)	>100
ОХС, ммоль/л	5,02 (4,42; 5,78)	< 4,5
ХС ЛПВП, Ммоль/л	МиЖ	1,33 (1,0; 1,53)
	Мужчины	1,03 (0,84; 1,44)
	Женщины	1,36 (1,08; 1,56)

Продолжение таблицы 1

Исследуемые параметры	Пациенты, n = 91	Референсные или целевые интервалы, где применимо
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95 (2,49; 3,61)	< 3,0
ТГ, ммоль/л	1,38 (0,96; 1,75)	< 1,7
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	< 140
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	< 85

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

У пациентов со стажем ожирения более 10 лет отмечается ухудшение метаболических параметров (более высокий уровень индекса HOMA-IR (5,23 vs 6,15, p=0,03), ОХС (5,3 ммоль/л vs 4,33 ммоль/л, p≤0,001) и ЛПНП (3,2 ммоль/л vs 2,39 ммоль/л, p≤0,01)), а также характеризовались более старшим возрастом (p≤0,001). Помимо этого в группе 3 у женщин отмечен более высокий уровень глюкозы крови натощак (5,1 ммоль/л vs 5,5 ммоль/л, p≤0,01), а у мужчин группы 3 более высокий уровень глюкозы крови (5,54 ммоль/л vs 5,3 ммоль/л, p≤0,01) и более высокий уровень инсулина крови натощак (218,3 пкмоль/л vs 93,1 пкмоль/л, p≤0,01). Других отличий между группами выявлено не было (рисунок 2).

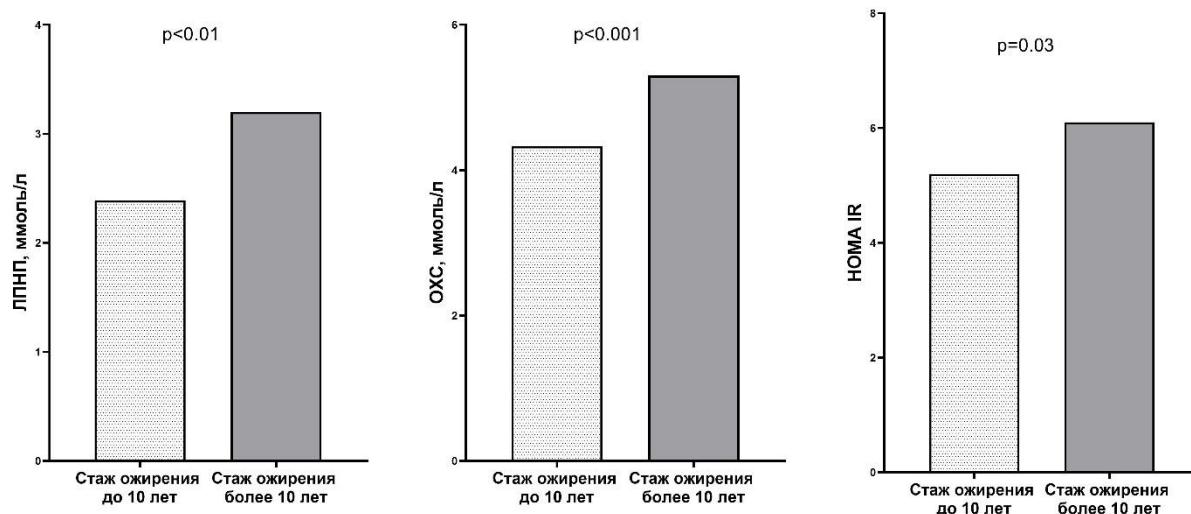


Рисунок 2 – Отличия показателей липидного и углеводного обмена в зависимости от длительности (стажа) ожирения

Таким образом, наша группа пациентов с ожирением характеризовалась метаболическими нарушениями в виде инсулинерезистентности и дислипидемии. Отмечено нарастание данных метаболических изменений с длительностью ожирения (максимальные изменения данных показателей выявлены у пациентов со стажем ожирения более 10 лет).

В качестве биохимического маркера воспаления был оценен СРБ, а в качестве маркеров оксидативного стресса были оценены уровни миелопероксидазы (МПО) и параоксаназы-1 (ПАО-1) (таблица 2).

Таблица 2 - Уровень маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ожирением, включенных в исследование

Показатель	Ожирение до лечения	Референсные интервалы/контроль
СРБ*, мг/л	4,27 (2,1; 8,7)	*
Миелопероксидаза, нг/мл	100,3 (30,0; 244,2)	<200
Параоксаназа, мкг/мл	2,12 (1,32; 2,98)	0,56-8,2

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; * Для высокочувствительного С-реактивного белка приняты интервалы значений, соответствующие риску сердечно-сосудистых событий: <1 мг/л – низкий риск, 1,0-3,0 мг/л – умеренный риск, > 3 мг/л – высокий риск

В целом, уровень СРБ в обследованной группе соответствовал высокому риску (>3 мг/л), также были обнаружены различия по половому признаку: у женщин уровень СРБ был выше и соответствовал высокому риску, а у мужчин — умеренному (4,7 мг/л против 2,5 мг/л, $p = 0,04$). Не было выявлено различий в уровне СРБ в зависимости от стажа ожирения и нарушений углеводного обмена. СРБ имел четкую положительную корреляционную связь со сМТ ($p=0,028$, $r=0,28$), ИМТ ($p=0,001$, $r=0,39$), ОБ ($p=0,001$, $r=0,36$). Корреляционной связи с показателями углеводного и липидного обменов не выявлено.

При оценке МПО и ПАО-1 отклонений в их уровнях выявлено не было. Отличий уровня МПО и ПАО-1 в зависимости от пола, стажа ожирения, нарушений углеводного обмена выявлено не было. Взаимосвязей МПО с весоростовыми показателями, и показателями углеводного обмена выявлено не было. Отмечается положительная взаимосвязь МПО с ЛПОНП ($p=0,021$, $r=0,36$), ТГ ($p=0,020$, $r=0,36$) и КА ($p=0,034$, $r=0,33$). Взаимосвязей ПАО-1 с весоростовыми показателями, и показателями углеводного обмена выявлено не было.

Таким образом, было установлено, что у женщин из исследуемой группы риск сердечно-сосудистых заболеваний был высоким, а у мужчин — умеренным. При этом риск возрастал с увеличением массы тела пациентов.

У всех включенных в исследование пациентов были оценены уровни лептина, адипонектина, грелина, ГПП-1 и ГИП натощак. Уровни исследуемых гормонов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Уровень гормональных показателей, вовлеченных в метаболизм жировой ткани, у пациентов с ожирением

Показатель	Уровень натощак	Референсные интервалы или здоровый контроль
Грелин, нг/мл (n=91)	3,06 (2,01; 4,94)	8,07 (0,53; 19,6)
ГПП-1, нг/мл (n=91)	3,75 (2,8; 4,37)	0,2 (0,0; 0,54)
ГИП, пг/мл (n=91)	173,14 (121,2; 286,5)	607,91(37,42; 1117,21)
Адипонектин, мкг/мл	МиЖ (n=91)	8,0 (5,13; 12,4)
	М (n=20)	7,0 (4,7; 9,5)
	Ж (n=71)	9,4 (5,4; 14,1)
Лептин, нг/мл	МиЖ (n=91)	67,38 (39,23; 88,92)
	М (n=20)	22,8 (10,22; 39,23)
	Ж (n=71)	78,75 (50,3; 97,31)

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулинопротонный пептид;

Уровень лептина был значимо повышен ($p \leq 0,001$) в группе пациентов с ожирением по сравнению со здоровым контролем, и его уровни были существенно выше у женщин с ожирением ($p \leq 0,001$), по сравнению с мужчинами. В связи с существенными различиями в уровне лептина, его оценка проводилась отдельно для мужчин и для женщин. Как среди мужчин, так и среди женщин, наблюдалась чёткая корреляция между уровнем лептина и сМТ ($p = 0,002$, $r = 0,52$ для мужчин, $p = 0,003$, $r = 0,34$ для женщин). Также прослеживалась связь между уровнем лептина и ИМТ ($p = 0,004$, $r = 0,62$ для мужчин, $p = 0,002$, $r = 0,36$ для женщин). У женщин была выявлена сильная положительная взаимосвязь с ОБ ($p < 0,001$, $r = 0,43$), у в то время как для мужчин была характерна положительная связь с ОТ ($p = 0,009$, $r = 0,58$). Взаимосвязей с показателями углеводного обмена выявлено не было ни в одной из групп. Уровень лептина коррелировал с показателями липидного обмена только в группе мужчин: отрицательно с ОХС ($p = 0,03$, $r = -0,38$) и ЛПНП ($p = 0,02$, $r = -0,52$). Обнаружена положительная взаимосвязь лептина и СРБ ($p = 0,05$, $r = 0,43$ для мужчин, $p = 0,003$, $r = 0,35$ для женщин), миелопероксидазы (в общей группе ($p = 0,035$, $r = 0,33$), для мужчин ($p = 0,003$, $r = 0,88$), и для женщин ($p = 0,01$, $r = 0,24$)).

Уровни адипонектина значимо не отличались от нормы, их медиана у мужчин и женщин находилась у нижней границы референсных интервалов. Его уровни у мужчин и женщин существенно не отличались ($p = 0,09$).

Уровень адипонектина отрицательно коррелировал с ОТ ($p = 0,01$, $r = -0,57$), с ОТ/ОБ ($p = 0,008$, $r = -0,27$). Взаимосвязей с показателями углеводного обмена выявлено не было. Отмечена положительная взаимосвязь адипонектина с уровнем ЛПВП ($p = 0,008$, $r = 0,31$) и

отрицательная с КА ($p=0,02$, $r=-0,26$). Отрицательные взаимосвязи уровней адипонектина с ОТ и уровнем СРБ достигли статистической значимости только у мужчин ($p=0,04$, $r=-0,47$).

Для оценки метаболического здоровья нами оценено соотношение показателей лептин/адипонектин. Соотношение лептин/адипонектин положительно коррелировало с СМТ ($p=0,04$, $r=0,47$ для мужчин, $p=0,001$, $r=0,39$ для женщин), ИМТ ($p=0,006$, $r=0,60$ для мужчин, $p=0,004$, $r=0,33$ для женщин), ОТ ($p=0,006$, $r=0,60$ для мужчин, $p=0,005$, $r=0,32$ для женщин), ОБ ($p=0,001$, $r=0,71$ для мужчин, $p=0,02$, $r=0,27$ для женщин). В группе мужчин выявлена положительная корреляция с ОХС ($p=0,007$, $r=0,59$ для мужчин) и ЛПНП ($p=0,009$, $r=0,58$ для мужчин), в группе женщин отрицательная связь с уровнем ЛПВП ($p=0,003$, $r=-0,34$ для женщин) и КА ($p=0,005$, $r=0,32$ для женщин). Отмечена положительная связь соотношения лептин/адипонектин с СРБ ($p=0,002$, $r=0,67$ для мужчин, $p=0,02$, $r=0,27$ для женщин) и миелопероксидазы в общей группе ($p=0,011$, $r=0,39$).

Уровень грелина натощак был значимо ниже нормы и ниже, чем в группе здорового контроля ($p=0,04$). Его уровень был существенно выше у женщин ($p\leq 0,01$).

Отмечена слабая положительная взаимосвязь грелина с ИМТ ($p=0,03$, $r=0,25$) и ОБ ($p=0,04$, $r=0,24$). Статистически достоверных данных о взаимосвязи грелина с показателями углеводного и липидного обмена выявлено не было. Отмечена положительная корреляция грелина с адипонектином ($p<0,001$, $r=0,45$). Зависимости уровня грелина от показателей воспаления и оксидативного стресса обнаружено не было.

Уровень ГПП-1 у пациентов с ожирением был значимо выше, чем у здоровых людей контрольной группы ($p<0,001$).

Достоверных взаимосвязей с весоростовыми показателями выявлено не было, в изолированной группе с предиабетом была выявлена сильная положительная взаимосвязь уровня ГПП-1 с уровнем инсулина ($r=0,8$, $p=0,017$) и индексом НОМА-ИР ($r=0,84$, $p=0,01$). ГПП-1 имел отрицательную связь с ТГ ($p=0,001$, $r=-0,41$), ЛПОНП ($p=0,001$, $r=-0,42$) и КА ($r=-0,39$, $p=0,01$). Отмечена отрицательная взаимосвязь уровня ГПП-1 с уровнем миелопероксидазы ($p=0,009$, $r=-0,40$).

Уровень ГИП у пациентов с ожирением был значимо ниже, чем у здоровых людей контрольной группы ($p<0,001$). Достоверных взаимосвязей ГИП с метаболическим показателями, углеводным и липидным обменами, биохимическими маркерами воспаления и оксидативного стресса.

У всех пациентов с ожирением был оценен постпищевой уровень гормонов после стандартного углеводного завтрака. Анализ данных показал, что медиана уровня лептина после СУЗ существенно снижалась как у мужчин, так и у женщин, а достоверных отличий в динамике ГПП, ГИП и грелина после СУЗ получено не было. Затем было выполнено сопоставление

постпищевой динамики уровня данных гормонов с таковой у здоровых людей (данные, полученные при анализе литературы). Согласно данным литературы, уровень грелина снижается на 30-50% через 60 минут после еды [198], уровень ГИП и ГПП-1 повышался $\geq 50\%$ от исходного через 30-60 минут после еды [18], а данные о динамике лептина носят противоречивый характер [63, 123]. Детальный анализ показал, что адекватное подавление уровня грелина после еды (на 30-50% от исходного) отмечалось лишь у 30% обследованных пациентов с ожирением, недостаточное подавление или его отсутствие – у 70%. При оценке постпищевого уровня лептина выявлено, что снижение уровня лептина после СУЗ отмечалось у 18% пациентов, а его повышение у 82% обследуемых. Анализ постпищевого уровня ГПП-1 выявил его повышение в 40% случаев и его адекватное снижение (на 50% от исходного) в 60% случаев. При рассмотрении постпищевого ГИП адекватное повышение его уровня (на 50% от исходного) было выявлено у 44%, а снижение у 66% пациентов.

Отмечены гендерные различия: уровень грелина (4,1 нг/мл vs 1,89 нг/мл, $p \leq 0,002$) и лептина (71,7 нг/мл vs 17,4, $p \leq 0,001$) в постпищевом статусе был достоверно выше у женщин. Других достоверных отличий в динамике исследуемых показателей выявлено не было.

На основании полученных данных можно говорить о том, что обследованная группа пациентов с ожирением характеризовалась не только изменением уровня гормонов, характеризующих пищевое поведение натощак (повышение уровня лептина, дефицит грелина и ГИП), но и их существенным разнонаправленным изменением после СУЗ. Учитывая, что у здоровых людей без ожирения уровень ГИП и ГПП-1 очень низкий натощак, а после еды повышается, в среднем, на 50% от исходного, тощакового уровня, высокий уровень ГПП-1 натощак с отсутствием дальнейшего прироста можно расценивать как резистентность и/или нарушение механизмов регуляции его выработки в ответ на обычный стимул. Уровень ГИП, напротив, был резко снижен натощак и не повышался в ответ на стимул, что указывает на дефицит данного инкретина. Уровень орексигенного гормона грелина, напротив, в норме наиболее высок натощак и снижается на 30-50% после еды. Значимое снижение уровня грелина натощак и отсутствие его постпрандиального снижения у пациентов с ожирением указывают на наличие резистентности к данному гормону. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе резистентности к грелину, и их потенциальной роли в патогенезе ожирения.

Высокая частота ассоциации нарушенного гормонального ответа на пищевые стимулы с метаболическими нарушениями (дислипидемией, дисгликемией), позволяет рассматривать резистентность к изученным гормонам как признак метаболических нарушений. Учитывая, что резистентность к гормонам, регулирующим аппетит и энергетический метabolизм, может

существенно влиять на эффективность снижения веса в процессе различных вмешательств, данные изменения были оценены как возможные предикторы ответа на лечение.

Были изучены взаимосвязи динамики уровня гормонов, регулирующих метаболизм жировой ткани, через 1 час после углеводной нагрузки.

В результате шестимесячного курса терапии сибутрамином с МЦ наблюдалось статистически значимое повышение уровня грелина как натощак, так и после стандартного углеводного завтрака ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Эти данные подробно представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Динамика грелина натощак и через час после стандартного углеводного завтрака в процессе 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Референсные значения	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
Грелин, нг/мл	8,5-16,6	3,32 (2,3; 5,89)	7,2 (3,22; 8,93)	0,02
Грелин через 1 час, нг/мл	↓ на 30-50%*	3,78 (2,01; 4,37)	8,4 (2,8; 9,95)	0,03
% снижения/увеличения	↓ на 30-50%*	+13,9	+16,7%	-
p	-	0,11	0,32	-

Примечание: * Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest. 2001 Jun;24(6):RC19-21. doi: 10.1007/BF03351037. PMID: 11434675.

После 6 месячной терапии сибутрамином статистически достоверных изменений уровня ГПП-1 и ГИП получено не было. Детально данные представлены в таблицах 5-6.

Таблица 5 - Динамика глюкагоноподобного пептида 1 натощак и через час после стандартного углеводного завтрака в процессе 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Показатели ЗК	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
ГПП-1 натощак, нг/мл	$0,22 \pm 0,13$	3,76 (2,8; 4,33)	3,7 (2,9; 4,5)	0,72
ГПП-1 через 1 час, нг/мл	↑50% и более *	3,84 (2,5; 4,7)	3,91 (2,6; 5,0)	0,73
% снижения/увеличения	↑50% и более *	+2,12	+7,71	-
p	-	0,88	0,39	-

Примечание: *Шестакова ЕА, Ильин АВ, Шестакова МВ, Дедов ИИ (2015) Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения. Ожирение и обмен веществ 12(1):16–19.

Таблица 6 - Динамика глюкозозависимого инсулинопептида натощак и через час после стандартного углеводного завтрака в процессе 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Показатели ЗК	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
ГИП, пг/мл	607,91 ± 215,5	234,89 (124,1; 366,0)	210,24 (133,7; 232,9)	0,73
ГИП через 1 час, пг/мл	↑50% и более *	199,08 (106,0; 279,2)	183,33 (109,4; 222,2)	0,42
% снижения/увеличения	↑50% и более *	-15,24	-12,8	-
p	-	0,65	0,35	-

Примечание: *Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A (2001) The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord 25(8): 1206–1214. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801655>

Таким образом, можно предположить, что низкий уровень ГИП и высокий уровень ГПП-1 натощак, а также отсутствие их изменений в постпищевом статусе, вероятно, является признаком резистентности к ГПП-1 и дефицита ГИП.

Отмечено статистически значимое снижение уровня лептина через 1 час после стандартного углеводного завтрака, которое нарастало к 6 месяцу терапии. Стоит отметить, что данные изменения в группе мужчин носили характер тенденции ($p=0,06$), вероятнее всего это связано с небольшой выборкой мужской части пациентов завершивших исследование. Детальное изменение уровня лептина натощак и после стандартного углеводного завтрака в процессе терапии сибутрамином представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Динамика лептина натощак и через час после стандартного углеводного завтрака в процессе 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель в общей группе	Референсные значения	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
Лептин, нг/мл	0,5-27,6	76,21 (45,9; 107,9)	65,62 (37,2; 95,5)	0,04
Лептин через 1 час, нг/мл	-	69,25 (45,8; 93,2)	58,31 (27,8; 88,3)	0,006
% снижения/увеличения	-	-9,2	-11,2	-
p	-	<0,001	0,004	-
Показатель в группе мужчин	Референсные значения	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
Лептин, нг/мл	0,5-13,8	26,1 (10,0; 38,1)	19,15 (13,7; 24,7)	0,06
Лептин через 1 час, нг/мл	-	20,5 (8,3; 25,7)	16,67 (10,7; 19,8)	0,06

Продолжение таблицы 7

Показатель в группе мужчин	Референсные значения	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
% снижения/увеличения	-	-21,45	-12,95	-
p	-	0,004	0,68	-
Показатель в группе женщин	Референсные значения	Исходные показатели	Показатели через 6 месяцев терапии	p
Лептин, нг/мл	1,1-27,6	86,6 (68,7; 110,9)	75,24 (44,3; 98,5)	0,05
Лептин через 1 час, нг/мл	-	79,34 (64,6; 94,8)	66,92 (42,4; 90,5)	0,09
% снижения/увеличения	-	-8,4	-11,1	-
p	-	0,001	0,02	-

Таким образом, можно говорить, что терапия сибутрамином приводит к достоверному снижению не только уровня лептина натощак, но и к снижению постпрандиального уровня лептина как в группе мужчин, так и в группе женщин. В целом, полученные данные указывают на формирование нарушений ответа на пищевой стимул для ряда гормонов при ожирении, что может влиять на ответ на терапию ожирения. В тоже время, терапия сибутрамином может обеспечивать положительную динамику некоторых гормонов (грелин, лептин).

У части пациентов (39 человек) была произведена оценка генов регуляторов метаболизма и состояния клеточной дифференцировки (ADIPOQ, Leptin, UCP-1, UCP-3, PRMD16), ответа на гипоксию (HIF-1 α), воспаления (miR-155, CCL2). Так как референсных интервалов для этих показателей не установлено, сравнение осуществлялось с группой здорового контроля (ГЗК), как это представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Экспрессия генетических маркеров в подкожной жировой ткани у пациентов с ожирением и их сравнение с группой здорового контроля

Показатель	Экспрессия генетических маркеров в ПЖТ до лечения, n=39	Экспрессия генетических маркеров в ПЖТ в группе здоровый контроль, n=10	P
ADIPOQ	3,01 (2,18; 3,89)	6,305 (2,3; 7,68)	0,039
Leptin	4,6 (3,89; 5,86)	4,26 (3,12; 5,41)	0,5
HIF-1 α	12,95 (4,39; 30,2)	20,95 (11,62; 22,550)	0,63
PRMD16	3,4 (1; 51)	1 (1; 8,94)	0,17
UCP-1	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,2
UCP-3	2,2 (1; 21)	1 (1; 1)	0,3
CCL2	13829 (6861; 50704)	4200 (1397; 5302)	0,004
miR-155	12960 (6385; 19960)	6304 (6039; 8623)	0,017

Примечание: ADIPOQ – Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing; HIF-1 α – Hypoxia-Inducible-Factor 1a; MiR-155 – MicroRNA-155; CCL2 - C-C motif chemokine ligand 2; UCP-1 - Thermogenin, uncoupling protein 1; UCP-3 - Mitochondrial uncoupling protein 3; PRMD16 - PR domain containing 16

При сравнительном анализе экспрессии генетических маркеров у пациентов с ожирением обнаружено значительное уменьшение экспрессии гена адипонектина ($p=0,03$). Наблюдается значительное повышение экспрессии маркеров воспаления (CCL2 в три раза ($p=0,004$) miR-155 в два раза ($p=0,01$)). Достоверных отличий экспрессии гена лептина по сравнению со здоровым контролем выявлено не было. Экспрессия маркеров клеточной дифференцировки жировой ткани в группе больных с ожирением была выявлена: UCP-1 только у 1 пациента, UCP-3 у 2 пациентов, PRMD16 у 3 пациентов, в связи с небольшим количеством выявленных образцов достоверных отличий от ГЗК выявлено не было. Статистически значимых отличий экспрессии маркера ответа на гипоксию (HIF-1 α) по сравнению с ГЗК выявлено не было.

Уровень адипокинов в циркуляции не был прямо взаимосвязан с экспрессией их генов в ПЖТ. Имелась сильная положительная связь экспрессии ADIPOQ с HIF-1 α ($r=0,51$, $p=0,02$). Экспрессии гена Leptin была положительно связана с экспрессией miR-155 ($r=0,86$, $p=0,02$).

Маркер тканевой гипоксии HIF-1 α был отрицательно взаимосвязан с ПАО-1 ($r=-0,65$, $p=0,008$) и положительно взаимосвязан с CCL2 ($r=0,45$, $p=0,02$), что указывает на ассоциацию гипоксии и воспаления. Эти условия – индукция воспаления и гипоксия создают предпосылки для нарушения нормального ответа гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического гомеостаза и усиления метаболических нарушений. На это указывает нарастание уровня ГПП-1 натощак и снижение грелина натощак ($r=-0,52$, $p=0,009$) параллельно с повышением экспрессии CCL2 и HIF-1 α , а также более выраженные взаимосвязи с изменением уровня липидов, инсулина и глюкозы.

Экспрессия маркера воспаления CCL2 демонстрирует значимую положительную корреляцию с уровнем глюкозы крови натощак ($r = 0,42$, $p = 0,01$), ОХС ($r=0,44$, $p=0,01$), ЛПНП ($r=0,37$, $p=0,04$), ЛПОНП ($r=0,52$, $p=0,03$), ТГ ($r=0,53$, $p=0,03$), HIF-1 α ($r=0,45$, $p=0,02$).

Экспрессия miR-155 положительно коррелировала с экспрессией Leptin ($r=0,86$, $p=0,02$). Других взаимосвязей экспрессии miR-155 с экспрессией других изучаемых молекулярно-генетических маркеров выявлено не было. Матрица корреляций генетических маркеров ПЖТ представлена на рисунке 3.

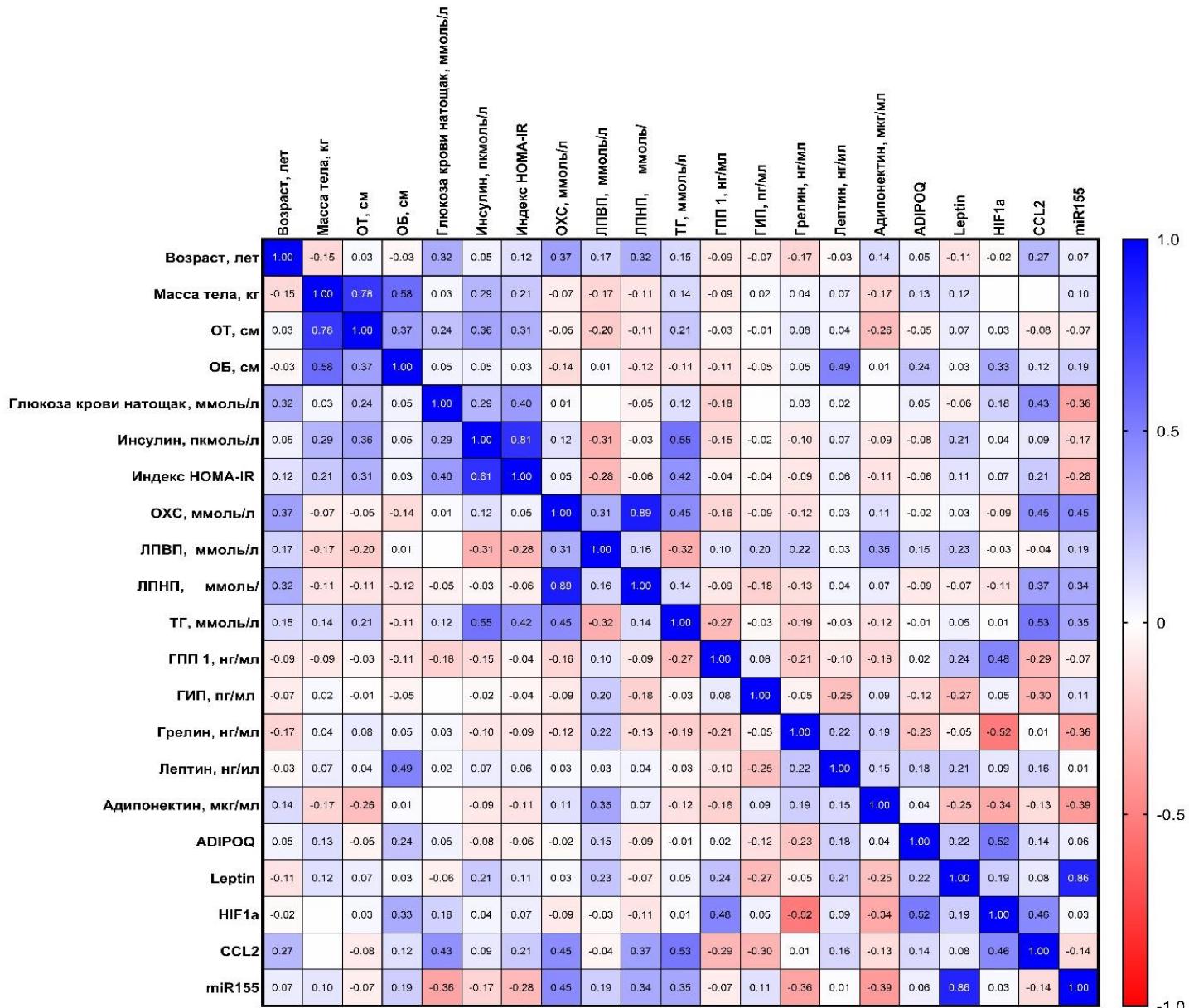


Рисунок 3 – Матрица корреляций генетических маркеров подкожной жировой ткани

В группах пациентов с ожирением с/без метаболических нарушений имелись дополнительные взаимосвязи с некоторыми изменениями экспрессии изучаемых генетических маркеров. В группе пациентов с ДЛП и НТГ экспрессия CCL2 была положительно связана с уровнем глюкозы крови натощак ($r=0,63$, $p=0,001$), OXC ($r=0,45$, $p=0,03$) и ТГ ($r=0,52$, $p=0,01$). У пациентов без метаболических нарушений отмечена сильная отрицательная взаимосвязь экспрессии HIF-1 α с ЛПВП ($r=-0,77$, $p\leq 0,04$).

Таким образом, можно говорить о том, что повышение маркеров воспаления CCL2 и miR-155 взаимосвязано с нарушением углеводного и липидного метаболизма (ДЛП, дисгликемия) и может свидетельствовать о метаболическом нездоровье. Неожиданной

находкой оказалась прямая взаимосвязь экспрессии адипонектина (ADIPOQ) с маркером гипоксии HIF-1 α , что требует дальнейшего изучения.

Для оценки характера пищевого поведения использовался Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ)). Было выявлено нарушение всех типов пищевого поведения (таблица 9). Имелись гендерные различия - балл эмоциогенного пищевого поведения был выше у женщин (3,17 vs 2,45, p=0,01). В группах с НТГ и ДЛП балл эмоциогенного пищевого поведения был выше (3,6 vs 2,9, p=0,04 и 3,1 vs 2,7, p=0,05).

Таблица 9 - Изменения пищевого поведения у пациентов с ожирением согласно данным Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ)

Исследуемые параметры	Показатели	Норма
Балл эмоциогенного ПП	3,02 (2,0; 3,9)	$\leq 1,8$
Балл экстернального ПП	3,08 (2,7; 3,6)	$\leq 2,7$
Балл ограничительного ПП	2,95 (2,5; 3,4)	$\leq 2,4$

На основании данных, полученных с помощью опросника DEBQ, были выявлены нарушения ПП различных типов, среди которых доминировали нарушения эмоциогенного и ограничительного характера. Подробная информация о частоте встречаемости этих нарушений представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Частота нарушений пищевого поведения в зависимости от индекса массы тела

ИМТ кг/м ²	Эмоциогенное пищевое поведение N/%		Экстернальное пищевое поведение, N/%		Ограничительное пищевое поведение, N/%	
	Норма $\leq 1,8$	Повышение >1,8	Норма $\leq 2,7$	Повышение>2,7	Норма $\leq 2,4$	Повышение>2,4
Подгруппа с ИМТ 30-34,99 кг/м ² , n=42	8/19,1%	34/80,9%	8/19,1%	34/80,9%	9/21,4%	33/78,6%
Подгруппа с ИМТ 35-39,99 кг/м ² , n=28	6/21,4%	22/78,6	8/28,6%	20/71,4%	6/21,5%	22/78,5%
Подгруппа с ИМТ >40 кг/м ² , n=21	6/28,5%	15/71,5%	10/47,6%	11/52,4%	4/18,2%	17/81,8%
Подгруппа с ИМТ 30-47 кг/м ² , n=91	20/22,0%	71/78,0%	26/28,6%	65/71,4%	18/19,8%	73/80,2%
Примечание: ИМТ – индекс массы тела						

В результате обследования у большинства участников исследования были обнаружены различные виды нарушений ПП. На основании этого все участники были распределены по группам в зависимости от преобладающего типа нарушений. Важно подчеркнуть, что в данной

выборке не было обнаружено участников, у которых не было бы выявлено нарушений какого-либо типа ПП. Для определения преобладающего типа нарушений был рассчитан процент отклонений от нормы для каждого типа нарушений. Наибольшее отклонение между несколькими типами нарушений было выбрано в качестве доминантного. Результаты этого распределения представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение доминантного типа пищевого поведения у пациентов с ожирением

Показатель	Эмоциогенное пищевое поведение	Экстернальное пищевое поведение	Ограничительное пищевое поведение
n	61	13	17
%	67,0%	14,3%	18,7%

Средний процент пациентов, у которых выявлено доминирующее отклонение от нормы в одном из типов ПП составил: ЭмПП: +69,7%, ЭксПП: +14,1%, ОПП: +26,6%. Эти данные позволяют сделать вывод, что наиболее распространённым и выраженным нарушением ПП у людей с ожирением является эмоциогенное ($p<0,01$).

На основании данных ВАШ у пациентов исследуемой группы не было выявлено выраженного чувства голода натощак (балл 3,78) и желания есть (балл 3,85), уровень сытости соответствовал средним значениям (балл 4,98). Пациенты с метаболическими отклонениями имели более выраженное чувство голода и менее выраженное чувство насыщения. Детально данные ВАШ представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Показатели чувства голода-насыщения по данным визуально-аналоговой шкалы у пациентов с ожирением

Исследуемые параметры	Показатели ВАШ натощак
Балл ВАШ - Голод	3,78 (2,0; 5,0)
Балл ВАШ - Сытость	4,98 (3,0; 6,0)
Балл ВАШ - Желание есть	3,85 (2,0; 6,0)
Балл ВАШ - Количество пищи	4,25 (2,0; 6,0)

Выраженность чувства голода по шкале ВАШ положительно коррелировало с выраженной гиперинсулинемии (с уровнем инсулина ($r=0,2$, $p=0,04$)) и ИР (с индексом HOMA-IR ($r=0,23$, $p=0,02$)). Суррогатные маркеры висцерального ожирения ОТ ($r=-0,24$, $p=0,02$) и ОТ/ОБ ($r=-0,26$, $p=0,01$) были отрицательно связаны с чувством насыщения и положительно с желанием съесть большее количество пищи. Уровень лептина в циркуляции был отрицательно связан как с желанием есть ($r=-0,22$, $p=0,03$), так и с количеством пищи, которое хотелось съесть ($r=-0,27$, $p=0,02$). Стоит отметить, что экспрессия гена Leptin в ПЖТ также отрицательно коррелировала с желанием есть ($r=-0,57$, $p=0,01$).

Для оценки тревожно-депрессивных состояний использовался опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale (HADS)). По данным опросника психоэмоциональный статус исследуемой группы расценен как состояние субклинической тревоги и депрессии (таблица 13).

Таблица 13 - Оценка тревожно-депрессивного состояния по данным опросника HADS у пациентов с ожирением

Исследуемые параметры	Показатели до начала терапии
Балл HADS - Депрессия	5,68 (4,0; 7,0)
Балл HADS - Тревога	7,0 (4,0; 9,0)
Балл EQ-5	65,4 (55,0; 80,0)

По данным опросника HADS в группе женщин по сравнению с мужчинами тревога было более выражена (7,5 vs 5,3, p=0,02). В группе пациентов, имевших метаболические нарушения, тревожные (6,4 vs 4,6, p=0,01) и депрессивные (7,9 vs 4,9, p=0,001) проявления были более выражены по сравнению с группой без метаболических нарушений. Статистически достоверных корреляционных взаимосвязей баллов тревоги и депрессии нами выявлено не было. В группе людей без метаболических нарушений качество жизни было значительно выше (70,0 против 63,5, p = 0,03) по сравнению с группой пациентов с метаболическими нарушениями.

В результате анализа было выявлено, что у участников исследования наблюдались различные нарушения пищевого поведения, среди которых преобладал эмоциогенный тип ПП. Пациенты с эмоциогенным ПП характеризовались большей выраженностью метаболических нарушений, в частности ДЛП. Кроме того, пациенты с метаболическими нарушениями характеризовались большей выраженностью чувства голода, меньшей - насыщения, помимо этого в группе с метаболическими нарушениями выявлено существенное повышение тревоги и депрессии, а качество жизни было ниже, чем у пациентов без метаболических нарушений.

Таким образом, психологический статус пациентов с ожирением характеризовался наличием различных типов нарушений ПП, которые коррелировали с уровнем инсулина. Чувство голода, в свою очередь, демонстрировало вариабельную выраженность и находилось в сложной взаимосвязи с уровнем лептина. Это позволяет рассматривать данные параметры (тип ПП, выраженность чувства голода, желания есть по ВАШ, уровни инсулина и лептина) как возможные предикторы ответа на терапию. Кроме того, важным параметром эффективности лечения может стать оценка динамики данных изменений, а также выраженности тревоги/депрессии в процессе терапии.

Пациенты, включенные в группу сибутрамин с МЦ были молодого возраста ($37,8 \pm 10,8$ лет), мужчины составили 18,2%, женщины 81,8% от группы, средний ИМТ ($37,3 \pm 4,8$ кг/м²) соответствовал 2 степени ожирения, ожирение 1 степени имели 24 пациента (36,4%), ожирение 2 степени 24 пациента (36,4%), ожирение 3 степени 18 пациентов (27,2%). Средний уровень гликемии был в норме ($5,4 \pm 0,7$ ммоль/л), но у 8 пациентов (12,2%) были инициальные нарушения углеводного обмена. НОМА-IR составил $6,0 \pm 5,0$, что свидетельствует о наличии инсулинрезистентности. Уровень АД при включении был в пределах нормы ($119,4 \pm 13,4/71,8 \pm 9,1$ мм рт ст), но 16,6% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу АГ. Дислипидемия имелась у 45 пациентов (68,2%), из них терапию статинами на момент осмотра получал 1 пациент (1,5%). У части пациентов, подписавших отдельные информированные согласия, была выполнена биопсия подкожной жировой ткани: первичный забор выполнен у 51 пациента, забор через 6 месяцев терапии выполнен у 20 пациентов; и ПЭТ/КТ по холодовому протоколу: первично у 22 пациентов, через 6 месяцев терапии у 14 пациентов.

Пациенты включенные в группу диеты были молодого возраста ($40,7 \pm 12,3$ лет), мужчины составили 32%, женщины 68% от группы, средний ИМТ ($34,6 \pm 5,9$ кг/м²) соответствовал 1 степени ожирения, ожирение 1 степени имели 18 пациентов (72%), ожирение 2 степени 4 пациента (16%), ожирение 3 степени 3 пациента (12%). Средний уровень гликемии был в норме ($5,3 \pm 0,7$ ммоль/л), но у 3 пациентов (12 %) были инициальные нарушения углеводного обмена. НОМА-IR составил $5,6 \pm 4,9$, что свидетельствует о наличии инсулинрезистентности. Уровень АД при включении был в пределах нормы ($122,0 \pm 11,5/76,6 \pm 7,7$ мм рт ст), но 28% пациентов получали гипотензивную терапию по поводу АГ. Дислипидемия имелась у 18 пациентов (72%), из них терапию статинами на момент осмотра получал 1 пациент (4%). У части пациентов, подписавших отдельные информированные согласия, была выполнена биопсия подкожной жировой ткани: первичный забор выполнен у 19 пациентов, после шестимесячного курса терапии забор материала был осуществлен у 7 пациентов. Кроме того, ПЭТ/КТ с использованием холодового протокола было проведено первично у пятнадцати пациентов и повторно через шесть месяцев терапии у семи из них. Подробная информация о пациентах приведена в таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика пациентов с ожирением в группе сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой и диеты

Исследуемые параметры		Пациенты группы сибутрамин с МЦ, n =66	Пациенты группы диета, n =25	p
Возраст, лет		39 (29; 47)	44 (30; 52)	0,24
Масса тела, кг		101,75 (93; 117)	96 (82,5; 110)	0,1
ИМТ, кг/м ²		35,92 (33,62; 40,3)	32,22 (30,8; 36,2)	0,004
ОТ, см	МиЖ	108 (96; 118)	103 (92; 118)	0,15

Продолжение таблицы 14

Исследуемые параметры		Пациенты группы сибутрамин с МЦ, n =66	Пациенты группы диета, n =25	p
ОТ, см	Мужчины	117 (108,5; 122,5)	119 (99; 127,5)	0,87
	Женщины	107,5 (96; 115)	99 (91; 107)	0,04
ОБ, см	МиЖ	118 (111; 124)	113 (110; 122)	0,1
	Мужчины	115,5 (110,5; 120)	110 (107,5; 120,5)	0,37
	Женщины	119 (113; 126)	115 (110; 122)	0,07
Глюкоза натощак, ммоль/л		5,4 (5,09; 5,63)	5,29 (4,87; 5,61)	0,48
Инсулин натощак, пмоль/л		145,9 (88,47; 216,7)	143,8 (75,62; 188,25)	0,44
НОМА-IR		4,87 (2,84; 7,76)	4,02 (2,46; 7,49)	0,43
НОМА-В		233,9 (150,4; 338,2)	197,41 (129,25; 373,3)	0,51
ОХС, ммоль/л		4,96 (4,38; 5,74)	5,21 (4,45; 5,99)	0,41
ХС ЛПВП, Ммоль/л	МиЖ	1,33 (1,07; 1,53)	1,34 (0,94; 1,56)	0,65
	Мужчины	1,08 (0,97; 1,38)	0,9 (0,75; 1,66)	0,08
	Женщины	1,39 (1,08; 1,62)	1,4 (1,11; 2,0)	0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л		2,95 (2,4; 3,61)	2,96 (2,58; 3,68)	0,57
ТГ, ммоль/л		1,38 (1,06; 1,76)	1,33 (0,83; 1,67)	0,51
САД, ммрт. ст.		120 (110; 130)	120 (110; 130)	0,28
ДАД, мм рт. ст.		70 (64; 80)	80 (70; 80)	0,1
Грелин, нг/мл		3,44 (1,86; 4,16)	4,06 (2,73; 7,1)	0,09
ГПП-1, нг/мл		3,75 (2,89; 4,51)	3,75 (2,65; 4,05)	0,4
ГИП, пг/мл		160,6 (121,2; 304,0)	186,8 (122,5; 251,4)	0,6
Лептин, нг/мл		74,6 (44,3; 97,3)	41,3 (23,0; 75,7)	0,03
Адипонектин, мкг/мл		7,5 (4,9; 12,4)	9,0 (5,88; 12,9)	0,8
Балл эмоциогенного ПП		2,9 (2,0; 3,7)	2,9 (1,85; 4,0)	0,9
Балл экстернального ПП		3,0 (2,6; 3,6)	3,15 (2,95; 3,7)	0,1
Балл ограничительного ПП		3,1 (2,7; 3,5)	2,85 (2,25; 3,2)	0,07
Балл ВАШ - Голод		3,9 (2,0; 5,0)	3,5 (1,0; 5,0)	0,4
Балл ВАШ - Сытость		5,0 (3,0; 6,0)	5,0 (4,0; 6,5)	0,3
Балл ВАШ - Желание есть		4,0 (2,0; 6,0)	3,5 (2,0; 5,0)	0,5
Балл ВАШ - Количество пищи		4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,7
Балл HADS - Депрессия		6,0 (4,0; 8,0)	5,0 (2,5; 7,0)	0,2
Балл HADS - Тревога		7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (3,0; 9,5)	0,4
Балл EQ-5		70 (60; 80)	67,5 (50; 77,5)	0,5

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноподобный пептид;

Из таблицы следует, что группы были сопоставимы по большинству исследуемых параметров, но ИМТ и, соответственно, уровень лептина, были значимо выше в группе, получавшей сибутрамин.

3.2 Динамика метаболических показателей, гормонов и биохимических маркеров, участвующих в метаболизме жировой ткани, у пациентов с ожирением в процессе терапии

В процессе исследования из 91 пациента успешно завершили исследование 48 пациентов: группа сибутрамин с МЦ 36 пациентов (54,5%), группа диета 12 пациентов (48%), выбыли из исследования 43 пациента: 30 пациентов из группы сибутрамин с МЦ (45,5%) и 13 пациентов из группы диета (52%), одной из основных причин были – несоблюдение рекомендаций по модификации образа жизни и отсутствие приверженности к терапии. Достоверных отличий в % выбытия пациентов между группами выявлено не было ($p>0.05$).

Учитывая, что группы диеты и сибутрамина с МЦ вследствие отсева значительной части пациентов оказались не сопоставимы по исходным параметрам (таблица 15) мы, используя метод matchedpairs (подбор пар, псевдорандомизация) сформировали сопоставимые по исходным параметрам подгруппы и сравнили в них динамику изучаемых параметров.

Таблица 15 - Характеристика пациентов с ожирением в группе сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой и диета которые завершили исследование

Исследуемые параметры	Пациенты группы сибутрамин с МЦ, n =36	Пациенты группы диета, n =12	p
Возраст, лет	39 (30; 47)	45 (24; 49)	0,5
Масса тела, кг	100,0 (89,0; 114,0)	97,1 (85,8; 109,0)	0,3
ИМТ, кг/м ²	35,7 (33,2; 40,03)	33,4 (30,4; 38,9)	0,03
ОТ, см	108,0 (100,0; 115,0)	103,5 (91,5; 113,0)	0,04
ОБ, см	119,0 (111,0; 126,0)	112,5 (110,0; 123,0)	0,04
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,31 (5,1; 5,68)	5,19 (4,63; 5,75)	0,5
Инсулин натощак, пмоль/л	146,9 (102,3; 195,5)	123,8 (57,8; 170,0)	0,01
HOMA-IR	4,87 (3,35; 6,48)	4,22 (1,85; 5,26)	0,08
HOMA-B	254,9 (150,3; 362,2)	182,5 (118,9; 337,0)	0,5
ОХС, ммоль/л	5,04 (4,23; 5,78)	5,51 (4,48; 6,4)	0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,0; 1,8)	1,37 (0,93; 1,61)	0,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,03 (2,4; 3,65)	3,15 (2,53; 4,35)	0,8
ТГ, ммоль/л	1,38 (1,0; 1,8)	1,43 (1,02; 1,88)	0,8
САД, ммрт. ст.	120 (110; 130)	125 (115; 135)	0,3
ДАД, мм рт. ст.	70 (70; 80)	75 (70; 85)	0,1
Грелин, нг/мл	3,69 (2,59; 5,42)	4,06 (2,15; 7,1)	0,1
ГПП-1, нг/мл	3,7 (2,8; 4,33)	3,25 (2,55; 4,0)	0,8
ГИП, пг/мл	174,9 (124,1; 366,0)	198,1 (122,5; 341,0)	0,8
Лептин, нг/мл	83,9 (45,9; 107,9)	62,5 (26,3; 78,5)	0,05
Адипонектин, мкг/мл	10,4 (7,1; 15,3)	10,1 (7,0; 14,1)	0,8

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды;

Суть метода заключается в поиске в группах двойников – пар пациентов имеющих близкие значения сопутствующих факторов, влияние которых необходимо исключить. Двойники искались с помощью метода ближайших соседей (k-nearest neighbors algorithm), в качестве меры близости использовалось Евклидово расстояние между векторами сопутствующих факторов, рассчитываемое по формуле $d(x,y)=\sqrt{(\sum_{i=1}^n (x_i-y_i)^2)}$ где x, y – вектора, описывающие пациентов. Для отбора наиболее близких друг другу двойников эмпирически была подобрана граница расстояния 2.92. Для реализации метода использовалась библиотека sklearn языка Python. В качестве метода поиска ближайшего соседа использовался алгоритм «Ball Tree». Факторы для поиска двойников включали пол, вес, индекс массы тела, обхват талии, обхват бедер. В результате, было отобрано 10 пар исследуемых. На рисунке 4 показан разброс факторов возраст и ИМТ для отобранных пар.

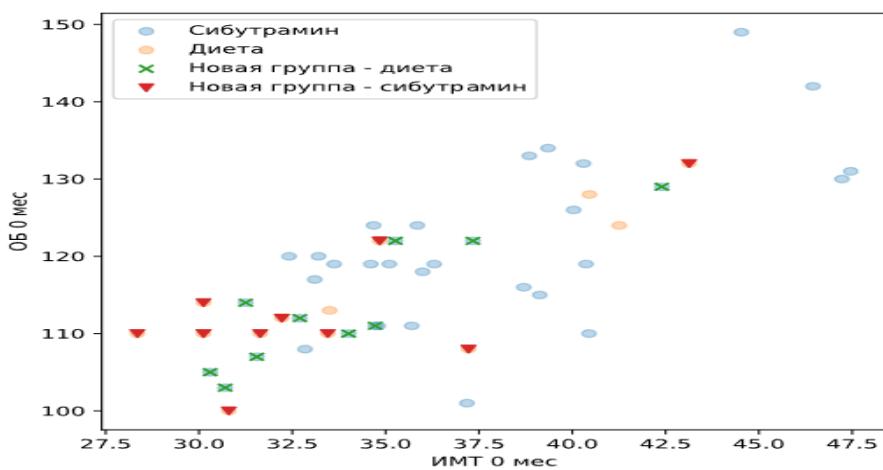


Рисунок 4 - Разброс исходных факторов для отобранных пациентов методом matchedpairs

Двойники в каждой паре имеют одинаковый пол. Для оценки однородности сформированных групп пациентов по ключевым антропометрическим параметрам — массе тела, ИМТ, окружности талии и окружности бедер были рассчитаны разницы для каждой пары двойников, далее для массивов разницы факторов были рассчитаны статистики, показанные в таблице 16 (признаки не стандартизировались).

Таблица 16 - Оценка однородности групп при помощи метода matchedpairs

Показатель	Среднее абсолютной разницы значений признака	Среднеквадратическое отклонение разницы значений признака
Вес	8,25 (4,2, 12,2)	9,25 (6,36, 16,88)
ОТ	4,3 (0,51, 8,0)	5,77 (3,97, 10,54)
ОБ	4,1 (1,22, 6,97)	34,23, (4,02, 10,68)
ИМТ	1,16 (0,4, 1,9)	1,8 (0,92, 2,45)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер;

Данные статистики показывают, что разницы факторов имеют нормальное распределение с незначительными в контексте возможного влияния на исследуемые целевые индикаторы средними и среднеквадратическим отклонением. Следовательно, в рамках данного исследования можно считать данные группы однородными. Детально результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Характеристика пациентов с ожирением в группе сибутрамин и диета подобранная с использованием метода matchedpairs

Исследуемые параметры	Пациенты группы сибутрамин с МЦ, n=10	Пациенты группы диета, n=10	p
Возраст, лет	39 (31; 42)	43,5 (24; 47)	0,5
Масса тела, кг	96 (88; 112,5)	99 (80; 104)	0,7
ИМТ, кг/м ²	33,35 (31,25; 35,3)	32,9 (30,2; 34,9)	0,4
ОТ, см	102 (94; 108)	96 (90; 106)	0,3
ОБ, см	111,5 (107; 122)	110 (108; 120)	0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,18 (5,07; 6)	5,3 (4,48; 5,67)	0,85
Инсулин натощак, пмоль/л	88,5 (71,25; 165)	143,4 (77,0; 182,8)	0,49
HOMA-IR	3,88 (2,33; 5)	4,00 (2,52; 6,82)	0,75
HOMA-B	230,1 (132,1; 282,0)	199,7 (123,2; 458,6)	0,78
ОХС, ммоль/л	5,49 (4,72; 6,0)	5,3 (4,47; 5,67)	0,52
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,07; 2)	1,19 (0,93; 1,68)	0,24
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25 (2,73; 4,0)	2,93 (2,6; 3,54)	0,26
ТГ, ммоль/л	1,2 (1,03; 2)	1,25 (0,83; 1,51)	0,56
САД, ммрт. ст.	110 (110; 120)	120 (110; 130)	0,19
ДАД, мм рт. ст.	70 (60; 70)	70 (70; 80)	0,19
Грелин, нг/мл	2,83 (1,57; 5,34)	3,89 (3,56; 7,85)	0,06
ГПП-1, нг/мл	3,85 (2,8; 5,0)	3,8 (2,8; 4,0)	0,65
ГИП, пг/мл	315,2 (139,6; 501,2)	200,0 (138,8; 448,0)	0,68
Лептин, нг/мл	45,5 (38,1; 105,0)	45,8 (18,3; 75,8)	0,4
Адипонектин, мкг/мл	9,7 (7,1; 11,1)	11,0 (5,7; 14,8)	0,8
Балл эмоциогенного ПП	3,5 (2,5; 4,6)	2,55 (1,8; 3,5)	0,09
Балл экстернального ПП	3,55 (2,6; 3,6)	3,15 (3,0; 3,4)	0,6
Балл ограничительного ПП	2,9 (2,7; 3,1)	3,0 (2,6; 3,2)	0,8
Балл ВАШ - Голод	4,5 (3,0; 6,0)	3,5 (3,0; 5,0)	0,8
Балл ВАШ - Сытость	3,5 (3,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,03
Балл ВАШ - Желание есть	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,3
Балл ВАШ - Количество пищи	4,0 (3,0; 5,0)	4,5 (3,0; 6,0)	0,8
Балл HADS - Депрессия	7,0 (3,0; 9,0)	6,0 (4,0; 7,0)	0,4
Балл HADS - Тревога	8,0 (6,0; 11,0)	7,0 (3,0; 11,0)	0,4
Балл EQ-5	62,5 (60,0; 70,0)	57,5 (42,0; 80,0)	0,8

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — системическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозависимый инсулинопроточный пептид;

Для оптимизации анализа конечных данных нами была рассчитана дельта показателей (обозначение конечной разности при изменении какого-либо конечного параметра в положительную или отрицательную сторону) с целью обозначения большей/меньшей динамики изменения исследуемых показателей, а также рассчитан процент данных изменений.

Из таблицы 18 следует, что терапия сибутрамином с МЦ обеспечивала достоверное снижение массы тела (-8,88%), ОТ (-10,35%) и ОБ (-7,52%). У пациентов в группе диета также наблюдалось достоверное снижение массы тела (-6,5%), ОТ (-9,52%), ОБ (-5,42%). Однако в группе сибутрамина с МЦ снижение массы тела было более выраженным, чем в группе диета (среднее снижение массы тела составило 10,03% в группе сибутрамина с МЦ (соответствовало 10,0 кг), в группе диеты 5,63% (соответствовало 5,25 кг), $p \leq 0,05$). Уровень САД не изменился, в тоже время уровень ДАД достоверно повысился на фоне терапии сибутрамином с МЦ ($p < 0,01$). В группе, получавшей лечение исключительно посредством модификации образа жизни, не было зафиксировано значимого изменения уровня артериального давления. В процессе снижения массы тела, как в группе, принимавшей сибутрамин с МЦ, так и в группе, находящейся на диете, не наблюдалось существенной динамики липидного профиля. Однако в группе, получавшей сибутрамин с МЦ, было отмечено значительное улучшение чувствительности тканей к инсулину: показатели гликемии остались на прежнем уровне по сравнению с исходными данными, но при этом было зафиксировано значительное снижение уровня инсулина ($p=0,01$), индекса HOMA-IR ($p=0,03$) и индекса HOMA-B ($p < 0,001$). В тоже время в группе диеты не отмечалось значимой динамики параметров, отражающих чувствительность тканей к инсулину. Статистически значимой динамики уровней пираоксаназы и СРБ зарегистрировано не было, однако отмечалось значимое снижение уровня миелопероксидазы ($p=0,004$). Наглядно данные показатели представлены на рисунке 5.

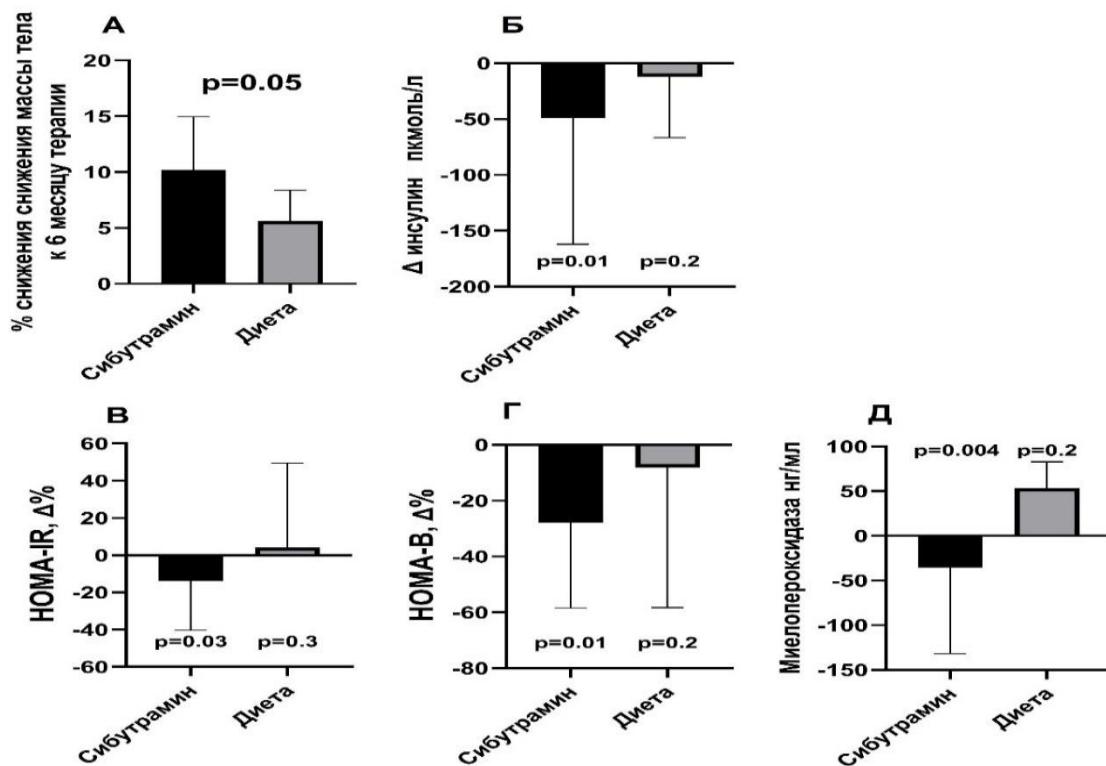


Рисунок 5 - Динамика весовых и метаболических показателей, биомаркеров оксидативного стресса в процессе терапии изменением образа с/без добавления сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой в группах, сформированных с использованием метода matchedpairs (А – динамика массы тела, Б – динамика уровня инсулина, В - динамика уровня НОМА-IR, Г – динамика уровня НОМА-В, Д – динамика уровня миелопероксидазы)

Таким образом, и в группах, подвергнутых псевдорандомизации, добавление сибутрамина с МЦ к лечению обеспечило более выраженную динамику веса (10,03% vs 5,63%), а также улучшение чувствительности тканей к инсулину и снижение выраженности оксидативного стресса.

Таблица 18 - Динамика основных метаболических параметров у пациентов с ожирением в группе сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой и диеты подобраных методом matchedpairs

Параметр	Сибутрамин с МЦ			Диета			P диета/сиб до леч	P диета/сиб 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Масса тела, кг	96,0 (88; 112,5)	84,0 (79,0; 100,0)	0,004	99,0 (80; 104,0)	92,5 (80,0; 104,0)	0,007	0,73	0,87
Δ Масса тела, кг	$-10,0 \pm 6,5$			$-5,25 \pm 6,5$			0,05	
ИМТ, кг/м ²	33,35 (31,2; 35,2)	30,5 (29,75; 31,8)	0,004	31,9 (30,12; 34,84)	30,2 (29,53; 33,0)	0,007	0,45	0,96
Δ ИМТ, кг/м ²	$-3,4 \pm 2,03$			$-2,02 \pm 1,43$			0,09	
ОТ, см	102,0 (94,0; 108,0)	91,0 (84,0; 97,0)	0,02	95,5 (90,0; 106,0)	92,0 (80,0; 96,0)	0,007	0,32	0,9
Δ ОТ, см	$-11,4 \pm 10,4$			$-8,1 \pm 5,2$			0,36	
ОБ, см	111,5 (107,0; 122,0)	104,0 (103,0; 107,0)	0,004	110,0 (110,0; 114,0)	106,5 (102,0; 110,0)	0,004	0,82	0,47
Δ ОБ, см	$-9,5 \pm 4,5$			$-6,2 \pm 3,64$			0,08	
САД, мм рт. ст.	115,0 (110,0; 120,0)	120,0 (110,0; 120,0)	0,68	125,0 (120,0; 130,0)	120,0 (120,0; 130,0)	0,68	0,06	0,09
Δ САД, мм рт. ст.	$+3,4 \pm 10,0$			$0 \pm 9,25$			0,51	
ДАД, мм рт. ст.	70,0 (70,0; 80,0)	75,0 (70,0; 80,0)	0,01	75,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,61	0,17	0,41
Δ ДАД, мм рт. ст.	$+4,1 \pm 8,8$			$+2,5 \pm 7,1$			0,48	
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (5,09; 5,64)	5,53 (5,42; 5,76)	0,11	5,21 (4,48; 5,54)	5,27 (5,17; 5,4)	0,17	0,73	0,08
Δ Глюкоза, ммоль/л	$+0,3 \pm 0,33$			$-0,35 \pm 1,7$			0,2	
Инсулин натощак, пмоль/л	130,4 (84,4; 147,7)	106,0 (59,5; 133,9)	0,01	123,4 (59,5; 148,06)	90,82 (87,14; 101,0)	0,26	0,65	0,8
Δ Инсулин натощак, пмоль/л	$-21,63 \pm 29,4$			$-20,9 \pm 48,9$			0,9	
HOMA-IR	4,41 (2,46; 4,87)	3,79 (2,19; 5,0)	0,03	3,99 (1,89; 4,85)	3,11 (2,75; 3,49)	0,37	0,49	0,6
Δ HOMA-IR	$-0,48 \pm 0,8$			$-0,58 \pm 1,5$			0,8	
HOMA-B	212,5 (132,88; 257,8)	146,4 (81,1; 167,5)	0,001	182,5 (120,5; 263,2)	141,23 (126,1; 161,8)	0,26	0,7	0,8
Δ HOMA-B	$-91,1 \pm 130$			$-80,4 \pm 150,7$			0,8	
ОХС, ммоль/л	5,37 (4,98; 5,78)	4,77 (4,25; 5,49)	0,11	5,24 (4,11; 5,83)	5,11 (4,69; 5,68)	0,67	0,85	0,87

Продолжение таблицы 18

Параметр	Сибутрамин с МЦ			Диета			P диета/сиб до леч	P диета/сиб 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Δ ОХС, ммоль/л	-0,35±0,7			-0,56±1,48			0,82	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,34 (2,73; 3,67)	2,86 (2,44; 3,09)	0,79	3,03 (2,69; 3,75)	3,0 (2,64; 3,38)	0,67	0,65	0,51
Δ ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,38±0,69			-0,44±1,2			0,45	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,43 (0,98; 1,62)	1,29 (1,07; 1,61)	0,11	1,37 (0,95; 1,66)	1,32 (1,21; 1,66)	0,77	0,85	0,87
Δ ХС ЛПВП, ммоль/л	+0,008±0,3			-0,12±0,4			0,59	
ТГ, ммоль/л	1,56 (1,06; 1,89)	1,64 (1,07; 1,76)	0,38	1,26 (0,72; 1,51)	1,09 (0,75; 1,84)	0,72	0,42	0,51
Δ ТГ, ммоль/л	+0,1±0,4			-0,02±0,47			0,49	
СРБ, мг/л	3,32 (0,55; 5,95)	2,35 (0,48; 4,78)	0,5	1,9 (0,75; 2,88)	1,55 (0,85; 1,93)	0,85	0,59	0,53
Δ СРБ, мг/л	-0,07±2,6			-0,32±1,08			0,7	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП —холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СРБ – С реактивный белок;

Через 6 месяцев терапии уровень грелина натощак повысился только в группе сибутрамина с МЦ и стал сопоставим с ГЗК ($p>0,05$). Снижение лептина произошло в обеих группах ($p=0,005$ и $p=0,007$, соответственно), но не достигло нормальных значений, а повышение уровня адипонектина ($p=0,04$) и снижение соотношения лептин/адипонектин ($p=0,02$) только в группе сибутрамина с МЦ (таблица 19).

Ни в одной из групп не отмечено существенного изменения уровня ГПП-1, а уровень ГИП снизился ($p=0,01$) в группе сибутрамина (рисунок 6).

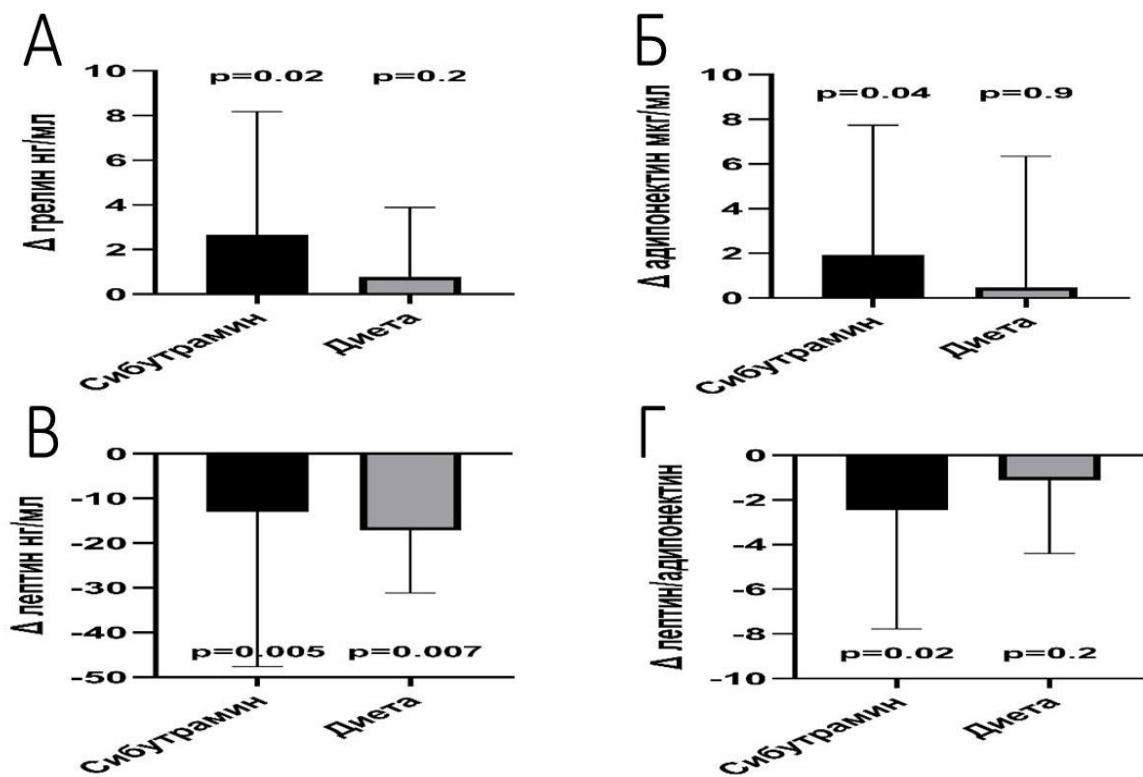


Рисунок 6 - Динамика гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса и аппетита в процессе терапии изменением образа с/без добавления сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой в группах, сформированных с использованием метода matchedpairs (А – динамика уровня грелина, Б – динамика уровня адипонектина, В - динамика уровня лептина, Г – динамика уровня ГИП)

Таблица 19 - Динамика гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса и аппетита, у пациентов с ожирением в группах сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой и диеты, подобранных методом matchedpairs

Параметр	Сибутрамин с МЦ			Диета			p диета/сиб до леч	p диета/сиб 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Грелин, нг/мл	2,83 (1,57; 5,34)	5,34 (3,3; 7,5)	0,02	5,89 (3,56; 7,85)	5,2 (1,32; 7,85)	0,14	0,06	0,32
Δ Грелин, нг/мл	$+3,4 \pm 6,8$			$+2,1 \pm 3,3$			0,05	
Лептин, нг/мл	45,5 (38,15; 105,1)	37,5 (17,98; 74,89)	0,005	45,85 (18,34; 75,79)	32,6 (11,3; 53,73)	0,007	0,44	0,75
Δ Лептин, нг/мл	$-17,6 \pm 12,9$			$-17,2 \pm 11,8$			0,8	
Адипонектин, мкг/мл	9,7 (7,1; 11,1)	14,6 (9,5; 18,7)	0,04	11,0 (5,7; 14,8)	9,7 (7,8; 13,3)	0,95	0,87	0,23
Δ Адипонектин, мкг/мл	$+3,4 \pm 4,45$			$+0,86 \pm 9,2$			0,1	
Лептин/Адипонектин	6,54 (1,58; 10,31)	2,33 (1,2; 4,7)	0,02	4,59 (1,48; 6,44)	1,45 (1,32; 6,04)	0,21	0,59	0,87
Δ Лептин/Адипонектин	$-3,11 \pm 3,0$			$-2,7 \pm 3,99$			0,3	
ГПП-1, нг/мл	3,85 (2,8; 5,07)	4,2 (2,6; 5,6,0)	0,28	3,8 (2,8; 4,0)	3,3 (2,05; 5,3)	0,9	0,45	0,26
Δ ГПП-1, нг/мл	$+0,3 \pm 1,01$			$-0,18 \pm 1,35$			0,32	
ГИП, пг/мл	315,2 (139,6; 501,2)	113,8 (100,0; 192,5)	0,01	200,0 (138,8; 448,0)	175,5 (117,5; 432,5)	0,67	0,4	0,1
Δ ГИП, пг/мл	$-166,3 \pm 166,7$			$-42,0 \pm 261,7$			0,36	

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулинопротонный пептид; МЦ — микрокристаллическая целлюлоза

Таким образом, добавление сибутрамина с МЦ к терапии обеспечило положительную динамику ряда гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса и аппетита: уровень грелина и адипонектина натощак повысились, при этом отмечается возврат уровня грелина к показателям, сопоставимым с ГЗК. Уровень лептина и соотношение лептин/адипонектин снизились, при этом значимое снижение соотношения лептин/адипонектин отмечалось только при добавлении сибутрамина с МЦ. Такой характер динамики может свидетельствовать о улучшении чувствительности к данным гормонам.

В группе сибутрамина с МЦ отмечено значимое улучшение ПП: существенно уменьшились показатели эмоциогенного ПП (-15,3%, p=0,01), увеличился показатель ограничительного ПП (+16%, p=0,04), улучшение показателей ВАШ (чувство голода -28,5% p=0,01, чувство сытости + 41,1% p=0,001, желание есть -38,1 p=0,001, потребность в пище - 22,3% p=0,03), а также улучшение показателей качества жизни (EQ-5 +12,0% p=0,006) и уменьшение тревоги (-31,1%, p=0,001) и депрессии (-28,6%, p=0,001). В группе диеты тоже отмечено нарастание ограничительного ПП (+19,7%, p=0,02), сопоставимое с группой сибутрамина с МЦ, однако других изменений ПП и показателей по ВАШ выявлено не было. Достоверного снижения тревоги (+10,5%, p=0,7) и депрессии (+13,2%, p=0,1) также не выявлено, хотя отмечено субъективное улучшение качества жизни (EQ-5 +20,3% p=0,005). Детальная характеристика представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Динамика пищевого поведения, чувства голода/насыщения и психоэмоционального статуса у пациентов с ожирением в группе сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой и диеты, подобранных методом matchedpairs

Параметр	Сибутрамин			Диета			р диета/сиб до леч	р диета/сиб через 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Балл эмоциогенного ПП	3,55 (2,5; 4,6)	2,75 (2,0; 3,9)	0,04	2,55 (1,8; 3,5)	2,3 (1,8; 2,8)	0,33	0,09	0,21
Δ Балл эмоциогенного ПП	$-0,46 \pm 0,66$			$-0,3 \pm 0,9$			0,67	
Балл экстернального ПП	3,55 (2,6; 3,6)	3,2 (2,4; 3,5)	0,6	3,15 (3,0; 3,4)	3,15 (2,9; 3,6)	0,3	0,67	0,87
Δ Балл экстернального ПП	$-0,13 \pm 0,76$			$-0,1 \pm 0,52$			0,85	
Балл ограничительного ПП	2,9 (2,7; 3,1)	3,65 (3,4; 3,8)	0,01	3,0 (2,6; 3,2)	3,15 (2,9; 4,0)	0,07	0,85	0,47
Δ Балл ограничительного ПП	$+0,62 \pm 0,5$			$+0,49 \pm 0,8$			0,36	
Балл ВАШ - Голод	4,5 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,7	3,5 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,29	0,65	0,28
Δ Балл ВАШ - Голод	$-0,2 \pm 2,0$			$-0,6 \pm 1,5$			0,75	
Балл ВАШ - Сытость	3,5 (3,0; 5,0)	6,5 (5,0; 8,0)	0,01	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,44	0,03	0,67
Δ Балл ВАШ - Сытость	$+2,4 \pm 2,6$			$+0,3 \pm 0,9$			0,05	
Балл ВАШ - Желание есть	4,0 (3,0; 6)	3,5 (1,0; 6,0)	0,05	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,7	0,36	0,7
Δ Балл ВАШ - Желание есть	$-1,1 \pm 1,52$			$+0,2 \pm 1,5$			0,1	

Продолжение таблицы 20

Параметр	Сибутрамин			Диета			р диета/сиб до леч	р диета/сиб через 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Балл ВАШ - Количество пищи	4,0 (3,0; 5,0)	4,5 (4,0; 6,0)	0,77	4,5 (3,0; 6,0)	5,0 (3,0; 6,0)	0,9	0,82	0,9
Δ Балл ВАШ - Количество пищи	0,0±0,9			-0,2±2,0			0,5	
Балл HADS - Депрессия	7,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 7,0)	0,01	6,0 (4,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,44	0,42	0,45
Δ Балл HADS - Депрессия	-1,7±3,3			+0,4±2,1			0,01	
Балл HADS - Тревога	8,0 (6,0; 11,0)	4,5 (3,0; 8,0)	0,01	7,0 (3,0; 11,0)	6,0 (3,0; 9,0)	0,5	0,49	0,42
Δ Балл HADS - Тревога	-3,3±2,54			-0,7±2,3			0,01	
Балл EQ-5	62,5 (60,0; 70,0)	74,0 (70,0; 80,0)	0,05	57,5 (42,0; 80,0)	70,5 (70,0; 87,0)	0,07	0,85	0,65
Δ Балл EQ-5	+8,3±13,1			+16,5±13,3			0,2	

Примечание: ПП – пищевое поведение; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (шкала госпитальной тревоги и депрессии);

Добавление к терапии сибутрамина с МЦ сопровождалось достоверным улучшением показателей, характеризующих пищевое поведение (снижение балла эмоциогенного пищевого поведения и повышение балла ограничительного пищевого поведения, уменьшение желания есть и повышение сытости), в то время как в группе диеты данных изменений не наблюдалось. В то же время, в группе сибутрамина с МЦ отмечено достоверное улучшение показателей тревоги и депрессии (снижение тревоги $p=0,01$ и депрессии $p=0,01$), оценка дельты показателей тревоги и депрессии также показала, что в группе сибутрамина с МЦ было более активное и значимое снижение данных показателей ($p=0,01$). Стоит отметить, что в группе диеты было отмечено повышение балла депрессии на +0,4 балла (+7,4%). Наглядно данные показатели представлены на рисунке 7.

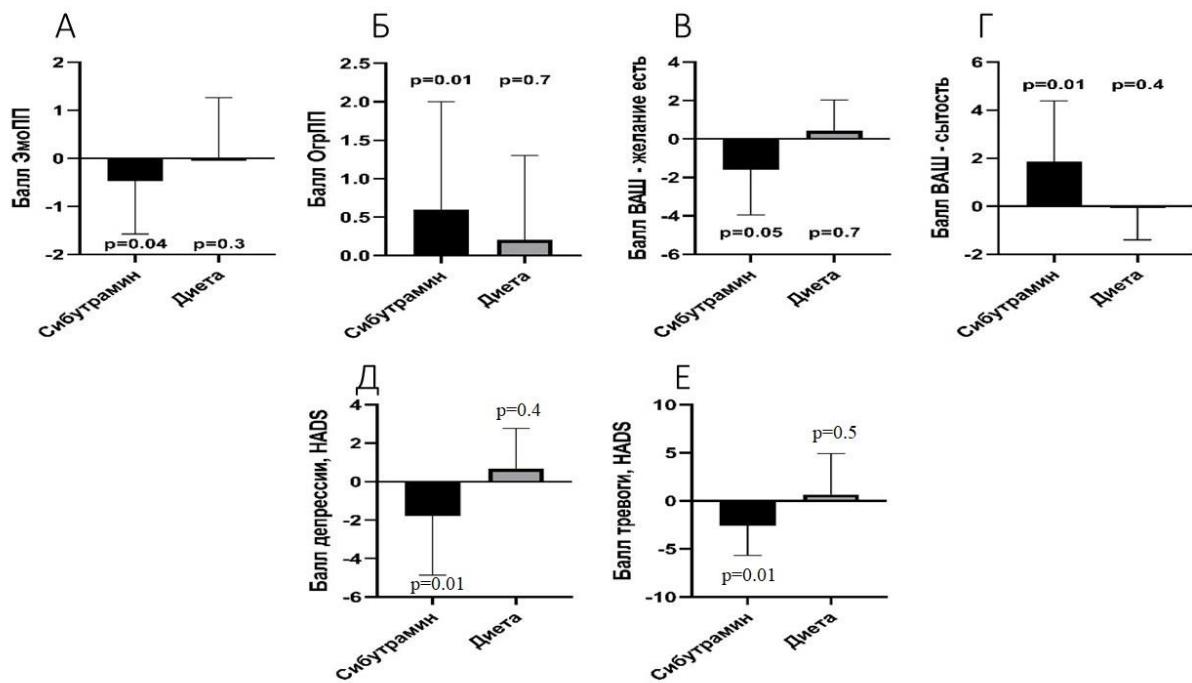


Рисунок 7 - Динамика пищевого поведения, чувства голода/насыщения и психоэмоционального статуса в процессе терапии изменением образа с/без добавления сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой в группах, сформированных с использованием метода matchedpairs (А – динамика балла ЭмоПП, Б – динамика баллаogrПП, В - динамика балла ВАШ – желание есть, Г – динамика балла ВАШ – сытость, Д - динамика балла HADS – Депрессия, Е - динамика балла HADS – Тревога)

Таким образом, добавление сибутрамина с МЦ к терапии сопровождалось более активным снижением массы тела, улучшением показателей адипокинов (адипонектина, лептина/адипокинового соотношения), более выраженным повышением уровня грелина после

пищевой нагрузки, а также улучшением показателей пищевого поведения, снижением тревоги и депрессии.

3.3 Изменения метаболических показателей у пациентов с ожирением в группах респондеров/нереспондеров

Для идентификации предикторов ответа на терапию, в соответствии с достигнутым результатом снижения веса пациенты были разделены на группы респондеров (снижение веса к 3 месяцу терапии более 5,0% от исходной массы тела и сохранившие или улучшившие достигнутый результат к 6 месяцу терапии) и нереспондеров (снижение веса менее 5% к 6 месяцу терапии). Исходно группа респондеров отличалась более низким ИМТ и лучшими показателями липидного обмена. Исходно в группе респондеров были достоверно лучшие показатели ОХС ($p=0,02$), ЛПНП ($p=0,08$), в группе нереспондеров наблюдалась тенденция к повышению уровня ТГ ($p=0,07$). Детально данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Характеристика пациентов в группах респондеров/нереспондеров в группе сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Респондеры			Нереспондеры			Р до леч	Р через 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
Масса тела, кг	97 (89;111,75)	88,5 (80,0;102,0)	<0,001	101,0 (91,0; 120,0)	100,0 (89,0; 117,0)	0,1	0,5	0,05
ИМТ, кг/м ²	34,76 (33,15; 38,99)	31,94 (30,0;34,2)	<0,001	38,7 (35,1; 44,53)	38,3 (33,4; 42,9)	0,1	0,08	<0,01
ОТ, см	107,5 (99,5; 115,5)	93,0 (98,0; 103,0)	<0,001	108,0 (103,0; 115,0)	106,0 (98,0; 113,0)	0,07	0,9	<0,01
ОБ, см	119,0 (111,0; 124,0)	107,0 (102,0; 114,0)	<0,001	119,0 (114,0; 131,0)	115,0 (103,0; 126,0)	0,01	0,6	0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,31 (5,17; 5,68)	5,5 (4,99; 5,82)	0,8	5,45 (4,85; 5,66)	5,65 (5,42; 5,84)	0,01	0,6	0,2
Инсулин натощак, пмоль/л	145,9 (104,1; 178,5)	105,3 (74,5; 140,7)	0,02	147,7 (102,3; 245,3)	133,9 (83,6; 251,1)	0,9	0,9	0,05
HOMA-IR	4,95 (3,35; 6,39)	3,77 (2,43; 4,83)	0,002	4,87 (3,07; 7,85)	5,0 (3,02; 8,05)	0,5	0,8	0,04
HOMA-B	248,2 (154,4; 311,0)	136,6 (112,4; 182,2)	0,002	257,8 (129,1;555,1)	164,8 (112,6; 350,1)	0,07	0,8	0,3
ОХС, ммоль/л	4,94 (4,03; 5,5)	4,63 (4,04; 5,38)	0,5	5,8 (4,87; 5,95)	5,26 (4,89; 6,38)	0,5	0,02	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95 (2,23; 3,34)	2,71 (2,06; 3,05)	0,2	3,61 (2,43; 3,87)	3,07 (2,73; 3,85)	0,5	0,08	0,08
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,96; 1,49)	1,36 (1,1; 1,47)	0,05	1,54 (1,44; 1,8)	1,58 (1,42; 1,74)	0,3	0,005	0,04
ТГ, ммоль/л	1,48 (1,01; 1,86)	1,5 (0,97; 1,85)	0,6	1,36 (0,84; 1,38)	1,41 (1,05; 1,8)	0,07	0,1	0,8
САД, мм рт. ст.	115,0 (110,0; 125,0)	120,0 (110,0; 120,0)	0,7	120,0 (110,0; 130,0)	130,0 (120,0; 130,0)	0,1	0,7	0,05

Продолжение таблицы 21

Показатель	Респондеры			Нереспондеры			Р до леч	P через 6 мес
	До лечения	Через 6 мес	p	До лечения	Через 6 мес	p		
ДАД, мм рт. ст.	70,0 (65,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	<0,001	70,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,3	0,9	0,7
Грелин, нг/мл	3,07 (2,27; 4,84)	6,51 (3,25; 10,2)	0,003	3,7 (2,67; 6,41)	5,2 (3,01; 6,97)	0,2	0,2	0,03
Лептин, нг/мл	79,2 (44,5; 107,9)	48,7 (23,3; 75,4)	<0,001	86,6 (47,8; 107,9)	110,9 (52,8; 134,9)	0,2	0,5	<0,01
Адипонектин, мкг/мл	10,75 (7,2; 14,7)	12,8 (9,2; 18,7)	<0,001	9,2 (6,7; 17,6)	10,9 (8,3; 15,3)	0,5	0,7	0,09
Лептин/ Адипонектин	6,9 (4,2; 10,8)	3,42 (2,0; 6,9)	<0,001	7,2 (2,94; 12,7)	6,06 (5,01; 8,03)	0,8	0,9	<0,01
ГПП-1, нг/мл	3,75 (2,83; 4,5)	3,6 (2,7; 4,75)	0,9	3,6 (2,5; 4,33)	2,6 (2,3; 4,2)	0,7	0,3	0,3
ГИП, пг/мл	156,1 (128,1; 304,4)	181,9 (121,9; 298,8)	0,5	222,6 (57,7; 424,2)	106,0 (56,6; 256,6)	0,1	0,5	0,04
СРБ, мг/л	2,57 (1,11; 5,86)	2,48 (1,3; 4,65)	0,1	3,95 (2,5; 7,26)	6,55 (2,91; 10,2)	0,05	0,1	<0,01

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП —холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. ГПП-1 —глюкагоноподобный пептид 1; ГИП —глюкозависимый инсулинотропный пептид, СРБ —С-реактивный белок.

Таким образом, терапия у пациентов, отвечающих на прием сибутрамина с МЦ, обеспечивает не только достоверное снижение массы тела, ОТ, ОБ, улучшает показатели углеводного обмена, но и нормализует показатели грелина, а также существенно улучшает уровень адипокинов. Отмечена положительное действие сибутрамина с МЦ на уровень ГИП ($p=0,04$), однако, влияния сибутрамина на уровень ГПП-1 обнаружено не было.

3.4 Оценка взаимосвязей динамики постпрандиального уровня гормонов после стандартного углеводного завтрака

В связи с тем, что изменения постпрандиального уровня ГПП-1 различались у отдельных пациентов, мы разделили пациентов на группы с адекватным ($>50\%$) повышением уровня ГПП-1 после углеводной нагрузки и без него. Анализ показал, что 48,2% ($n=27$) пациентов демонстрировали снижение уровня ГПП-1 после углеводной нагрузки, 41,1% ($n=23$) — повышение уровня ГПП-1 менее чем на 50%, и лишь 10,8% ($n=6$) — адекватное повышение уровня ГПП-1 более чем на 50%.

Группы с повышением уровня ГПП1 $>50\%$ и отсутствием повышения не отличались по возрасту, антропометрическим параметрам, показателям углеводного обмена, сумме баллов по шкалам нарушений ПП и шкале ВАШ. При этом, в группе с повышением уровня ГПП-1 более 50% был выявлен более низкий уровень ТГ (1,11 vs 1,69 vs 1,32, $p<0,05$) и ГПП-1 натощак (2,59 vs 4,02 vs 3,75, $p<0,05$), более высокий уровень грелина натощак (5,99 vs 2,8 vs 3,4, $p<0,05$) (рисунок 8).

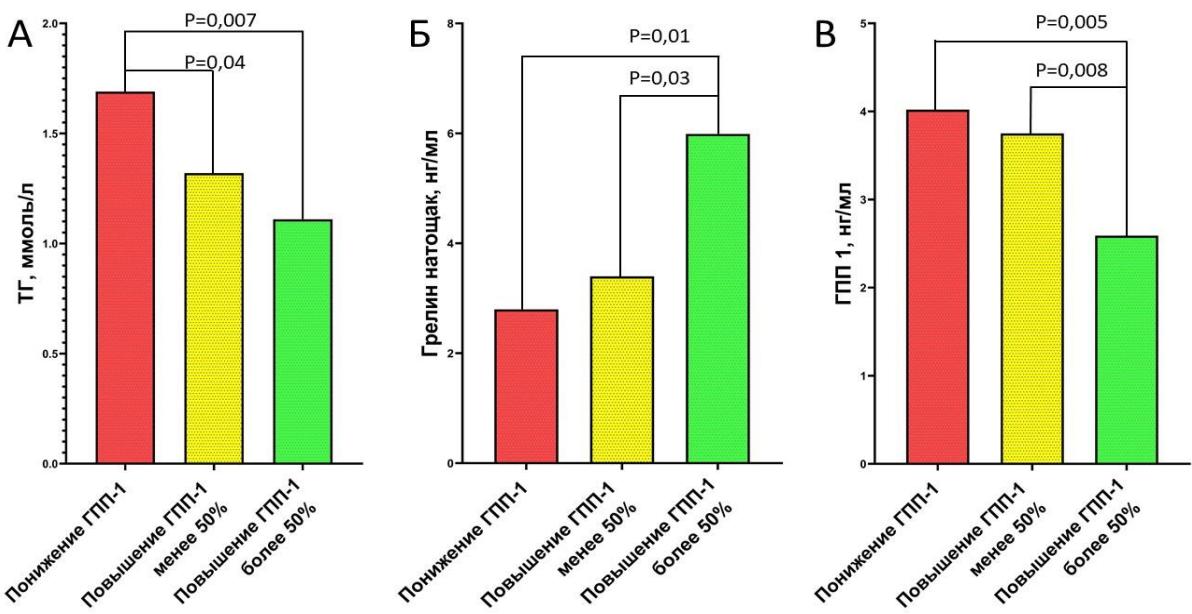


Рисунок 8 - Отличия изучаемых показателей в группах с различной динамикой глюкагоноподобного пептида 1 после углеводной нагрузки (А – Отличия уровня триглицеридов, Б - Отличия уровня грелина натощак, В – Отличия уровня глюкагоноподобного пептида 1)

У пациентов с ожирением уровень ГИП натощак был значительно ниже, чем у пациентов ГЗК (219,85 vs 607,91, $p < 0,001$), что может указывать на его дефицит. При этом медиана ГИП после СУЗ значимо не изменилась (219,86, п/е 199,08 пг/мл), однако изменения постпрандиального уровня ГИП имели разнонаправленный характер – у части больных – адекватное (более 50%) повышение, у части – несущественное повышение или снижение. В связи с этим все пациенты были разделены на группы в зависимости от изменения уровня ГИП после углеводной нагрузки. После углеводной нагрузки у 50% пациентов ($n = 28$) было отмечено снижение уровня ГИП, у 28,6% ($n = 16$) — повышение уровня ГИП менее чем на 50%, а у 21,4% ($n = 12$) — адекватное повышение уровня ГИП более чем на 50%.

Группы с повышением уровня ГИП $>50\%$ и отсутствием повышения не отличались по возрасту и антропометрическим параметрам. В группе с повышением уровня ГИП более чем на 50% был зафиксирован более низкий уровень ТГ (1,27 vs 1,45 vs 1,67, $p < 0,05$) и ГИП натощак (114,8 vs 289,0, $p < 0,05$). Также у пациентов из этой группы было отмечено снижение чувства голода и желания есть по шкале ВАШ (2,83 vs 4,0 vs 4,5, $p < 0,05$) (рисунок 9).

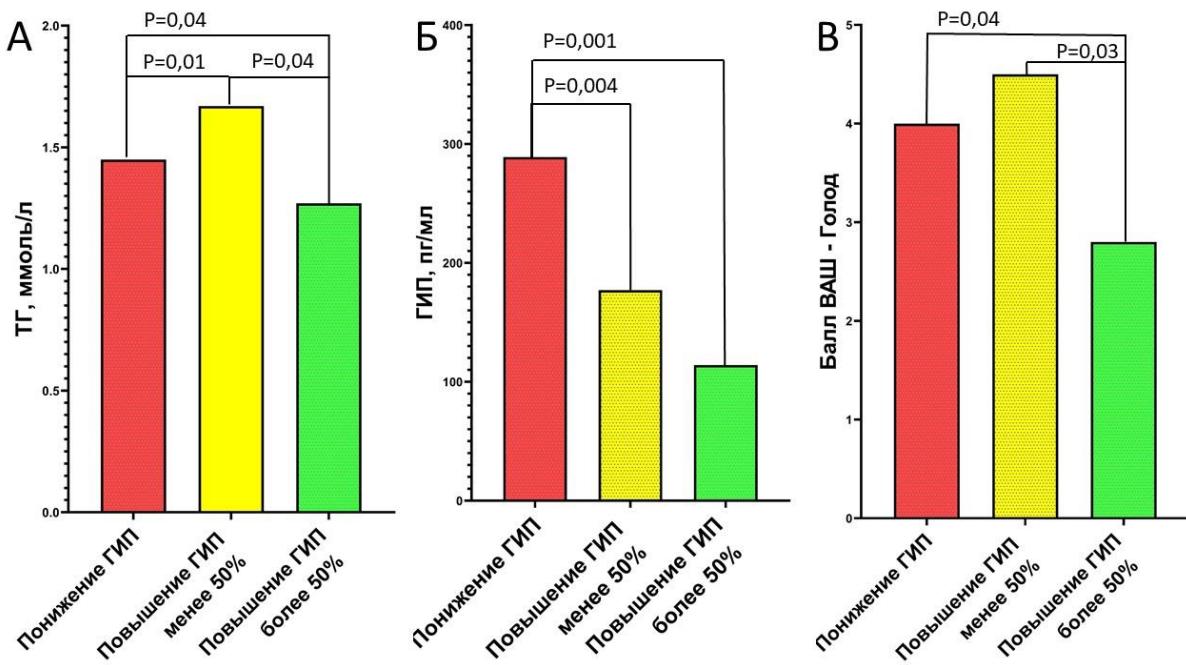


Рисунок 9 - Отличия изучаемых показателей в группах с различной динамикой глюкозозависимого инсулинопептида после углеводной нагрузки (А – Отличия уровня триглицеридов, Б - Отличия уровня глюкозозависимого инсулинопептида натощак, Г – Отличия балла ВАШ - Голод)

В ходе исследования было установлено, что лишь незначительная часть пациентов демонстрировала сохраненный ответ инкретинов на углеводную нагрузку. Адекватное повышение уровня ГПП-1 (более чем на 50%) наблюдалось у 10,8% участников, в то время как аналогичное повышение уровня ГИП отмечалось у 21,4%. Примечательно, что группы пациентов с адекватным ответом как на ГПП-1, так и на ГИП характеризовались значительно более низким уровнем ТГ. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось менее выраженное чувство голода и снижение аппетита. Базальные уровни инкретинов были приближены к базальным уровням контрольной группы, а уровень грелина, напротив, был выше. Таким образом, отсутствие адекватного повышения уровня инкретинов после углеводной нагрузки еще раз подтверждает вероятное развитие резистентности к ГПП-1 и дефицита ГИП.

В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов наблюдаются значительные различия в уровне грелина после приёма пищи. На основе этих данных мы сформировали две группы: в первую вошли пациенты с нормальным снижением уровня грелина после еды, а во вторую — с аномальным повышением. В нашем исследовании примерно у двух третей пациентов (63,2%) было зафиксировано аномальное повышение уровня грелина после приёма пищи. В группе со снижением уровня грелина после стандартного углеводного завтрака уровень грелина натощак был значительно выше ($p = 0,003$) и ниже после углеводной нагрузки

($p = 0,05$). Группы с повышенным и пониженным уровнем грелина не отличались по возрасту, антропометрическим показателям и показателям углеводного обмена. В группе с уменьшением грелина наблюдалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов ($p = 0,04$) и повышение уровня НОМА-В ($p = 0,05$). Уровень СРБ и МПО в этой группе также был существенно ниже ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно), что представлено на рисунке 10. Другие значимые различия в исследуемых показателях не были обнаружены.

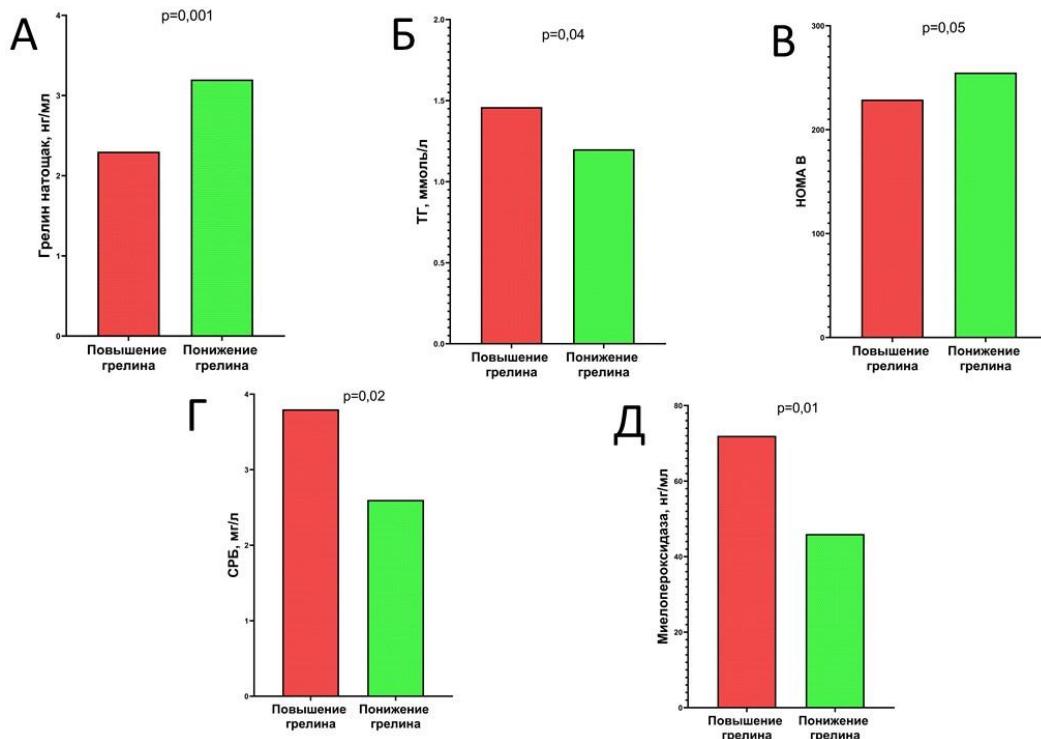


Рисунок 10 – Отличительная характеристика пациентов с ожирением в группах с аномальным повышением и понижением уровня грелина после стандартного углеводного завтрака (А – Отличия уровня Грелина натощак, Б - Отличия уровня Триглицеридов, В – Отличия уровня НОМА В, Г - Отличия уровня С-реактивного белка, Д - Отличия уровня миелопероксидазы)

В группе с парадоксальным повышением уровня грелина после еды более выражены нарушения липидного обмена и маркеры воспаления и ОС, несмотря на меньшую выраженность гиперинсулинемии

Через 6 месяцев терапии сибутрамином уровень грелина повысился (натощак ($p=0,02$), через час после стандартного завтрака ($p=0,03$)) в обеих группах. Доля пациентов, у которых наблюдалось адекватное снижение уровня грелина после углеводной нагрузки, увеличилась с 36% до 56%. В группе с адекватным снижением уровня грелина было обнаружено более значимое повышение уровня грелина натощак ($p=0,04$). Также к 6-му месяцу наблюдалась тенденция к более выраженному снижению уровня миелопероксидазы ($p=0,07$). В остальном

значимых различий в динамике исследуемых показателей между группами не обнаружено. Наглядно данные показатели представлены на рисунке 11.

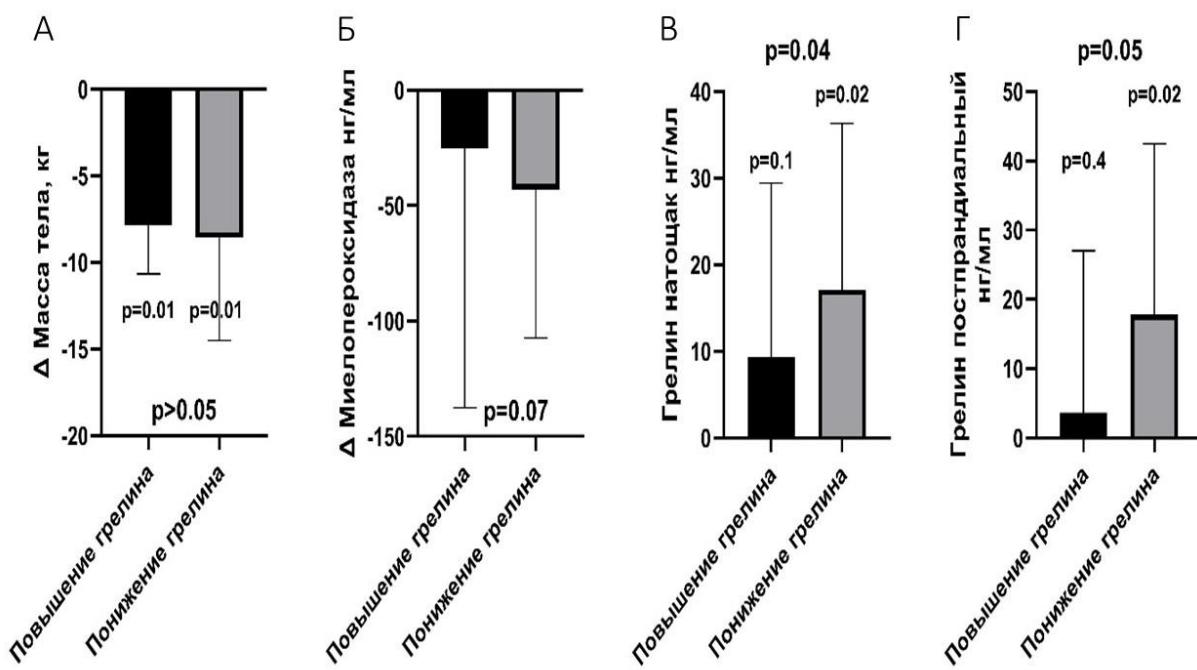


Рисунок 11 - Динамика показателей на фоне терапии сибутрамином с микрикристаллической целлюлозой в группах с аномальным повышением и понижением уровня грелина после стандартного углеводного завтрака (А – динамика массы тела, Б – динамика уровня миелопероксидазы, В – динамика уровня грелина натощак, Г – динамика уровня грелина постпрандиального)

В группе диеты в подгруппе с повышением грелина не было получено достоверных изменений в весоростовых показателях, показателях липидного обмена, уровне грелина, лептина, в то время как в группе снижения грелина эти показатели имели характер тенденции ($p=0.06$). Помимо этого, в группе с понижением уровня грелина отмечено достоверное снижение уровня ГПП-1 как по сравнению с исходным уровнем ($p=0.04$), так и в сравнении с уровнем ГПП-1 в группе с повышением грелина ($p=0.03$). В группе с понижением уровня грелина было достоверно большее изменение (снижение) уровня СРБ ($p=0.05$). Других достоверных отличий в динамике исследуемых показателей в данных группах выявлено не было. Наглядно данные показатели представлены на рисунке 12.

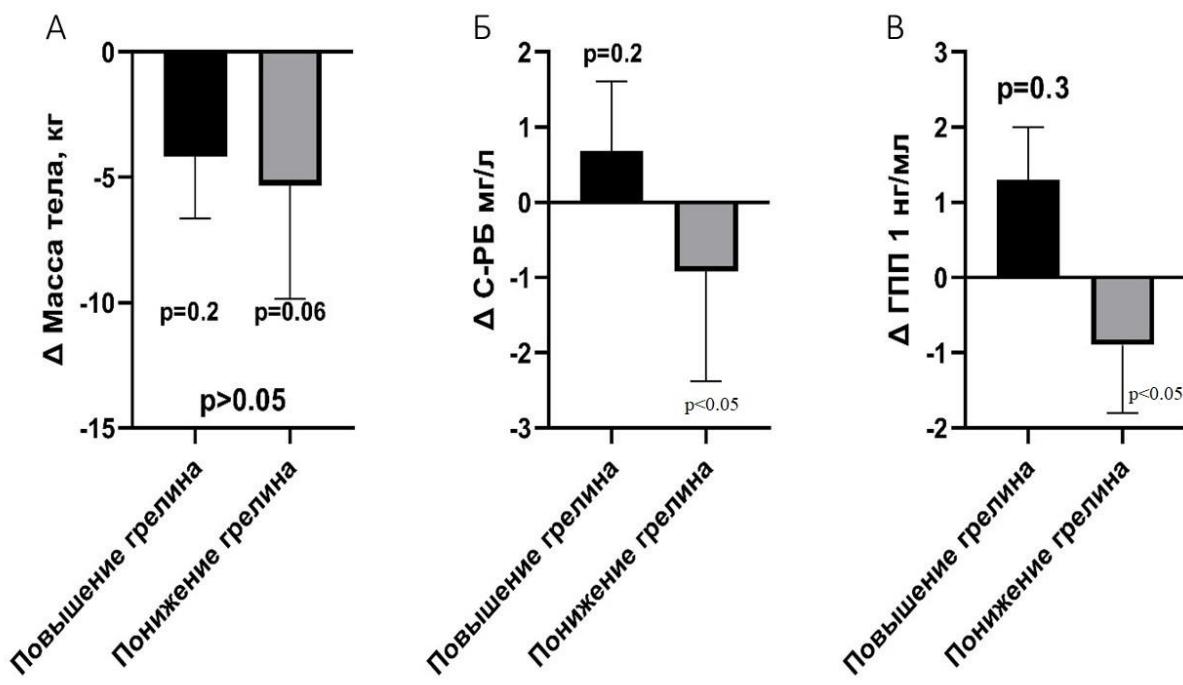


Рисунок 12 - Динамика показателей на фоне диетотерапии в группах с аномальным повышением и понижением уровня грелина после стандартного углеводного завтрака (А – динамика массы тела, Б – динамика уровня СРБ, В – динамика уровня ГПП-1 в группах с аномальным повышением и понижением уровня грелина после стандартного углеводного завтрака)

В группе с парадоксальным повышением грелина после еды отмечена большая выраженность некоторых метаболических изменений и худший ответ на вес-снижающие вмешательства.

Таким образом, можно предположить, что изменения уровня грелина после СУЗ, а также более низкий уровень грелина натощак после лечения могут служить индикаторами резистентности к данному гормону. Это предположение подкрепляется увеличением числа пациентов, демонстрирующих снижение концентрации грелина после СУЗ на фоне терапии.

В ходе исследования динамики лептина в постпрандиальном статусе было выявлено, что, подобно динамике грелина, она может демонстрировать разнонаправленную динамику. Учитывая, что лептин – гормон насыщения, его нормальной динамикой после пищевой нагрузки является повышение его уровня. Снижение уровня лептина характеризовалось более высоким исходным уровнем ТГ и инсулина. Вероятно, снижение уровня лептина после углеводной нагрузки может свидетельствовать о развитии резистентности к лептину. В связи с тем, что по данным литературы нет единого мнения о изменении постпрандиальных значений уровня лептина от тощакового уровня лептина, за повышение уровня лептина (на основании

расчетов дельты показателей между постпрандиальным и натощаковым уровнем измеренным в процентах, разница между которыми достигала статистической значимости) мы приняли его повышение в постпрандиальном статусе более чем на 10% от исходного, за понижение уровня лептина его снижение в постпрандиальном статусе более чем на 10% от исходного. У большинства пациентов (72% (65 человек) (49 пациентов группы сибутрамин и 16 пациентов группы диета)) уровень лептина повышался в постпищевом статусе. У 28% пациентов (26 человек), уровень лептина (17 пациентов группы сибутрамин и 9 пациентов группы диета) снижался.

Группы с разнонаправленным изменением уровня лептина после СУЗ не отличались по возрасту и антропометрическим параметрам. Установлено, что группа, характеризующаяся снижением уровня лептина после стандартного углеводного завтрака, характеризовалась более высокими показателями ТГ ($p=0,01$) и более низкими уровнями ГПП-1 ($p=0,01$) (рисунок 13). Также наблюдалась тенденция к увеличению массы тела ($p=0,09$) и уровня инсулина ($p=0,07$) в данной группе. Другие статистически значимые различия между группами выявлены не были.

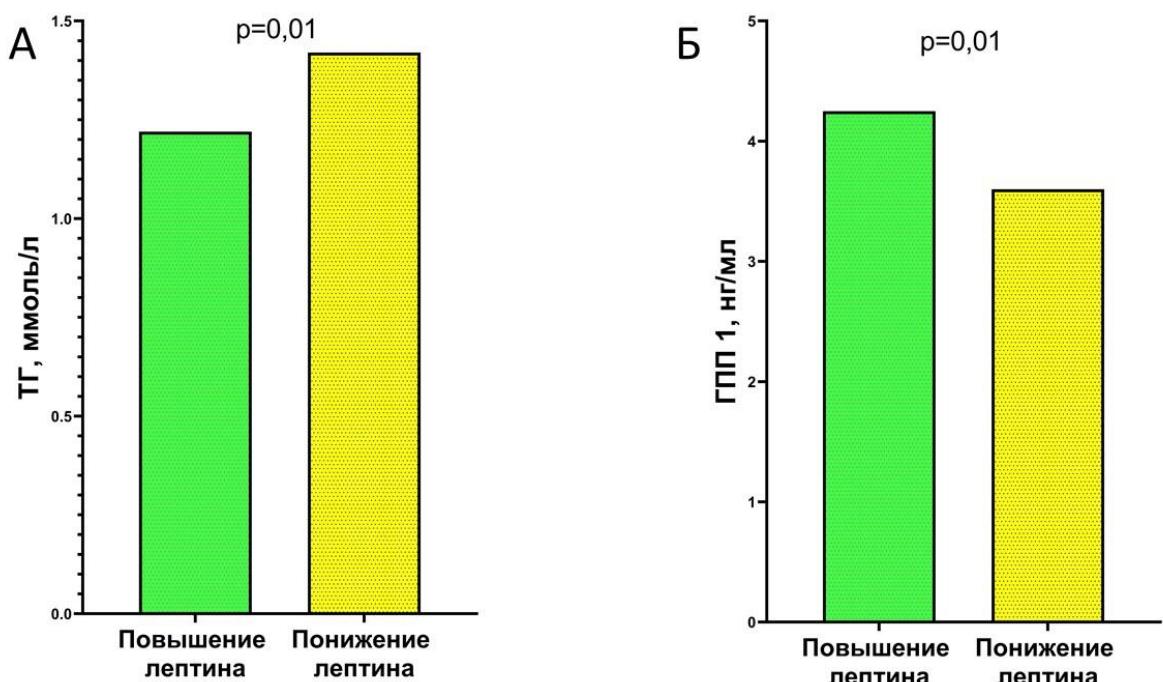


Рисунок 13 – Отличительная характеристика пациентов с ожирением в группах с аномальным повышением и понижением уровня лептина после стандартного углеводного завтрака (А - Отличия уровня триглицеридов, Б – Отличия уровня глюкагоноподобного пептида 1)

В подгруппе с понижением лептина в группе сибутрамина был выявлен достоверно более низкий уровень ГПП-1 ($p=0,01$), уровень инсулина и ТГ имел тенденцию к более высоким значениям ($p=0,08$ и $p=0,09$).

Стоит отметить, что в процессе терапии сибутрамином в подгруппе с понижением лептина было выявлено достоверное улучшение уровней адипокинов (лептин ($p=0,03$), адипонектин ($p=0,03$), лептин/адипонетиновое соотношение ($p=0,03$)), улучшение показателей углеводного обмена (снижение уровня инсулина ($p=0,01$), индекс HOMA-IR ($p=0,02$) и HOMA-B ($p>0,001$)) и снижение уровня миелопероксидазы ($p=0,01$). В то время как в группе с повышением уровня лептина данных изменений не наблюдалось. В группе сибутрамина динамика снижения массы тела в процентном соотношении имела тенденцию к более выраженному снижению массы тела в подгруппе со снижением лептина после стандартного завтрака (9,2% vs 6,2%, $p=0,07$). Наглядно данные показатели представлены на рисунке 14.

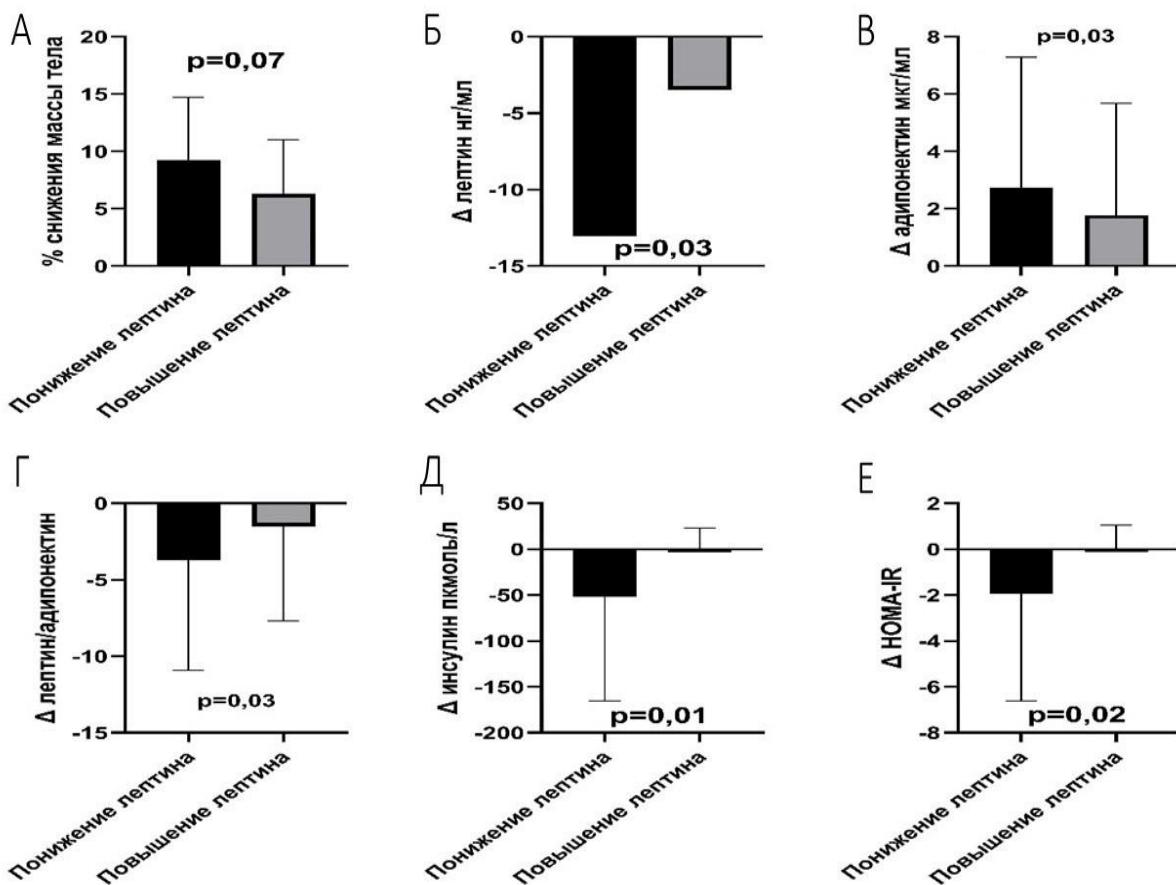


Рисунок 14 - Динамика показателей на фоне терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой в группах с повышением и снижением лептина после стандартного углеводного завтрака (А – динамика массы тела, Б – динамика уровня лептина, В – динамика уровня адипонектина, Г - динамика соотношения лептин/адипонектин, Д - динамика уровня инсулина, Е - динамика индекса HOMA-IR)

У пациентов, находящихся на диетотерапии, в группе со снижением уровня лептина выявлено достоверное улучшение уровня адипокинов (лептин ($p=0,02$), лептин/адипонекинового соотношения ($p=0,07$)), повышение уровня грелина ($p=0,02$). Снижение уровня ГИП носило характер тенденции ($p=0,07$). Динамика показателей углеводного и липидного обменов статистической значимости не достигали, однако, пациенты с понижением уровня лептина после СУЗ достоверно лучше снижали уровень инсулина ($p=0,03$) и индекса HOMA-IR ($p=0,05$). В группе с повышением лептина в процессе 6 месячной терапии не было выявлено достоверной динамики в исследуемых показателях. Наглядно данные показатели представлены на рисунке 15.

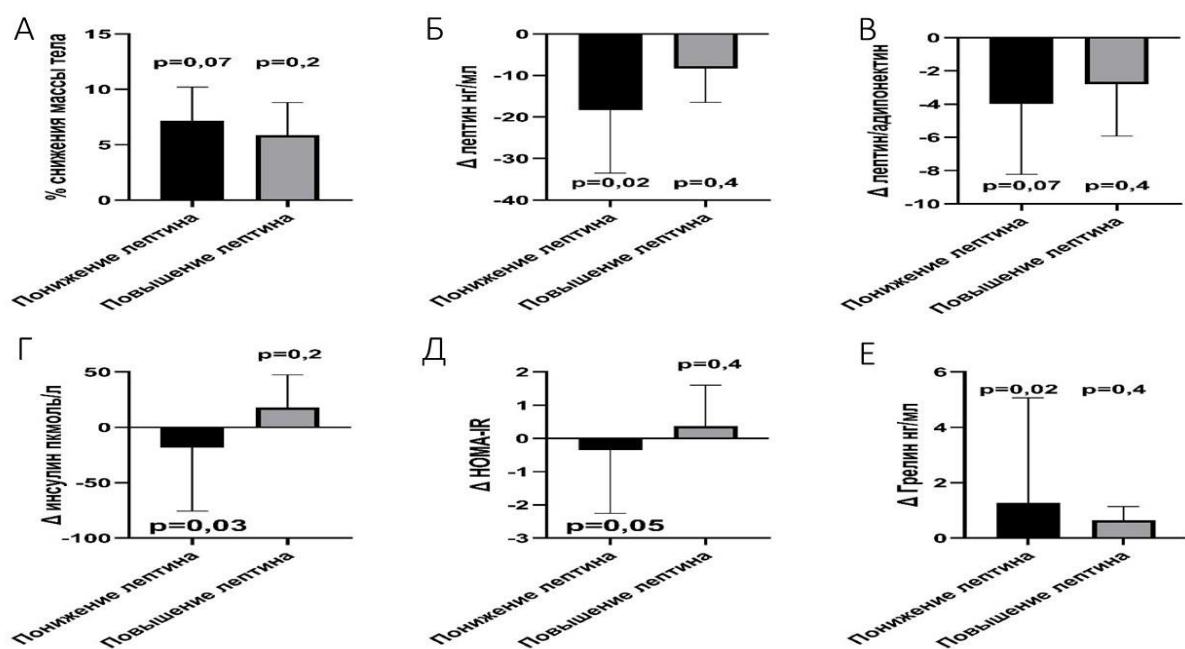


Рисунок 15 - Динамика показателей на фоне диетотерапии в группах с повышением и снижением лептина после стандартного углеводного завтрака (А – динамика массы тела, Б – динамика уровня лептина, В – динамика соотношения лептин/адипонектин, Г - динамика уровня инсулина, Д - динамика индекса HOMA-IR, Е - динамика уровня грелина натощак)

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить о том, что ответ на терапию был хуже в группе с повышением уровня лептина.

3.5 Идентификация бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ее связь с метаболическими параметрами

В начале исследования и через 6 месяцев терапии для выявления наличия/отсутствия бурой жировой ткани 22 пациентам из группы сибутрамина и 15 пациентам из группы диеты

была выполнена ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ. Отмечено, что группа пациентов с наличием БужТ исходно характеризовалась более молодым возрастом ($p=0,04$), более высоким уровнем САД ($p=0,05$) и ДАД ($p=0,01$), более низким уровнем ТГ (0,04), выявлена тенденция к повышению уровня грелина натощак ($p=0,07$), однако достоверные различия между исследуемыми группами не были установлены. Примечательно, что в группе без БужТ исходно отсутствовала экспрессия UCP-3 в ПЖТ, в то время как в группе с наличием БужТ исходно было выявлено 2 случая ее наличия, ввиду небольшой выборки данное различие носило характер тенденции ($p=0,08$). Детальная характеристика представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Характеристика пациентов с ожирением с наличием и без бурой жировой ткани исходно

Исследуемые параметры	Группа без БужТ исходно (n=32)	Группа с БужТ исходно (n=5)	p
Возраст, лет	39 (30; 45)	28 (24; 38)	0,04
Масса тела, кг	104 (96; 124)	102 (100; 116)	0,85
ИМТ, кг/м ²	35,5 (32,45; 39,35)	36,3 (35,8; 40,4)	0,49
ОТ, см	108 (106; 120)	108 (105; 120)	0,97
ОБ, см	117 (111; 124)	124 (119; 128)	0,35
ОТ/ОБ	0,92 (0,84; 1,08)	0,88 (0,87; 0,909)	0,2
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,18 (4,57; 5,49)	5,12 (4,96; ,27)	0,97
Инсулин натощак, пмоль/л	153,1 (88,47; 232)	139,5 (59,5; 148,0)	0,45
HOMA-IR	4,68 (2,46; 7,54)	4,85 (1,89; 6,2)	0,54
HOMA-B	282,1 (165,2; 431,0)	118,1 (117,3; 263,2)	0,24
ОХС, ммоль/л	5,13 (4,04; 5,83)	5,11 (4,9; 5,95)	0,91
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,9; 1,31)	1,32 (1,32; 1,51)	0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,98 (2,49; 3,75)	3,15 (2,93; 3,65)	0,85
ТГ, ммоль/л	1,47 (1,24; 1,92)	1,21 (0,93; 1,41)	0,04
САД, ммрт. ст.	120 (110; 130)	130 (120; 130)	0,05
ДАД, мм рт. ст.	70 (60; 70)	80 (80; 90)	0,01
Грелин, нг/мл	2,49 (1,7; 3,43)	3,41 (2,66; 7,85)	0,07
ГПП-1, нг/мл	3,95 (2,86; 5,13)	2,87 (2,7; 4,09)	0,27
ГИП, пг/мл	161,2 (137,2; 200)	196,2 (161,2; 234,0)	0,41
Адипонектин, мкг/мл	7,5 (4,8; 12,4)	5,4 (4,5; 7)	0,52
Лептин, нг/мл	68,6 (18,34; 114,1)	84,88 (63,07; 88)	0,74
Лептин/ Адипонектин	7,25 (2,2; 11,9)	16,29 (9,01; 18,8)	0,27
СРБ, мг/л	2,17 (0,82; 5,78)	1,74 (1,16; 2,88)	0,45
Миелопероксидаза, нг/мл	108,7 (37,5; 272)	144,5 (48; 236)	0,9
Параоксаназа, мкг/мл	1,09 (0,99; 2,45)	1,25 (0,77; 1,73)	0,6

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД —sistолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозависимый инсулинопроточный пептид, СРБ — С-реактивный белок.

БуЖТ была выявлена исходно у 5 из 37 пациентов (13,5%) (2 в группе сибутрамин (9,1%) и 3 в группе диета (20%)). Среди пациентов, получавших сибутрамин в течение 6 месяцев, количество тех, у кого определялась бурая жировая ткань, увеличилось при повторном ПЭТ-КТ сканировании с 18F-ФДГ. Так, БуЖТ была выявлена у 9,1 % пациентов исходно, а через 6 месяцев терапии БуЖТ была выявлена у 21,2 % ($p<0,05$).

Было выполнено сравнение динамики веса и метаболических параметров в процессе терапии в зависимости от исходного наличия/отсутствия БуЖТ. Однако связи между наличием БуЖТ и ответом на терапию (процент потери веса) выявлено не было (вероятно из-за небольшого количества пациентов с БуЖТ); средний процент потери массы тела составил 10,1% в группе с БуЖТ и 4,72% в группе без БуЖТ($p>0,05$), независимо от характера терапии (только изменение образа жизни или его комбинация с сибутрамином).

Пациенты имевшие БуЖТ отличались меньшей выраженностью изменений липидных параметров на фоне 6 месячной терапии. В группе с БуЖТ значимо ниже до лечения и еще более снизились после лечения уровни ТГ ($p=0,04$) и СРБ ($p=0,01$), других достоверных различий в выраженности динамики уровня липидов, глюкозы, инсулина и других изученных гормонов пациенты с/без БуЖТ не имели (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение динамики веса и метаболических параметров у пациентов с/без бурой жировой ткани

Параметр	Пациенты с БуЖТ до терапии	Пациенты с БуЖТ после 6 мес терапии	P	Пациенты без БуЖТ до терапии	Пациенты без БуЖТ после 6 мес терапии	P
% потери веса	10,1 (4,66; 15,71)		>0,05		4,72 (1,1; 8,71)	
ОТ, см	108,8 (89,7; 127,9)	94,2 (83,3; 105,4)	<0,01	112,4 (101,3; 122,5)	100,8 (89,1; 112,2)	<0,001
Δ	-9,9±9,2		>0,05		-8,6±9,6	
ОБ, см	117,3 (106,3; 128,8)	111,7 (101,6; 122,6)	0,02	120,6 (110,4; 130,8)	115,3 (103,3; 127,9)	<0,001
Δ	-6,5±7,5		>0,05		-4,7±8,5	
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,84; 1,46)	0,85 (0,57; 1,15)	0,04	1,89 (0,9; 2,92)	1,65 (0,8; 2,7)	>0,05
Δ	-0,31±0,34		0,04		-0,06±0,57	
СРБ, мг/л	4,99 (1,3; 8,8)	1,75 (0,5; 3,1)	<0,01	3,74 (1,5; 7,7)	2,45 (0,55; 4,5)	0,02
Δ	-1,21±1,54		>0,05		-1,39±2,3	

Примечание: ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок; БуЖТ — Бурая жировая ткань

Изменения общего объема БуЖТ носили статистически незначимый характер в обеих группах (таблица 29). Индекс SUVmax значительно увеличился в группе сибутрамина с МЦ: первоначально он составлял $2,71\pm2,52$ г/мл, через 6 месяцев терапии $3,74\pm1,45$ г/мл ($p = 0,01$), Средний SUV БуЖТ также значительно увеличился в группе сибутрамина с МЦ: исходно он

составил $1,79 \pm 1,57$ г/л, через 6 месяцев $1,98 \pm 0,84$ г/мл ($p = 0,02$). При этом в группе изменения только образа жизни ни SUVmax, ни SUV средний не изменились значимо в процессе 6-месячного вмешательства (таблица 24).

Таблица 24 - Динамика метаболического объема бурой жировой ткани в процессе вес снижающих вмешательств

Сибутрамин с МЦ			
Характеристика	До лечения	6 месяцев терапии	P
Общий объем БужТ (см ³)	6,19 (0,65; 11,9)	30,97 (1,8; 64,9)	0,08
SUV max (g/ml)	2,71 (0,25; 5,26)	3,74 (2,26; 5,48)	0,01
SUV mean (g/ml)	1,79 (0,22; 3,35)	1,98 (1,15; 2,81)	0,02
Диета			
Общий объем БужТ (см ³)	208,6 (1,65; 430,6)	404,5 (25,1; 551,2)	0,1
SUV max (g/ml)	9,9 (4,5; 14,6)	13,1 (9,0; 17,3)	0,6
SUV mean (g/ml)	3,46 (1,68; 5,06)	4,1 (2,9; 5,3)	0,6

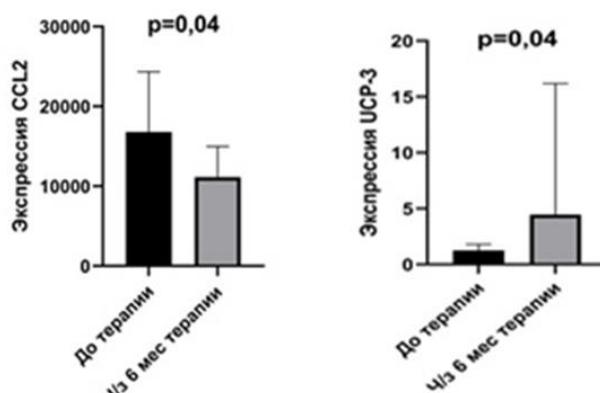
Примечание: SUV max - Максимальная метаболическая активность бурого жира; SUV mean - Средняя метаболическая активность бурого жира; МЦ – Микрокристаллическая целлюлоза; БужТ – Бурая жировая ткань

Таким образом, терапия сибутрамином с МЦ способствует увеличению метаболического объема БужТ.

3.6 Оценка динамики экспрессии генов регуляторов метаболизма клеток жировой ткани в процессе терапии сибутрамином

При оценке динамики экспрессии генетических маркеров в группе сибутрамина не наблюдалось достоверного изменения экспрессии гена адипонектина ($p=0,35$) и лептина ($p=0,81$), соотношения Leptin/ ADIPOQ ($p=0,84$). Экспрессия гена PRMD16 до лечения положительно коррелировала со снижением массы тела к 6 месяцу ($p=0,044$, $r=0,45$). Отмечается уменьшение экспрессии гена тканевой гипоксии (HIF1a) на 30,1% к 6-му месяцу терапии, однако, статистической значимости оно не достигало ($p=0,28$).

Отмечено значительное уменьшение экспрессии гена CCL2 (-91,11%, $p=0,04$). Из генных маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку, только динамика экспрессии UCP-3



(рисунок 16) достигла статистической значимости ($p=0,04$). Помимо этого, отмечалось увеличение экспрессии PRMD16 (+48,3%), но статистической значимости она не достигла ($p=0,44$). Графически статистически значимые отличия исследуемых показателей представлено на рисунке 16, а детальная характеристика исследуемых маркеров представлена в таблице 25.

Рисунок 16 – Динамика экспрессии CCL2, UCP-3 на фоне 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Таблица 25 - Динамика экспрессии генетических маркеров в подкожной жировой ткани у пациентов с ожирением на фоне 6 месячной терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

Показатель	Экспрессия генетических маркеров в ПЖТ до лечения	Экспрессия генетических маркеров в ПЖТ через 6 мес лечения	P
ADIPOQ (n=19)	2,74 (2,13; 3,2)	2,31 (2,05; 3,24)	0,35
Leptin (n=19)	4,52 (3,89; 5,86)	4,25 (3,93; 5,81)	0,81
Leptin/ ADIPOQ (n=19)	1,89 (1,41; 2,47)	1,84 (1,53; 2,18)	0,84
HIF-1 α (n=10)	5,24 (3,95; 6,51)	3,72 (2,46; 4,47)	0,28
PRMD16 (n=19)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,44
UCP-1 (n=19)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,17
UCP-3 (n=19)	1 (1; 1)	1 (1; 21,21)	0,04
CCL2 (n=16)	9980 (5962; 17128)	5836 (3644; 9780)	0,04

Примечание: ADIPOQ – Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing; HIF-1 α – Hypoxia-Inducible-Factor 1a; MiR-155 – MicroRNA-155; CCL2 - C-C motif chemokine ligand 2; UCP-1 - Thermogenin, uncoupling protein 1; UCP-3 - Mitochondrial uncoupling protein 3; PRMD16 - PR domain containing 16.

Таким образом, терапия сибутрамином обеспечивала достоверное снижение маркеров воспаления (CCL2, $p=0,04$) в подкожной жировой ткани, способствовала снижению маркеров гипоксии (Hifla, -30%) и увеличению экспрессии маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку (UCP-3, $p=0,04$). Полученные данные расширяют наши представления о механизмах действия сибутрамина с МЦ.

3.7 Характеристика причин выбытия пациентов и выявление предикторов развития побочных эффектов в связи с приемом сибутрамина

В процессе исследования из 91 пациента успешно завершили исследование 53 пациента: группа сибутрамин 40 пациентов (60,6%), группа диета 13 пациентов (52%), выбыли из исследования 38 пациентов: 26 пациентов из группы сибутрамин и 12 пациентов из группы

диета. Основной причиной выбытия пациентов из группы диета было отсутствие приверженности и невозможности соблюдать диетические рекомендации (11 пациентов 84,6%), 1 случай – выявление карциномы щ/ж (7,7%), 1 случай госпитализации по поводу гипертонического криза в подгруппе диеты (7,7%). В группе сибутрамин частота побочных явлений составила 14,5%, а отсутствие приверженности к терапии наблюдалось в 24,9% случаев, детальная частота причин выбытия пациентов из-за развития нежелательных побочных эффектов и причинами, не связанными с приемом препарата представлена на рисунке 17.

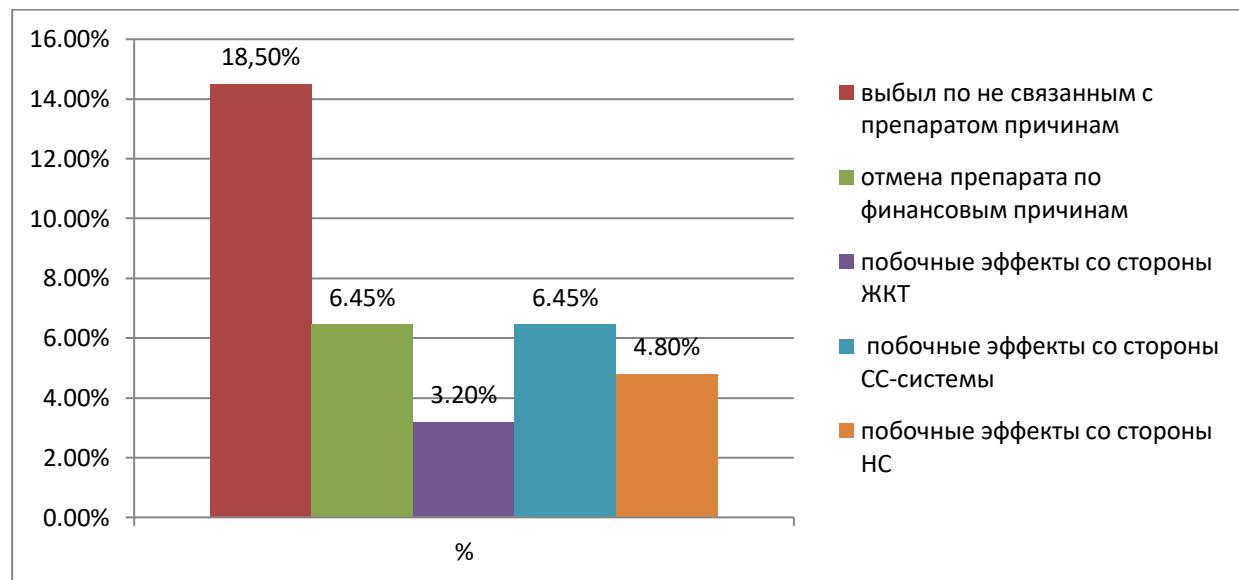


Рисунок 17 - Частота причин выбытия пациентов у пациентов, принимавших сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой в дозировке 10 мг в сутки

Для анализа безопасности лечения пациенты были разделены на две группы: те, у кого возникли осложнения, связанные с приёмом сибутрамина с МЦ, но не требующие его отмены, и те, у кого таких осложнений не было. Произведена оценка каждого побочного эффекта (согласно инструкции к приему препарата Редуксин) - сравнение групп пациентов с наличием данного осложнения и без, на основании которых были выведены предикторы нежелательных побочных эффектов.

При проведении ROC анализа были определены уровни, ассоциированные с высоким риском развития осложнений со стороны СС-системы: ИМТ $\geq 37,3$ кг/м², ОТ $\geq 113,5$ см, худшие показатели липидного обмена ($ОХС \geq 5,36$ ммоль/л, $ЛПНП \geq 3,5$ ммоль/л) и инсулинорезистентности (инсулин $\geq 226,9$ пмоль/л индекс НОМА-IR $\geq 8,07$), со стороны неврологической системы: наличие субклинической тревоги (балл тревоги HADS ≥ 7).

Несмотря на то, что побочные эффекты на фоне приема сибутрамина с МЦ развивались, они чаще носили кратковременный характер и редко становились причиной необходимости отмены препарата. Наиболее распространенными из них были тахикардия и сердцебиение,

повышение потливости, эмоциональная лабильность, запоры и диспепсия, однако, большая часть их них проходили в течение первого месяца приема препарата. На основании проведенного анализа, можно заключить, что применение данного лекарственного средства демонстрирует приемлемый профиль безопасности, характеризующийся развитием минимальных побочных эффектов у пациентов с ожирением без выраженных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

3.8 Выявление предикторов ответа на терапию

Динамика изменения массы тела за шестимесячный период варьировала в диапазоне от 0% до 27,1%, что свидетельствует о гетерогенности терапевтического ответа. Кроме того, у части пациентов были зарегистрированы побочные эффекты, связанные с применением препарата, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и индивидуализации лечебных подходов. В связи с этим, логично было бы предположить, что исходные характеристики пациентов могут влиять на эффективность и переносимость терапии. Для ответа на этот вопрос был проведен многофакторный регрессионный анализ, целью которого было определить какие из исходных характеристик пациентов связаны с % потери веса и риском развития побочных эффектов. Для упрощения оценки влияния на эффективность терапии все пациенты были разделены на респондеров и не-респондеров. Респондерами считали пациентов, у которых к концу 3-го месяца терапии отмечалось снижение веса на 5% и более с последующим сохранением или усилением потери веса к 6му месяцу терапии.

В качестве возможных предикторов оценивались: пол, возраст пациентов, длительность ожирения, фенотип ожирения, показатели, характеризующие метаболическое здоровье, исходная масса тела, тип ПП, уровень гормонов, регулирующих энергетических баланс (грелина, лептина, адипонектина, ГПП-1 и ГИП) натощак, биомаркеры воспаления, оксидативного стресса и фиброза, в качестве бинарных признаков оценены нормальный (физиологический) профиль грелина и лептина натощак и после пищевой нагрузки, наличие или отсутствие БуЖТ по ПЭТ. Для улучшения понимания молекулярно-генетических путей реализации эффектов транскриптома на динамику веса в качестве возможных предикторов оценены уровни экспрессии генетических маркеров ответа на гипоксию (*Hif1a*), воспаления (*CCL2*), дифференцировки адипоцитов (*PRMD16*, *ADIPOQ*), маркеры, типичные для БуЖТ (*UCP-1*, *UCP-3*), генов адипокинов (*Leptin*, *ADIPOQ*).

В результате статистического анализа был отобран определенный набор предикторов на терапию сибутрамином с МЦ . По статистике Колмогорова Смирнова из антропометрических и метаболических параметров значимыми оказались отличия в распределениях для возраста ($r=-$

0,36, $p=0,01$) (рисунок 18) и сМТ ($r=-0,37$, $p=0,05$) (рисунок 19), СРБ ($r=-0,32$, $p=0,005$) (рисунок 20), уровня глюкозы крови ($r=-0,42$, $p=0,02$) (рисунок 21), Индекса HOMA-В ($r=0,47$, $p=0,03$) (рисунок 22). Из гормональных параметров связь с ответом на терапию выявлена для ГИП ($r=0,34$, $p=0,042$) (рисунок 23), ГПП-1 ($r=0,39$, $p=0,013$) (рисунок 24), грелина ($r=0,69$, $p=0,001$) (рисунок 25), лептина ($r=-0,68$, $p=0,001$) (рисунок 26). Из параметров, характеризующих морфологию и транскриптом ЖТ в качестве предикторов были идентифицированы: наличие БУЖТ исходно (рисунок 27) и Mir-155 ($r=-0,93$, $p=0,01$) (рисунок 28) при альфе =0,05.

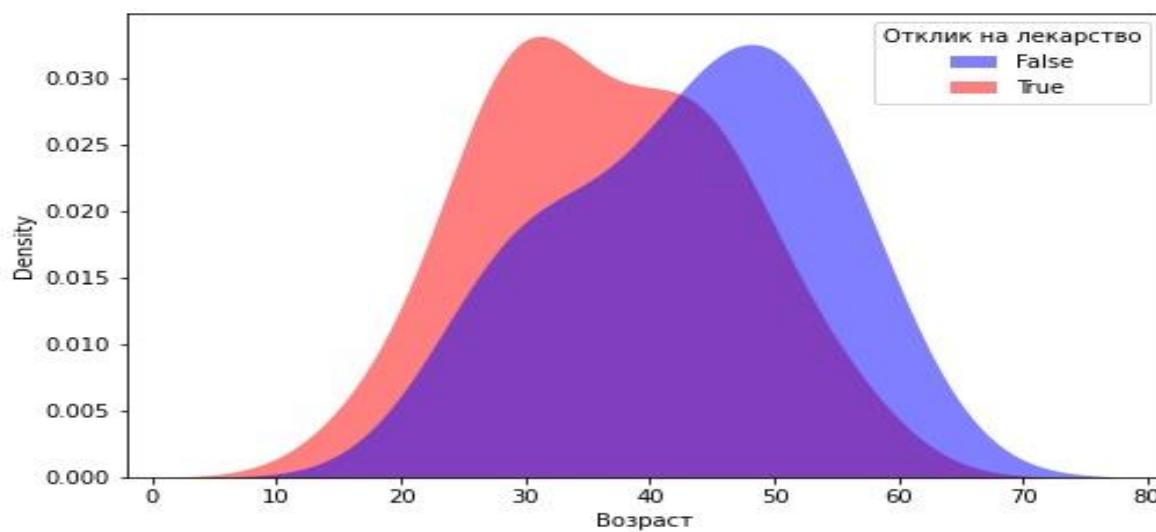


Рисунок 18 - Влияние возраста на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (По статистике Колмогорова Смирнова более молодой возраст пациента повышает вероятность отклика на терапию к 6 месяцу)

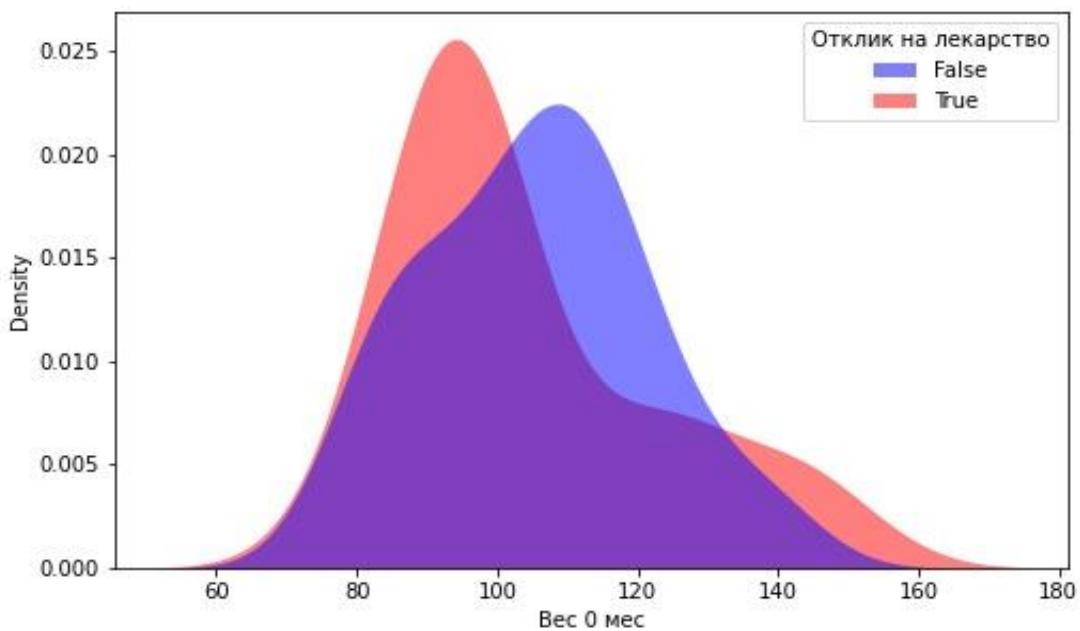


Рисунок 19 - Влияние массы тела на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (По статистике Колмогорова Смирнова индекс массы тела более $44,89 \text{ кг}/\text{м}^2$ резко ухудшает ответ на терапию сибутрамином)

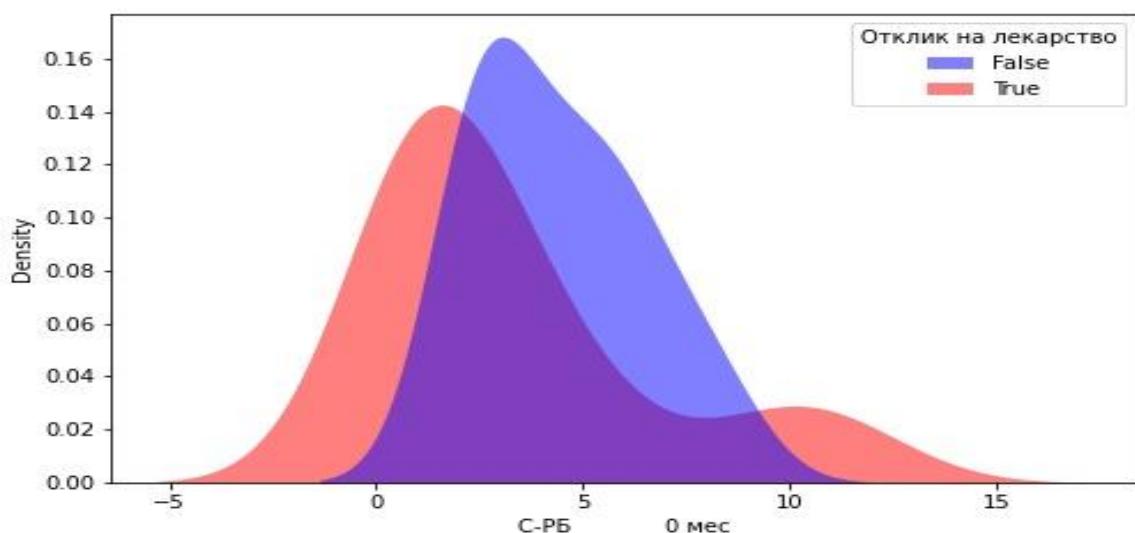


Рисунок 20 - Влияние уровня С-реактивного белка на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова чем меньше был уровень С-реактивного белка, тем лучше был ответ на терапию)

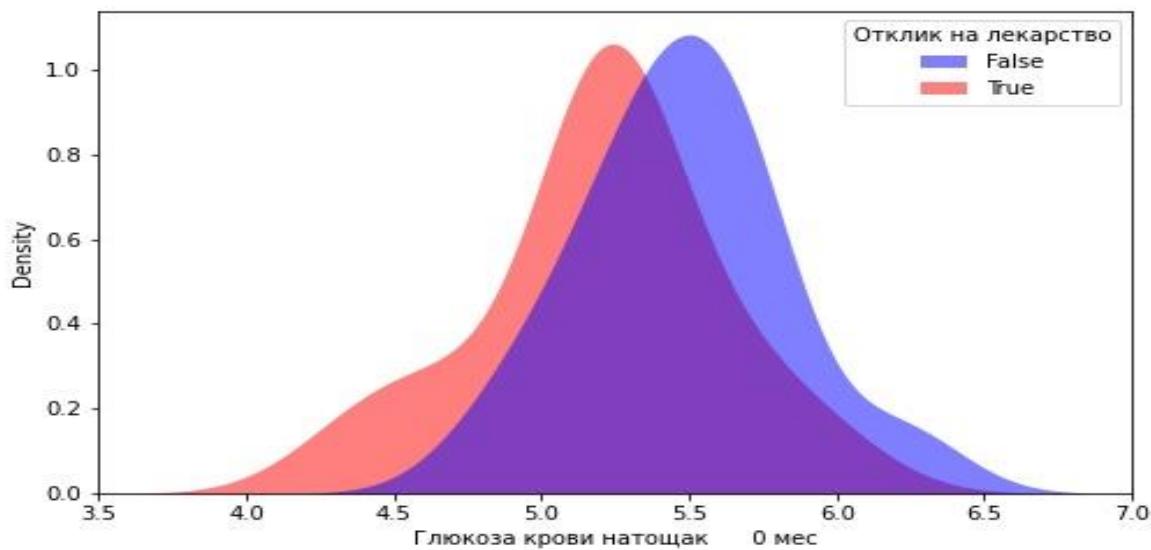


Рисунок 21 - Влияние уровня глюкозы крови натощак на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова более низкий уровень глюкозы крови натощак значимо повышал вероятность отклика на терапию)

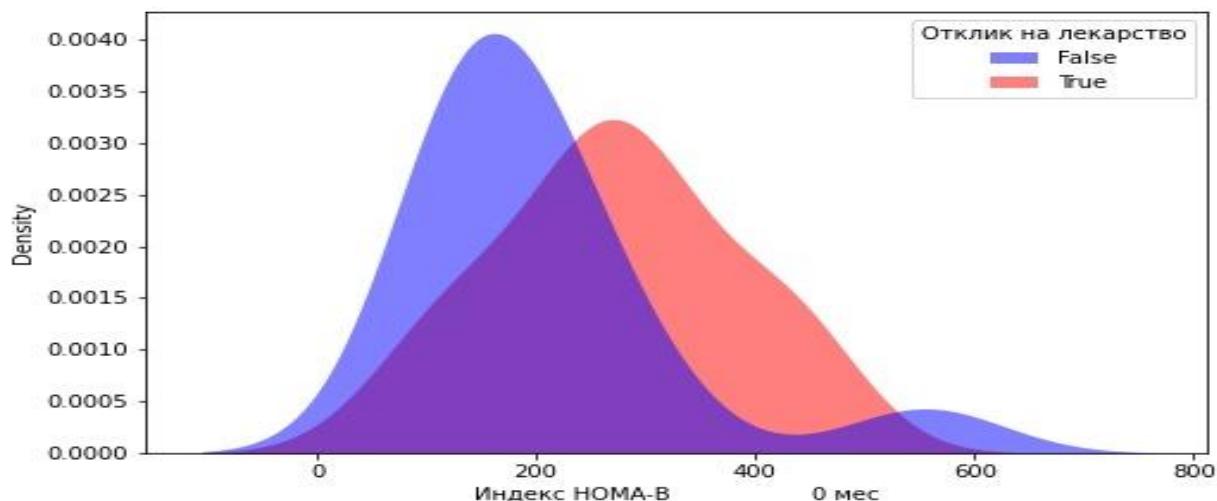


Рисунок 22 - Влияние индекса HOMA-В на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (более высокий исходный уровень индекса HOMA-В приводил к значительно лучшему ответу на терапию, максимальный эффект при уровне индекса HOMA-В на уровне 300)

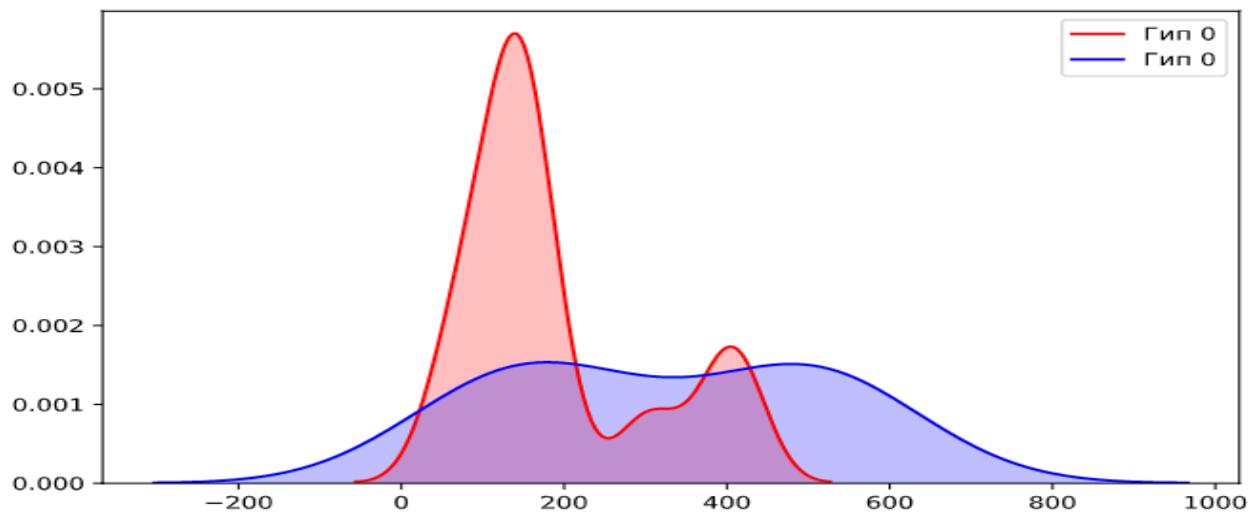


Рисунок 23 - Влияние уровня глюкозозависимого инсулинотропного пептида на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (при уровне глюкозозависимого инсулинотропного пептида выше 420 нг/мл ни у одного пациента не было хорошего ответа на терапию (респондеры отсутствуют). Таким образом, уровень глюкозозависимого инсулинотропного пептид >420 сильно уменьшает вероятность отклика на терапию)

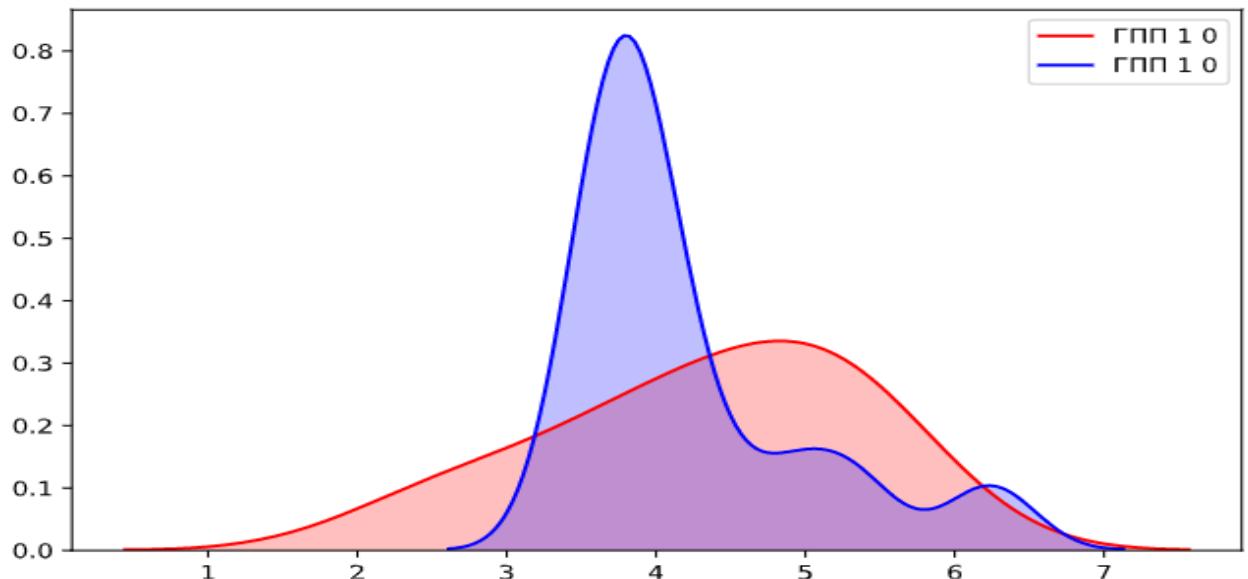


Рисунок 24 - Влияние уровня глюкагоноподобного пептида 1 на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (при уровне глюкагоноподобного пептида 1 >5 пг/мл вероятность отклика на терапию максимально высока, при уровне <4 пг/мл вероятность хорошего ответа на терапию – низкая)

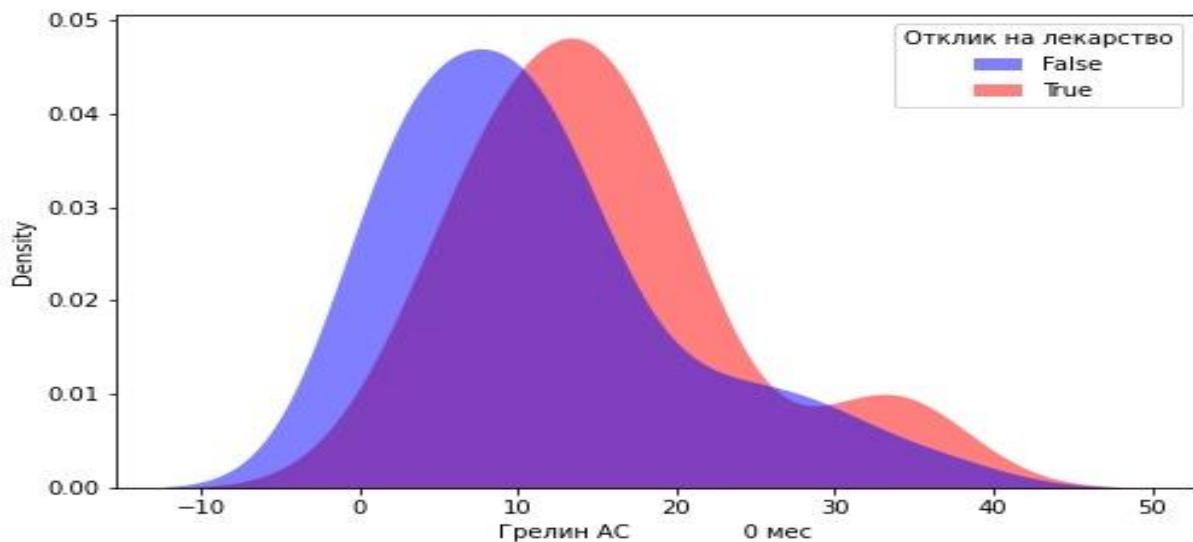


Рисунок 25 - Влияние уровня грелина на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (более высокий уровень грелина натощак достоверно повышал вероятность отклика на терапию сибутрамином, максимально выраженный эффект при уровне грелина более 5,1 пг/мл)

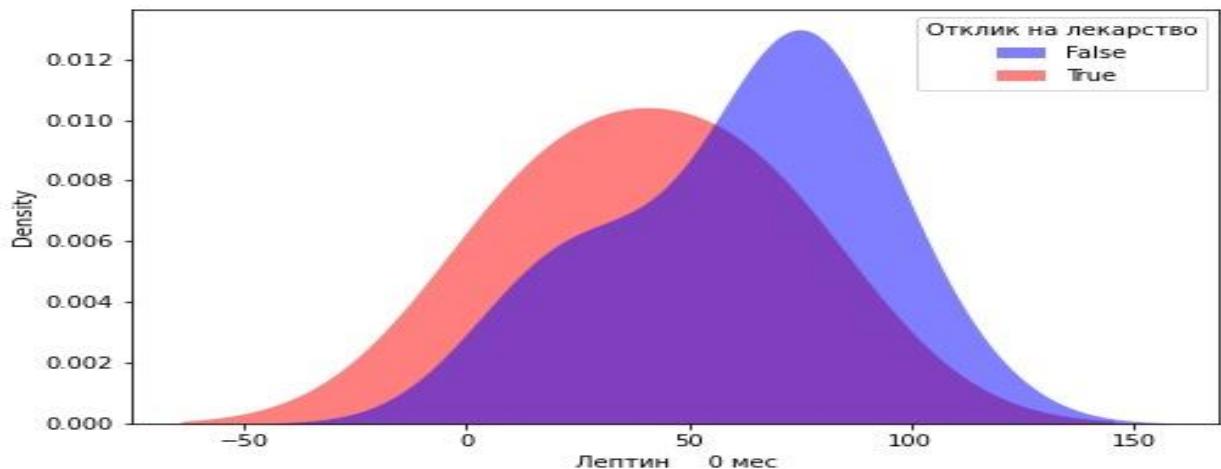


Рисунок 26 - Влияние уровня лептина на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова чем ниже был исходный уровень лептина натощак, тем более выражен ответ на терапию сибутрамином)

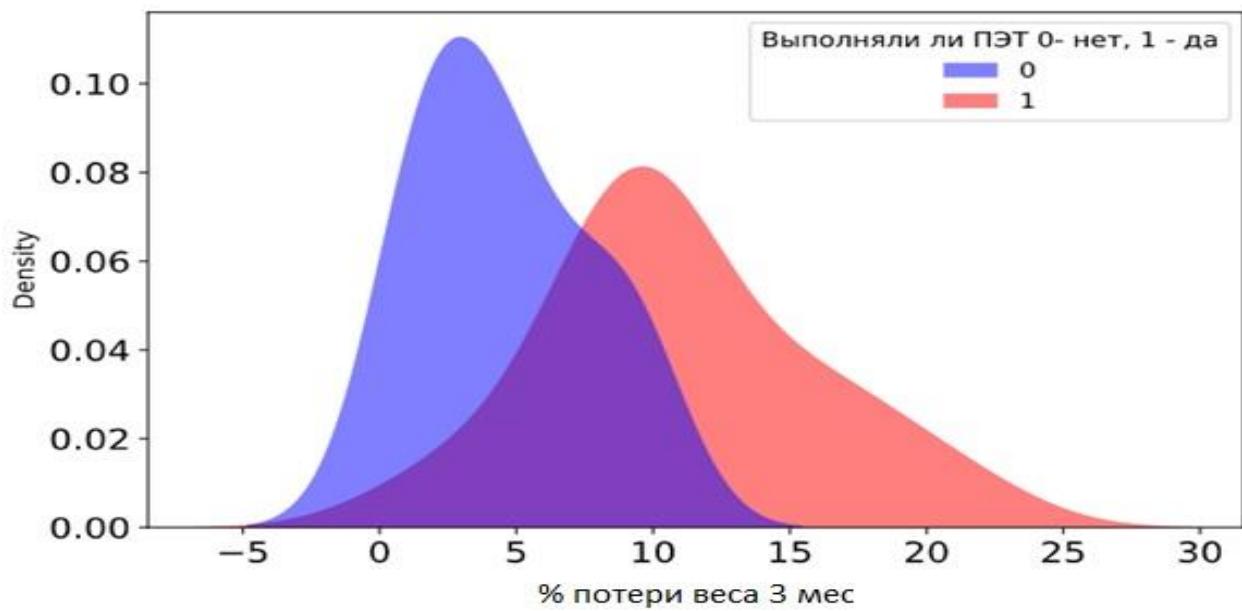


Рисунок 27 - Влияние наличия бурой жировой ткани на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 3 месяцу

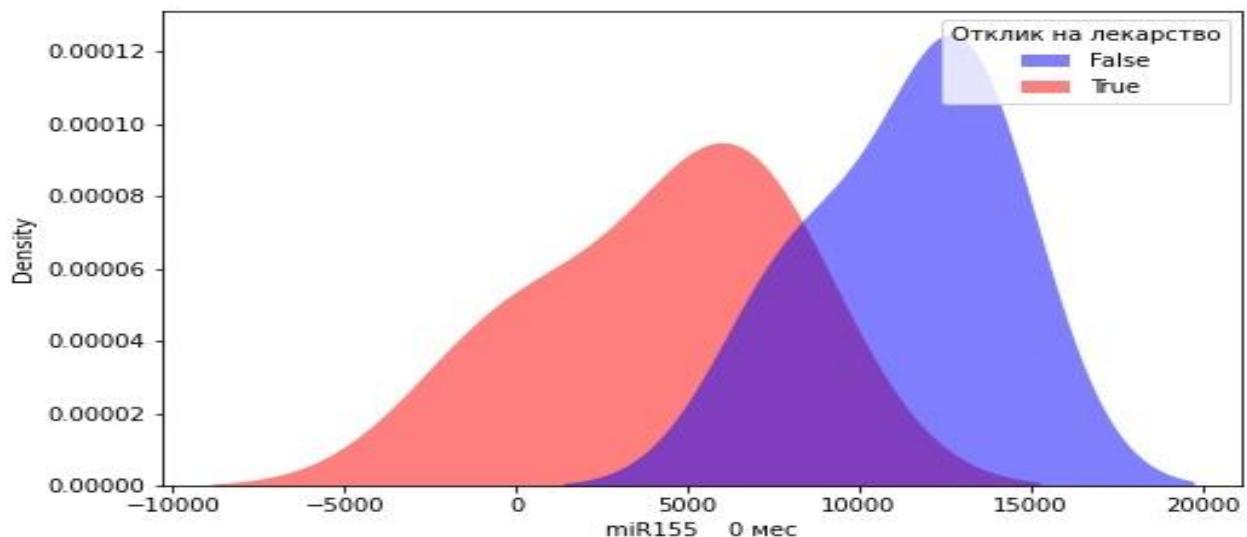


Рисунок 28 - Влияние экспрессии Mir-155 на вероятность отклика на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова экспрессия Mir-155 менее 5000 значительно повышает ответ на терапию сибутрамином)

На основании ранжирования по коэффициенту регрессии (взятому по модулю) в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, наиболее значимыми предикторами являются (рисунок 29):

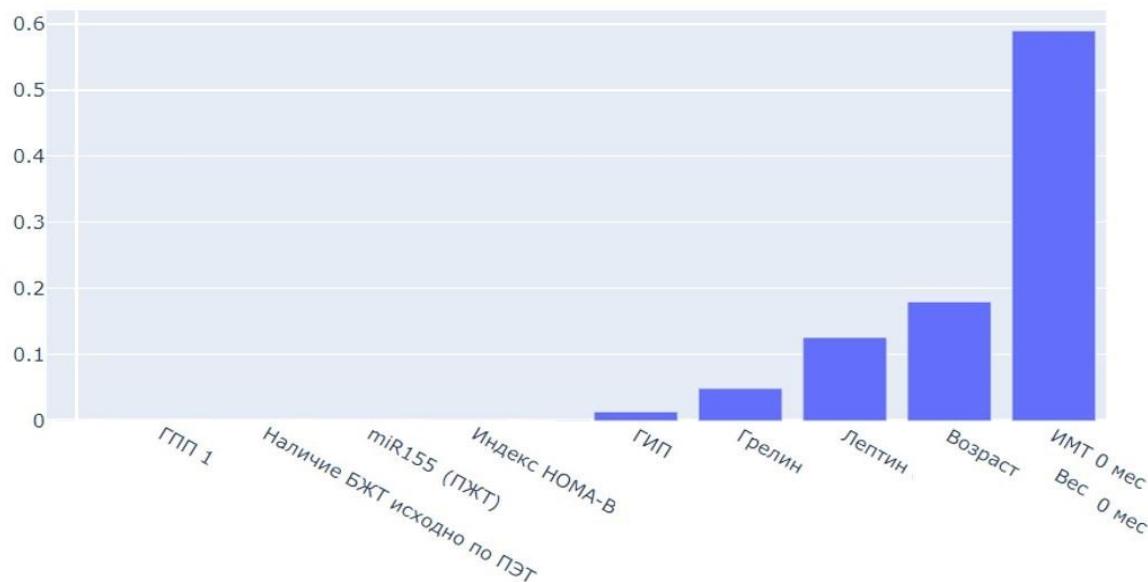


Рисунок 29 - Ранжирование предикторов ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой

1. СМТ: вес более 120 кг приводил к снижению ответа на терапию (в группе соответствовало среднему ИМТ=44,89 кг/м²). Таким образом, можно предполагать, что ожирение 3 степени окажется неблагоприятным фактором для медикаментозной терапии лечения ожирения.
2. Возраст был тесно связан с ответом на терапию, пациенты молодого возраста (до 45 лет) снижали вес лучше, чем возрастные пациенты;
3. Уровень лептина: чем ниже был исходный уровень лептина, тем сильнее проявлялся положительный эффект сибутрамина, уровень лептина менее 50 нг/мл повышал вероятность хорошего ответа на терапию;
4. Уровень грелина: более высокий уровень грелина натощак оказался сильным предиктором хорошего ответа, максимально выраженный эффект наблюдался при уровне грелина более 5,1 пг/мл;
5. Уровни ГИП натощак – ГИП более 420 пг/мл сильно уменьшает вероятность хорошего ответа на терапию, а уровень ГИП менее 200 пг/мл значительно увеличивает;

Среди предикторов, вносящих незначительный вклад могут рассматриваться:

1. Индекс HOMA-B: чем выше секреторная функция В-клеток, тем лучше был ответ на терапию, уровень глюкозы крови имел отрицательную взаимосвязь с ответом на терапию, в тоже время, уровень инсулина натощак и индекс HOMA-IR не проявляли предикторной функции;
2. Mir-155 имел отрицательную зависимость с ответом на терапию, экспрессия Mir-155 менее 5000 значительно повышает ответ на терапию сибутрамином;
3. Наличие БужТ у пациентов с ожирением является положительным предиктором ответа для снижения массы тела, а использование в терапии лечения ожирения сибутрамина может приводить к появлению или увеличению БужТ;
4. Уровень ГПП-1: ГПП-1 более 5 нг/мл увеличивал вероятность хорошего ответа, а уровень ГПП-1 менее 4 нг/мл уменьшает.

Аналогичная работа была проведена в группе диеты. В результате статистического анализа был отобран определенный набор предикторов. По статистике Колмогорова Смирнова значимыми оказались: возраст ($r=-0,69$, $p=0,001$) (рисунок 30), уровень грелина натощак ($r=0,73$, $p=0,02$) (рисунок 31), уровень лептина натощак ($r=-0,68$, $p=0,01$) (рисунок 32), инсулин крови ($r=-0,58$, $p=0,02$) (рисунок 33), индекс HOMA-IR ($r=-0,56$, $p=0,02$) (рисунок 34), при альфа =0,05.

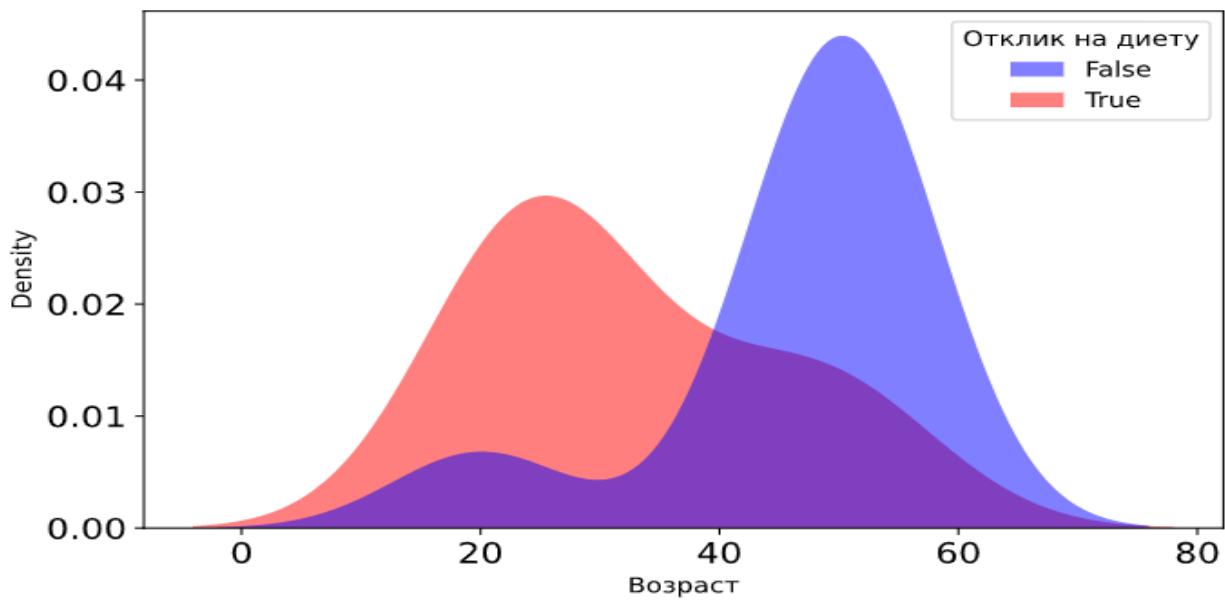


Рисунок 30 - Влияние возраста на вероятность отклика на терапию изменением образа жизни к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова более молодой возраст пациента повышает вероятность отклика на терапию к 6 месяцу)

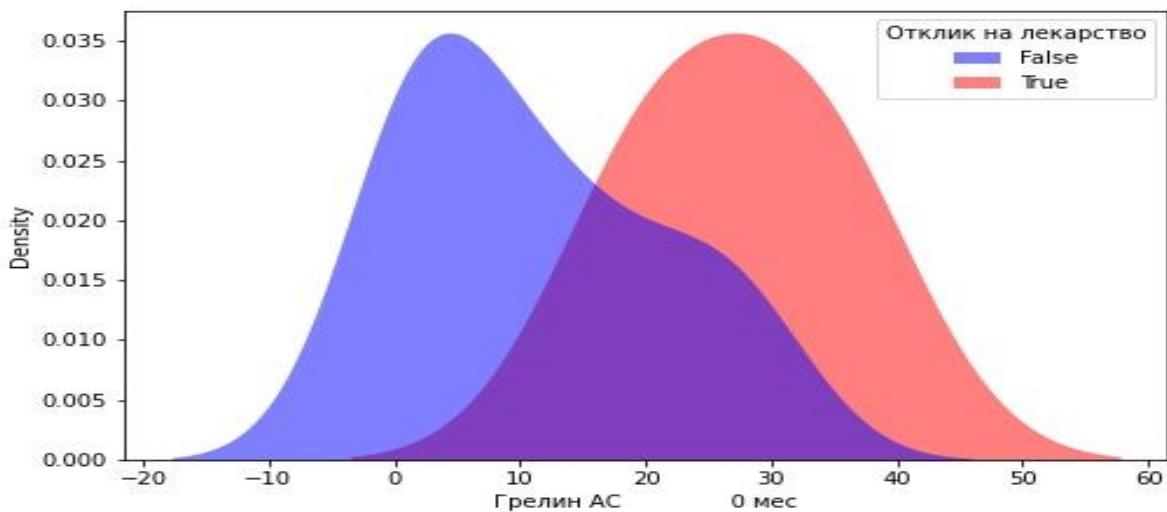


Рисунок 31 - Влияние уровня грелина натощак на вероятность отклика на терапию изменением образа жизни к 6 месяцу (более высокий уровень грелина натощак достоверно повышал вероятность отклика на терапию сибутрамином, максимально выраженный эффект при уровне грелина более 8,5 пг/мл)

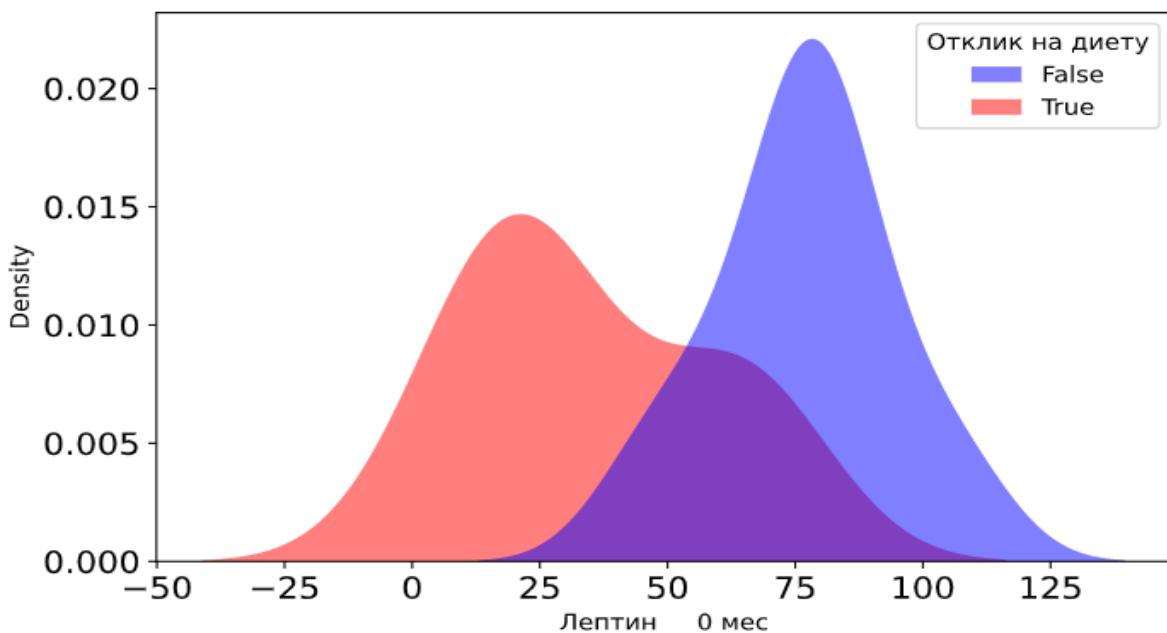


Рисунок 32 - Влияние уровня лептина на вероятность отклика на терапию изменением образа жизни к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова чем ниже был исходный уровень лептина натощак, тем более выражен ответ на терапию)

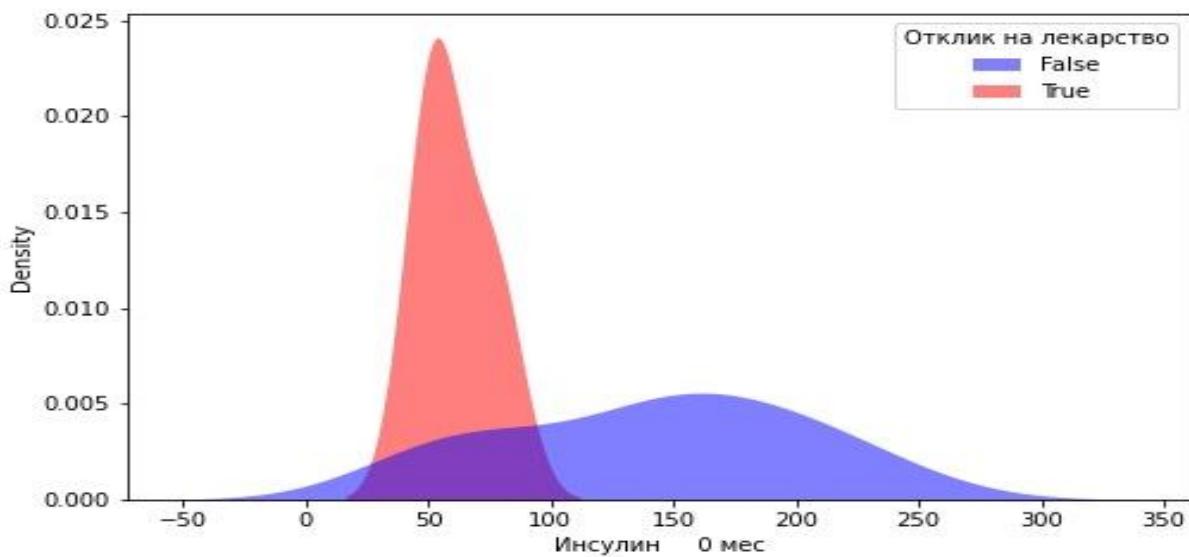


Рисунок 33 - Влияние уровня инсулина на вероятность отклика на терапию изменением образа жизни к 6 месяцу (по статистике Колмогорова Смирнова более низкий уровень инсулина повышает вероятность отклика на терапию к 6 месяцу, максимальный эффект при уровне инсулина 70 пмоль/л)

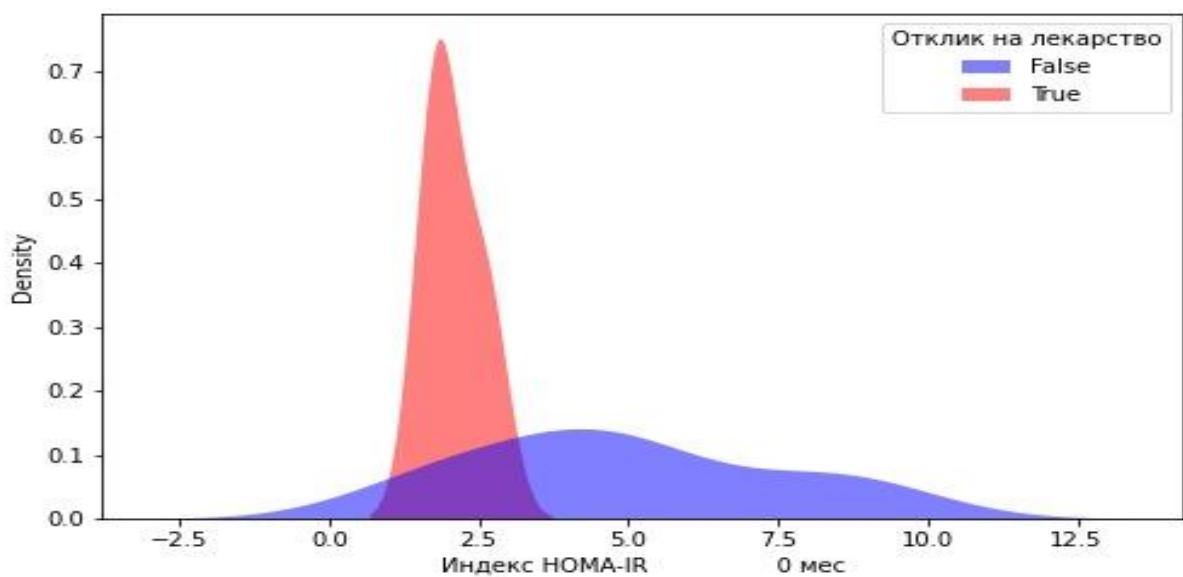


Рисунок 34 - Влияние Индекса HOMA IR на вероятность отклика на терапию изменением образа жизни к 6 месяцу (более низкий уровень индекса HOMA-IR приводил к значительно лучшему ответу на терапию, максимальный эффект при уровне индекса HOMA-IR на уровне 2,2)

На основании ранжирования по коэффициенту регрессии (взятому по модулю) в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии изменением образа жизни, наиболее значимыми предикторами являются (рисунок 35):

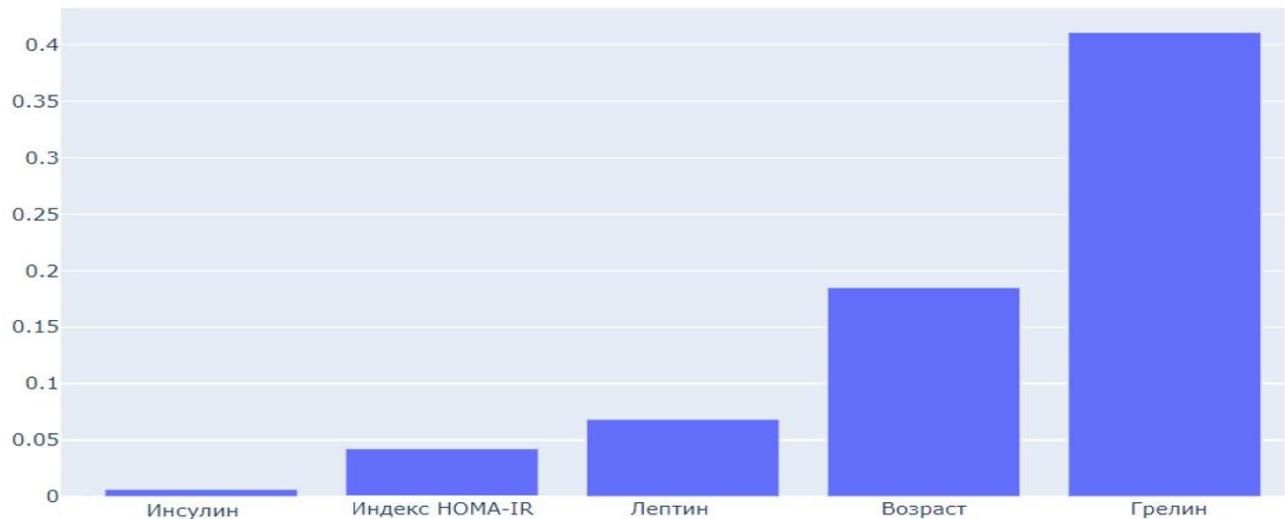


Рисунок 35 - Ранжирование предикторов ответа на терапию модификацией образа жизни

1. Уровень грелина - более высокий уровень грелина натощак достоверно повышал вероятность отклика на терапию диетическими мероприятиями, максимально выраженный эффект при уровне грелина более 8,5 пг/мл (коэффициент АС – грелин натощак*коэффициент апратинина 3,494).
2. Возраст - Возраст до 40 лет был тесно связан с ответом на терапию
3. Уровень Лептина - По статистике Колмогорова Смирнова чем ниже был исходный уровень лептина натощак, тем более выражен ответ на терапию, уровень лептина менее 25 нг/мл повышал вероятность хорошего ответа на терапию.
4. Индекс НОМА-IR - более низкий уровень индекса НОМА-IR приводил к значительно лучшему ответу на терапию, максимальный эффект при уровне индекса НОМА-IR на уровне 2,2.
5. Инсулин натощак - более низкий уровень инсулина повышает вероятность отклика на терапию к 6 месяцу, максимальный эффект при уровне инсулина 70 пмоль/л.

Полученные данные позволили идентифицировать как универсальные предикторы ответа на терапию (уровень лептина и грелина, возраст), так и специфические для отдельных терапевтических подходов (ГИП, ИМТ, НОМА-IR), что будет полезно для разработки персонифицированных подходов к лечению ожирения.

3.9 Разработка приложения для определения эффективности сибутрамина

Целью данного фрагмента работы было создание приложения, которое позволит подобрать оптимальное лечение ожирения для каждого конкретного пациента, используя антропометрические, лабораторные показатели и данные опросников, собранные на момент первого визита. Предполагается, что система сможет прогнозировать результаты лечения в течение трёх месяцев. По окончании этого срока она будет давать рекомендации врачу о том, стоит ли пациенту продолжать выбранное лечение. Кроме того, предусмотрено создание веб-интерфейса приложения, которое будет использовать эти модели для предоставления прогнозов по лечению.

Задачи:

1. Отбор статистически значимых признаков, влияющих на целевую переменную - процент потери веса.
2. Предобработка данных.
3. Построение моделей машинного обучения для прогнозирования эффективности препаратов.
4. Объяснение решений моделей.
5. Создание веб-приложения, в который будут интегрированы обученные модели. Это приложение будет принимать параметры пациента и прогнозировать результаты использования различных препаратов. На основе выводов данного приложения врач сможет определить, какой препарат лучше подходит для конкретного пациента.

Статистические тесты. Определение параметров, влияющих на процент потери веса, включало в себя выполнение статистических тестов для значений анализов, антропометрических показателей, опросников и т.д. Для оценки статистической значимости зависимости дискретных параметров применялись тесты Хи-квадрат и тест Фишера. Для непрерывных параметров применялись два типа тестов: сравнение распределений параметра (t -тест Стьюдента, тест Манна-Уитни) и анализ корреляции параметра с процентом потери веса (корреляции Спирмана и Пирсона). При анализе различия распределений параметров пациенты разделялись на 2 группы в зависимости от процента потери веса за период лечения, используя пороги распределения сначала 5%, затем 7% от первоначального веса. Параметры, у которых значение p -value теста оказалось меньше 0.05, были далее использованы при обучении моделей. Система принятия решений основана на алгоритме классификации XGBoost, рекурсивном отборе признаков и оценке данных Шепли. Используя результаты клинических испытаний, она была обучена оценивать вероятность преодоления порога снижения веса. Модель была оценена по показателю точности с использованием перекрестной проверки без исключения.

Для выборки данных использовались наиболее доступные и легко получаемые данные (данные 1 порядка). Данные, которые требуют дополнительного обследования (данные 2 порядка). Данные, которые используются в научных условиях (данные 3 порядка).

Данные 1 порядка:

1. Антропометрические параметры

- 1.1. Возраст
- 1.2. Вес
- 1.3. Индекс массы тела (ИМТ)
- 1.4. Окружность талии (ОТ)
- 1.5. Окружность бедер (ОБ)
- 1.6. ОТ/ОБ

2. Опросники

- 2.1. Балл Эмоционального Пищевого Поведения (Голландский опросник ПП)
- 2.2. Балл Экстернального Пищевого Поведения (Голландский опросник ПП)
- 2.3. Балл Ограничительного Пищевого Поведения (Голландский опросник ПП)
- 2.4. Насколько голодным вы себя чувствуете? (ВАШ)
- 2.5. Насколько сытым вы себя чувствуете? (ВАШ)
- 2.6. Насколько сильно вы хотите есть? (ВАШ)
- 2.7. Сколько пищи вы могли бы сейчас съесть? (ВАШ)
- 2.8. Балл EQ-5 (Опросник качества жизни EQ-5)
- 2.9. Балл шкалы Тревоги (опросник HADS)
- 2.10. Балл шкалы Депрессии (опросник HADS)

3. Лабораторные анализы

- 3.1. Глюкоза крови натощак (ммоль/л)
- 3.2. Инсулин крови натощак (пкмоль/л)
- 3.3. Индекс HOMA-IR
- 3.4. Индекс HOMA-B
- 3.5. Общий холестерин (ОХС, ммоль/л)
- 3.6. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л)
- 3.7. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)
- 3.8. Триглицериды (ТГ, ммоль/л)
- 3.9. Коэффициент атерогенности (КА)
- 3.10. СРБ (мг/мл)

Данные 2 порядка:

1. Расчётные показатели

- 1.1. Индекс Висцерального Ожирения (ИВО):
- 1.2. $[OT/(39,68+(1,88 \times ИМТ)) \times (TG/1,03) \times (1,31/ЛВП)]$ — для мужчин,
 $[OT/(36,58+(1,89 \times ИМТ)) \times (TG/0,81) \times (1,52/ЛВП)]$ — для женщин
- 1.3. накопление липидных продуктов
- 1.4. LAP = (OT (см) – 65) × TG
- 1.5. индекс конусности
- 1.6. ИК = OT(м)/0,109 × √(рост(м)/вес (кг))
2. Лабораторные анализы
 - 2.1. Лептин (нг/мл)
 - 2.2. Адипонектин (мкг/мл)
 - 2.3. Соотношение лептин/адипонектин

Данные 3 порядка

1. Гормоны (ГПП-1, ГИП, Грелин)
2. Генетика жировой ткани (ADIPOQ, Leptin, HIF-1 α , PRDM16, UCP1, UCP3, CCL2, miR155 (ПЖТ)).
3. Биохимические маркеры (Миелопероксидаза, Галектин-3, Проколлаген 1 типа, Проколлаген 3 типа, NT-proBMP, Е-селектин, sST2, TIMP-1, параксоназа)

Подготовленный набор данных был предварительно обработан, и несколько этапов предварительной обработки были выполнены в соответствии со значениями наборов данных. Для минимизации влияния выбросов на модельные предсказания, параметры, выходящие за пределы интервалов, ограниченных $1,5 \text{ IQR} + Q3$ сверху и $1,5 \text{ IQR} - Q1$ снизу, были подвергнуты процедуре замены на их среднее значение. В экспериментах с классификационными моделями, помимо корректировки градиентного спуска, отсутствующие значения обрабатывались посредством заполнения их средним значением для непрерывных переменных и режимом для категориальных переменных.

Следующим этапом исследования является разработка характеристик, включающая в себя комплекс методов для выявления предикторов, оказывающих наибольшее влияние на целевую переменную. В рамках данного этапа были применены различные статистические тесты для идентификации значимых факторов. Первоначально был проведен корреляционный анализ, направленный на оценку взаимосвязи между непрерывными переменными и процентом потери веса. Для этого использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена, что позволило получить объективные количественные оценки линейной и ранговой корреляции соответственно. Дополнительно был проведен сравнительный анализ распределения признаков между группами с различной степенью успешности в достижении целевого показателя. Для этого применялись параметрические и непараметрические методы статистического

тестирования. В частности, были использованы t -критерий Стьюдента для нормально распределенных данных, U -критерий Манна-Уитни для данных с неизвестным распределением и тест Колмогорова-Смирнова для оценки соответствия эмпирического распределения теоретическому. Для анализа дискретных переменных был применен критерий хи-квадрат, позволяющий оценить статистическую значимость различий в распределении частот между группами. На основании полученных результатов были отобраны параметры, демонстрирующие уровень значимости (p -значение) ниже критического порога 0,05.

Следующим шагом было последовательное удаление таких характеристик, которые не влияют на эффективность модели. Мы использовали рекурсивный алгоритм исключения признаков со случайным лесом [56], где мы на каждом шаге оцениваем классификационную метрику ROC AUC с выбранным признаком и без него и удаляем ее, если она оказывает негативное или нейтральное влияние на значение показателя. С помощью этого метода мы более точно отбираем набор признаков с более высокой прогностической способностью.

В процессе выбора оптимального набора предикторов мы перешли к стадии выборки, направленной на оценку и отбор точек обучающих данных, минимизирующих негативное влияние на производительность модели. Вместо традиционного подхода, основанного на удалении отдельных выборок, который характеризуется нестабильностью и недостаточной эффективностью в реальных задачах, был применен усовершенствованный метод оценки данных, известный как Data Shapley [44, 129]. Данный метод опирается на концепцию значений Шепли из теории игр, где каждая точка обучающего набора данных рассматривается как игрок в игре. В рамках этого подхода осуществляется оценка вклада каждого игрока в общий выигрыш, выраженный в повышении производительности модели. На основе рассчитанных значений Шепли устанавливается пороговое значение, и выборки, чей вклад не превышает данного порога, исключаются из набора данных. После каждого этапа фильтрации производится оценка ключевых показателей. В качестве инструмента для оценки интенсивности воздействия выборок использовалась простая модель - классификатор случайных лесов. Результаты, полученные с помощью данной модели, успешно экстраполируются на обучение целевой, более сложной модели.

Переходя к этапу обучения модели машинного обучения, мы провели серию экспериментов с различными классификаторами, в числе которых были логистическая регрессия, SVC (классификатор опорных векторов), дерево решений, случайный лес и XGBoost. В процессе этих экспериментов мы столкнулись с рядом методологических вызовов, связанных с ограничениями при оценке эффективности модели на малых выборках данных, высокой вариативностью результатов и недостаточной интерпретируемостью, что не соответствовало требованиям клинической практики. Для преодоления этих ограничений мы применили метод

стратифицированной 10-кратной перекрестной проверки. Этот подход позволил максимально эффективно использовать доступные данные, обеспечивая более надежную оценку обобщающей способности модели. Стратификация выборки по ключевым характеристикам способствовала минимизации смещения и повышению устойчивости результатов, что является критически важным для медицинских приложений.

После проведения подготовительных этапов моделирования мы углубились в анализ внутренней архитектуры системы принятия решений, детально исследуя влияние отдельных предикторов на прогнозы модели. Необходимость интерпретации модели в данном исследовании обусловлена несколькими ключевыми аспектами. В соответствии с передовыми практиками в области машинного обучения (МО), модели, используемые в медицинских приложениях для поддержки клинических решений, должны быть интерпретируемыми, что позволяет врачам не только понимать логику работы алгоритма, но и вносить коррективы в исходные данные для повышения достоверности прогнозов. Кроме того, анализ локальных интерпретаций модели может способствовать формулированию гипотез о механизмах действия препаратов на процессы, связанные со снижением веса. Таким образом, применение методов интерпретации способствует повышению прозрачности и эффективности процесса принятия решений, минимизируя риски, связанные с безоговорочным доверием к результатам алгоритмических моделей. В рамках данного исследования мы использовали библиотеку SHAP (SHapley Additive exPlanations), основанную на теории кооперативных игр. Эта библиотека предоставляет унифицированную методологию для интерпретации прогнозов модели, включая анализ влияния отдельных признаков на выходные данные для конкретного экземпляра. Основная концепция SHAP заключается в количественной оценке значимости каждого признака в контексте его отклонения от среднего значения в рамках модели. Это позволяет не только выявить ключевые факторы, влияющие на прогноз, но и определить направление их воздействия (положительное или отрицательное). Локальные интерпретации, предоставляемые SHAP, предоставляют экспертам возможность глубже понять механизмы работы модели и выявить значимые закономерности в данных. Такой подход способствует повышению уровня доверия к результатам моделирования и улучшению качества клинических решений. Наконец, мы объединили все эти методы в единую систему (рисунок 36) и провели эксперименты с данными, чтобы выбрать наилучшее решение.



Рисунок 36 - Набор методов при построении моделей

При выборе признаков сначала мы выбирали параметры, которые коррелируют с целевой переменной, или распределение параметров которых значительно отличается между успешными и неудачными случаями. После этого мы скорректировали список параметров с помощью алгоритма рекурсивного исключения и выбрали оптимальный набор признаков (рисунки 37 и 38)

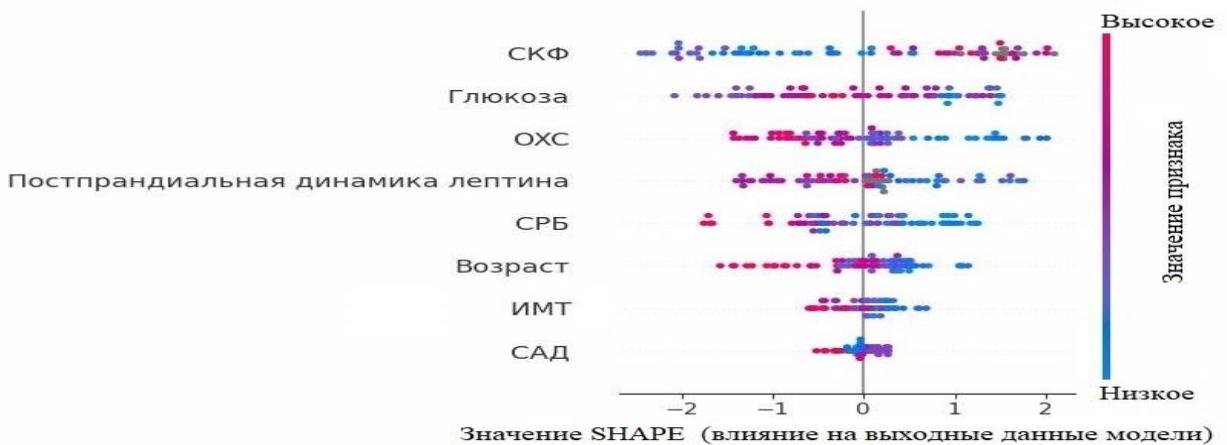


Рисунок 37 - Диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели предикции ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 3 месяцу терапии

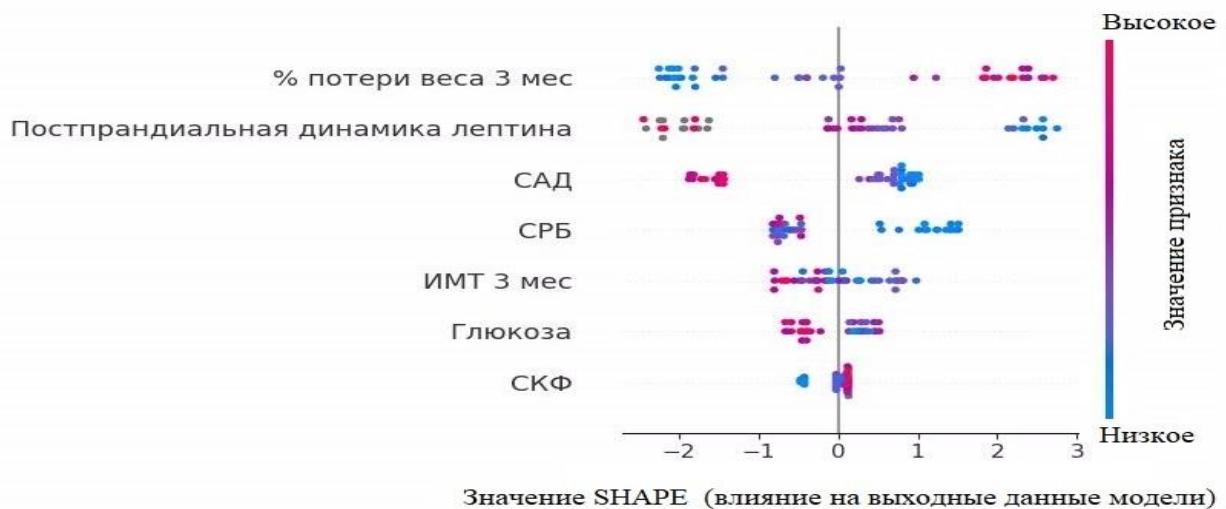


Рисунок 38 - Диаграмма ранжирования входных переменных по степени их важности для окончательной модели предикции ответа на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой к 6 месяцу терапии

После этого мы оценили обучающие выборки с помощью методов Шепли данных, чтобы выявить зашумленные и бесполезные обучающие данные. Результат показан на рисунке 39, где мы можем выбрать 4 выборки, отрицательно влияющие на точность модели. Оценка данных была произведена методом ТМС-Шепли с 4500 итерациями, модель для оценки - случайный лесной классификатор, а метрическая точность - при разбиении теста. После каждого удаленного образца, в порядке, показанном на графике, мы оценивали точность модели, обученной с помощью нового набора обучающих примеров.

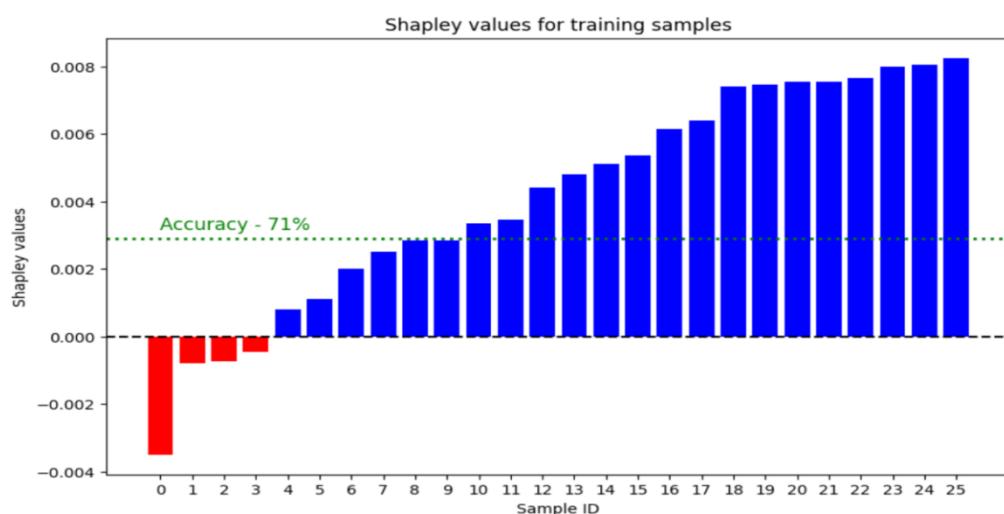


Рисунок 39 – Результат оценки образцов по данным Шепли

Как показано на рисунке 40, после удаления 8 образцов мы можем повысить точность до 71,14% ($\pm 2,91\%$), поэтому наш подход позволил нам добиться хороших результатов по точности при дальнейшем обучении модели XGBoost.

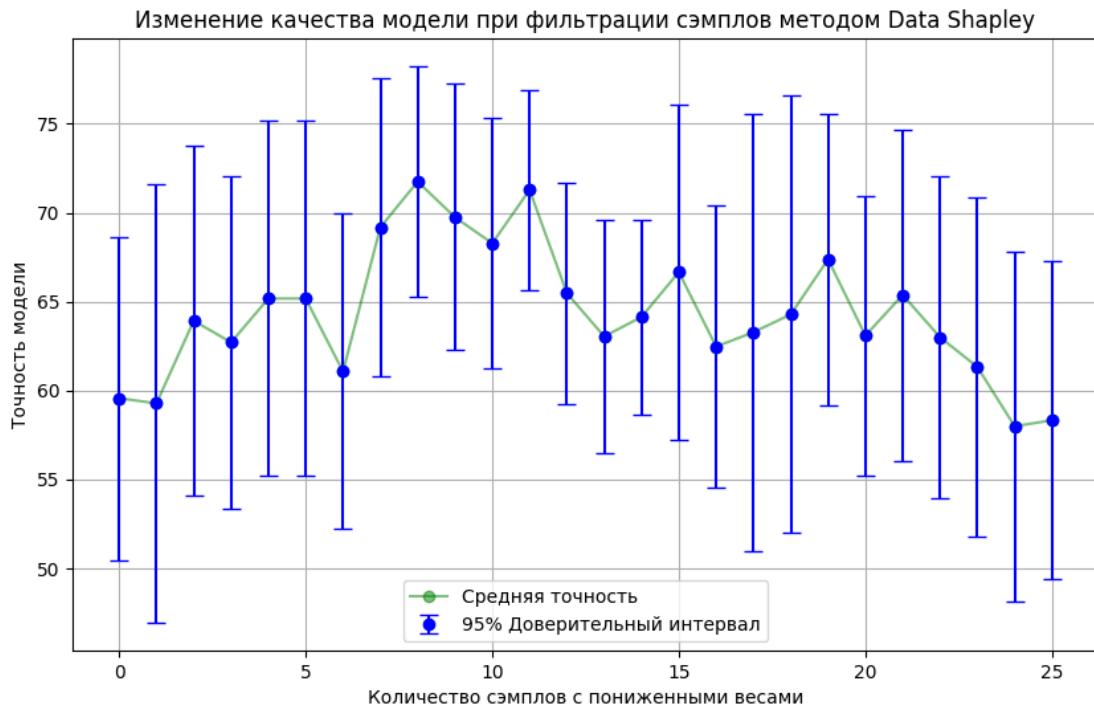


Рисунок 40 - Изменение качества модели при фильтрации выборок с использованием метода Шепли

С точно подобранным набором данных мы продолжили обучение целевой модели. Как описано ранее, мы тестируем различные модели бинарной классификации с использованием метода перекрестной проверки без исключения. В ходе экспериментов с помощью метода XGBoost gradient boosting classifier были получены лучшие показатели и более стабильные результаты. Кроме того, этот подход в меньшей степени подвержен влиянию выбросов, в отличие от линейных моделей и строгих деревьев решений, и более комплексно и разумно справляется с пропущенными значениями, которые распределяются по набору данных из-за медицинской природы данных, и обеспечивает более точный и разумный подход к построению модели без непосредственного ее расчета. И, наконец, этот метод разрешен и хорошо оптимизирован для интерпретации. Итак, учитывая эти факты, XGBoost был выбран в качестве классификационной модели для применения в системе принятия решений и для дальнейшего исследования факторов успеха лечения ожирения. Дополнительная настройка гиперпараметров не проводилась, поскольку настройки по умолчанию хорошо подходят для данной задачи,

настройка была выполнена путем предварительной обработки данных и выбора функций. В таблице 26 представлены соответствующие метрики модели.

Таблица 26 - Классификационные показатели математической модели

Показатель	Точность	F1	Чувствительность	Специфичность	Площадь под ROC-кривой
3 месяца	71.4% (\pm 2.91%)	62.31% (\pm 3%)	76.17% (\pm 2.43%)	75% (\pm 3.19%)	0.67 (\pm 0.03)
3 месяца с научными параметрами	74.34% (\pm 1.84%)	65.53% (\pm 2.39%)	72.5% (\pm 1.45%)	78.33% (\pm 2.24%)	0.78 (\pm 0.02)
6 месяцев	80.1% (\pm 2.95%)	73.12% (\pm 3.01%)	78.12% (\pm 3.19%)	82.33% (\pm 5.77%)	0.80 (\pm 0.04)
6 месяцев с научными параметрами	84.32% (\pm 3.23%)	80.11% (\pm 3.25%)	86.38% (\pm 3.55%)	82.42% (\pm 5.28%)	0.89 (\pm 0.04)

Как мы видим, первая модель за 3 месяца имеет ROC AUC 0,67, что может характеризовать модель как достаточно хорошую, но не идеальную. Это также показывает нам, что бинарный классификатор более точно оценивает вероятности своих решений. А также, если мы сравним модель с упрощенной, где мы используем только индекс массы тела в зависимости от возраста, то эффективность будет выше на 0,12 для ROC AUC и на 12% для точности, таким образом, модель извлекла необходимые закономерности и правила из данных. Если мы взглянем на график кривой PR на рисунке 41, то увидим, что модель превосходит случайный прогноз в обоих случаях - когда 0 является положительным классом и когда 1 является положительным. Но оценка PR AUC выше для класса 0 как положительная, и это показывает нам, что система принятия решений отвечает на вопрос “Возможно ли, что пациент не потеряет 5% своего веса в течение 3 месяцев лечения?” лучше, чем на противоположный вопрос.

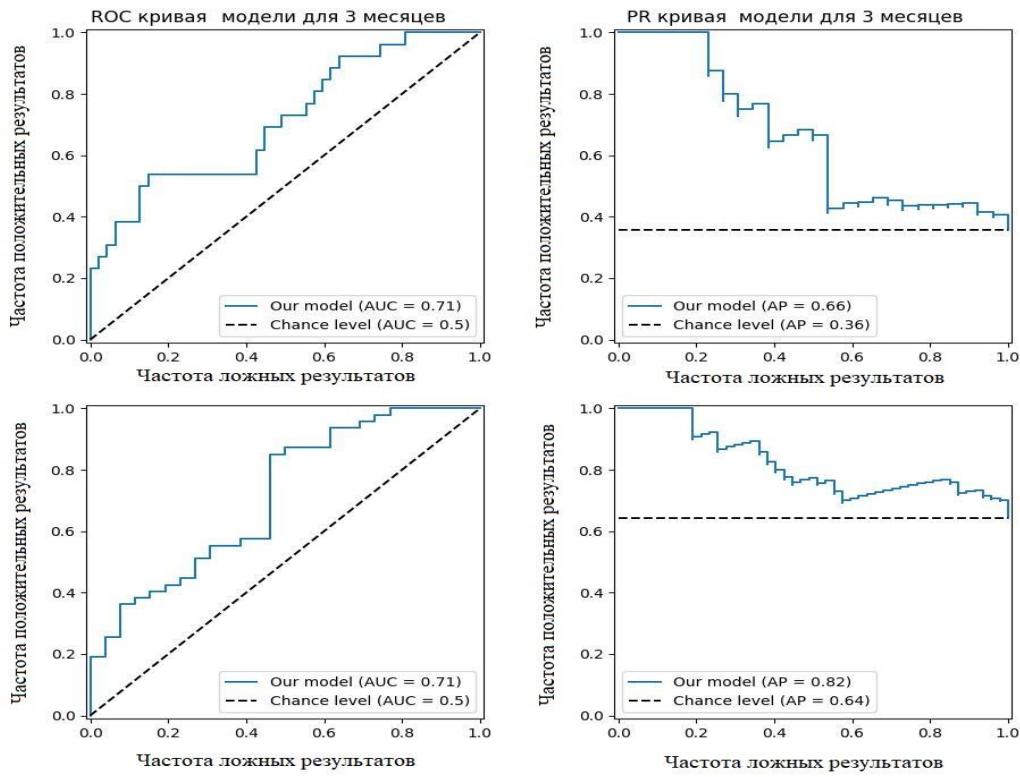


Рисунок 41 - Кривая ROC и кривая PR показывают ту способность к прогнозированию, которая отличается от случайной классификации

Примечание: ROC AUC - площадь под графиком ROC. Строится по значениям TPR и FPR при разных порогах классификации - полнота и отношение неправильно возращенных отрицательных ответов к количеству всех негативных выводов модели. Означает вероятность того, что случайно выбранный positive объект будет проранжирован классификатором выше (будет иметь более высокую вероятность быть positive), чем случайно выбранный negative объект. PR AUC — это метрика, которая измеряет площадь под кривой Precision-Recall, которая показывает взаимосвязь между точностью (Precision) и полнотой (Recall) при различных порогах.

На основании полученных данных мы можем утверждать, что обученная модель адекватна, не случайна, демонстрирует достаточную точность для использования в реальных условиях, и на текущей модели никакие исследования не могут предложить модель, работающую с и даже при первом посещении с набором анализов и измерений, которые могут быть выполнены при ограниченном бюджете в условиях клиники.

На данном этапе разработано веб-приложение, которое содержит обученную модель. Для прогнозирования используются наиболее доступные и легко получаемые данные (данные 1 порядка - возраст, индекс массы тела, показатели артериального давления, общий холестерин, С-реактивный белок, скорость клубочковой фильтрации), данные, которые требуют дополнительного обследования (данные 2 порядка - постпрандиальная динамика лептина). После введения результатов обследования программа будет выдавать прогноз успеха лечения

по Сибутрамину к 3 месяцу терапии, а на основании данных 3 месяца терапии модель рассчитывает эффективность терапии к 6 месяцу.

В этом исследовании мы успешно определили и ранжировали предикторы для прогнозирования потери веса. Используя эти предикторы, мы построили модели с отличными показателями эффективности. Кроме того, мы применили методы фильтрации для повышения качества наших моделей, и наши результаты продемонстрировали их эффективность. Модели были протестированы медицинскими работниками, и были получены ценные отзывы. Это указывает на потенциал практического применения в клинических условиях благодаря удобному веб-приложению. Кроме того, наша модель может быть расширена за счет применения других лекарственных препаратов, таких как метформин и лираглутид, что еще больше повышает ее универсальность и применимость, помимо этого у модели имеется возможность дообучения на новых данных. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024684502 "Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение препаратом от ожирения Сибутрамин", заявка №2024682846 от 17.10.2024.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ожирение является одной из наиболее распространенных неинфекционных пандемий и при его висцеральном характере оно закономерно сопровождается инсулинерезистентностью и, в дальнейшем, развитием СД, АГ и ДЛП (гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП). В основе этого кластера метаболических нарушений лежит ожирение, поэтому снижение веса является ключевым аспектом их коррекции. Этот параметр — снижение веса на 5% — является минимальным порогом эффективности лечения ожирения [71]. К сожалению, ни один из существующих методов не гарантирует успешного снижения веса у всех пациентов. Это требует индивидуального подхода, основанного на анализе предикторов, чтобы выбрать наиболее эффективный метод лечения для каждого конкретного случая. В проведенном исследовании мы оценили ряд клинико-метаболических, гормональных, психологических и молекулярно-генетических параметров с точки зрения их влияния на эффективность медикаментозной терапии ожирения. Мы включили в анализ показатели, роль которых или уже изучалась в качестве возможных предикторов снижения веса при ожирении в целом, но не уточнена в отношении эффективности лечения сибутрамином МЦ (исходная масса тела, процент снижения веса к 3-му месяцу терапии), либо те показатели, которые имеют высокую вероятность влияния на эффективность терапии: уровень гормонов, вовлеченных в регуляцию пищевого поведения и энергетического баланса, чувствительность к этим гормонам, психологические особенности пациента, параметры характеризующие пластичность жировой ткани на молекулярно-генетическом уровне.

В нашем исследовании представлена репрезентативная выборка из 91 пациента с ожирением. Представленная в исследовании популяция пациентов с ожирением характеризовалась достаточно молодым возрастом, была представлена как пациентами без метаболических нарушений (42,8%), так и пациентами, которые имели множественные факторы метаболического/сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена). Особенностью нашей выборки было легкое течение и хороший контроль АГ, что обусловлено характером противопоказаний к лечению сибутрамином МЦ.

В процессе исследования было обнаружено, что метаболические изменения, такие как инсулинерезистентность и дислипидемия, усиливаются с увеличением продолжительности ожирения. Наибольшие изменения этих показателей наблюдались у пациентов со стажем ожирения более 10 лет. Кроме того, в исследуемой группе пациентов уровень СРБ соответствовал высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и умеренному риску у мужчин. Этот риск увеличивался с ростом массы тела пациентов и был более выражен

у пациентов с метаболическими нарушениями. С точки зрения характеристик пищевого поведения, исследуемая группа характеризовалась смешанным типом нарушений пищевого поведения, среди которых с наибольшей частотой доминировало эмоциогенное ПП. Эти данные совпадают с результатами других исследований: по нашим данным эмоциогенное ПП доминировало у 67% пациентов, по данным Вознесенской [6] - 60%. Важной находкой нашего исследования стало обнаружение ассоциации эмоциогенного ПП с показателями метаболического нездоровья: пациенты с доминантным эмоциогенным ПП имели худшие показатели метаболических параметров, чем пациенты с доминирующим ограничительным и экстернальным ПП.

Изучение роли гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, важно как с позиции понимания механизмов развития и прогрессии ожирения, так и для предикции ответа на лечение и его персонификации. Репрезентативность нашей выборки подтверждается тем, что изменения уровня лептина [19, 63, 123, 140, 144, 165, 166], адипонектина [120, 125, 147, 150], грелина [198, 207] натощак совпадали с результатами других исследований как в целом, так и в отношении гендерных особенностей. Натощак уровень ГПП-1 у пациентов с ожирением был значимо выше, а уровень ГИП был значимо ниже, чем у здоровых людей контрольной группы. Мы провели дополнительное исследование уровня гормонов, регулирующих энергетический баланс, спустя один час после углеводной нагрузки с целью детального анализа характера их ответа на пищевой стимул. В ходе анализа постпрандиальных уровней исследуемых гормонов было установлено, что медиана уровня лептина после углеводной нагрузки значительно снижалась как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с тощаковыми значениями. Этот результат согласуется с данными недавних исследований, представленных в работах [19, 123], а уровни ГПП-1, ГИП и грелина после СУЗ значимо не изменились, что является аномальным, так как для здоровых людей характерно повышение уровня инкретинов в ответ на пищевой стимул примерно на 50% [18] и снижение уровня грелина на 30-50% [207]. Также установлено, что у разных пациентов изменения изучаемых гормонов носили разнонаправленный характер. Несмотря на то, что в общей группе уровень лептина в целом повышался после СУЗ, при детальной оценке постпищевого уровня лептина выявлен разнонаправленный характер динамики уровня постпрандиального лептина. У большинства пациентов (72%) уровень лептина повышался в постпищевом статусе, а у оставшейся части (28%) пациентов уровень лептина снижался или не изменялся после СУЗ. Учитывая, что лептин – гормон насыщения, его нормальной динамикой после пищевой нагрузки является повышение уровня [166]. Снижение уровня лептина после СУЗ характеризовалось худшими метаболическими параметрами (гипертриглицеридемия и гиперинсулинемия), что косвенно подтверждает патологический характер такой динамики. Однако, отмечено что ответ на терапию был лучше выражен в группе

со снижением уровня лептина после СУЗ. Вероятно, более скучный ответ на терапию обеспечивается тем, что при хорошей чувствительности к лептину, по мере ограничения поступления калорий и снижение энергетических запасов в организме увеличивается чувство голода, стимулируя увеличение потребления калорий, что замедляет эффективность снижение массы тела.

В условиях нормального метаболизма грелин оказывает благоприятные гемодинамические эффекты у людей, снижая постнагрузку на сердце и увеличивая сердечный выброс без изменения частоты сердечных сокращений. Ингибиторами секреции грелина являются прием пищи, особенно богатой жирами, а также высокий уровень интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β). У здоровых людей наблюдается снижение уровня грелина на 30-50% после приема пищи, в то время как у пациентов с ожирением уровень грелина в натощак значительно ниже, чем у лиц без ожирения, а его постпрандиальное снижение нарушено [207]. В изученной нами группе, адекватное подавление уровня грелина после еды отмечалось лишь у 30% обследованных пациентов с ожирением, недостаточное подавление или его отсутствие – у 70%. В группе с парадоксальным повышением грелина после еды отмечена большая выраженность метаболических изменений и худший ответ на вес-снижающие вмешательства. Предположено, что повышение или отсутствие изменений грелина после стандартного углеводного завтрака, а также более медленное нарастание его натощакового уровня в процессе терапии, может быть расценено как проявление резистентности к данному гормону. На это также указывает рост числа пациентов с понижением уровня грелина после курса терапии и повышение уровня грелина натощак [95]. В ходе небольшого исследования Hansen и его коллег (8 пациенток с ожирением) было обнаружено, что у некоторых людей с избыточным весом уровень грелина остаётся в пределах нормы. Однако связь между этим показателем и метаболическими параметрами не была установлена [95]. Грелин играет важную роль в процессе адипогенеза, стимулируя дифференцировку преадипоцитов и ингибируя липолиз [32, 186]. Это позволяет предположить, что грелин может способствовать формированию «здоровой» жировой ткани. В некоторых исследованиях было выявлено, что изменения уровня грелина как натощак, так и после приёма пищи связаны с ответом на различные методы лечения ожирения. Например, в исследовании Crujeiras A.B. et al. [64] были обнаружены различия в динамике грелина у людей, которые успешно снизили вес, и у тех, кто не ответил на лечение. В нашем более раннем исследовании [73] уровень грелина был включён в шкалу, которая позволяет прогнозировать ответ на терапию снижения веса. У пациентов с ожирением и сахарным диабетом особенности постпищевой динамики грелина были определены как предиктор ответа на терапию лираглутидом в отношении снижения веса и триглицеридов [34]. Многочисленные исследования показали связь грелина с сердечно-сосудистыми рисками и событиями как в

экспериментальных условиях [203], так и в клинической практике [119]. Выявленная нами в этом исследовании связь между сохранением нормальных соотношений между уровнем грелина и нутритивным статусом (высокий натощак, значительное снижение после приёма пищи) и метаболическим статусом является ещё одним признаком, указывающим на важную роль грелина и его нормальной чувствительности в развитии патологических нарушений при ожирении.

Анализ постпищевого уровня ГПП-1 выявил его повышение в 40% случаев и его снижение в 60% случаев. Основываясь на ранее опубликованных данных, можно сделать вывод, что у пациентов с нарушенной постпищевой динамикой ГПП-1 часто наблюдаются нарушения липидного обмена, а у пациентов с нарушенной постпищевой динамикой ГИП — инсулинорезистентность и дисгликемия. Кроме того, лишь у небольшой части пациентов, которые были обследованы, уровни инкретинов оставались в норме как натощак, так и после приёма пищи. Это может указывать на то, что у людей с ожирением обычно наблюдаются аномальные уровни этих гормонов. С другой стороны, это может быть признаком того, что уровни инкретинов начинают меняться очень рано в условиях липо- и глюкотоксичности, что делает их изменения наиболее чувствительным и ранним предиктором развития метаболических нарушений. После приёма пищи у 44% пациентов уровень ГИП повысился, а у 66% — снизился. У меньшей части обследованных пациентов уровни инкретинов оставались в норме после приёма пищи: у 10,8% уровень ГПП-1 повысился более чем на 50%, а уровень ГИП — у 21,4%. Группы пациентов с адекватным повышением уровня ГПП-1 и ГИП имели более низкий уровень триглицеридов. Кроме того, у пациентов с адекватным повышением уровня ГИП чувство голода и желание есть были менее выражены. Уровни инкретинов в группах с их адекватным повышением были ближе к базальным уровням контрольной группы, а уровень грелина был выше. Таким образом, отсутствие адекватного повышения уровня инкретинов после приёма углеводов может указывать на дефицит ГИП и резистентность ГПП-1. Таким образом, с одной стороны, группа с метаболическими нарушениями характеризовалась более выраженными нарушениями регуляции аппетита, а именно — более высоким чувством голода, сниженным чувством насыщения, существенно более высоким баллом по шкале тревоги и депрессии, более низким качеством жизни, чем у пациентов без метаболических нарушений. С другой стороны, дисбаланс гормонов, регулирующих энергетический баланс, доминировал при наличии у пациентов метаболических нарушений. Именно метаболически нездоровий тип ожирения был ассоциирован с нарушениями регуляции ответа на пищевые стимулы гормонов, вовлеченных в регуляцию аппетита и энергетического баланса, прежде всего грелина. Можно предполагать, что развитие резистентности к лептину, ГПП-1 и грелину и формирование дефицита ГИП вносит существенных вклад в формирование этих отклонений.

Для улучшения понимания молекулярно-генетических механизмов, через которые реализуется действие сибутрамина с МЦ при ожирении, мы изучили экспрессию ряда генетических маркеров у пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани. При сравнении с сопоставимыми по возрасту и соотношению полов здоровыми людьми с нормальной массой тела выявлено достоверное снижение уровня экспрессии гена адипонектина более чем в 2 раза, значительное повышение экспрессии маркеров воспаления CCL2 в 3 раза, и miR-155 в 2 раза, а в группе с туловищным фенотипом ожирения помимо тенденции к более выраженным изменениям экспрессии CCL2 и miR-155, было выявлено повышение экспрессии гена-маркера ответа на гипоксию HIF1a. Экспрессия генов, маркеров клеточной дифференцировки предшественников миобластов в коричневые (бурые) жировые клетки и отвечающие за энергетический обмен (UCP-1, UCP-3) жировой ткани практически не выявлялось у пациентов с ожирением, что не позволило статистически оценить различия с группой здорового контроля. Уровень адипокинов в циркуляции не был прямо взаимосвязан с экспрессией их генов в ПЖТ, что свидетельствует о наличии вклада других тканевых депо (висцеральной ЖТ, мышц) в формирование плазменного уровня адипокинов. Наличие отрицательной взаимосвязи экспрессии адипонектина – маркера дифференцировки адипоцитов с экспрессией маркеров воспаления подтверждает, что ухудшение процессов дифференцировки и гиперплазии ЖТ ассоциировано с усилением воспаления ЖТ. В тоже время, неожиданной находкой оказалась прямая взаимосвязь экспрессии адипонектина (ADIPOQ) с маркером гипоксии HIF1a. Повышение маркеров воспаления CCL2 и miR-155 ассоциировано с нарушением углеводного и липидного метаболизма (ДЛП, дисгликемия). Предположено, что более высокая экспрессия HIF1a связана с адаптацией к развивающейся тканевой гипоксии, на что указывает их положительная взаимосвязь с CCL2 и отрицательная параллельная зависимость, а также наличие данных взаимосвязей только в группе пациентов с метаболическими нарушениями. С другой стороны, подавление дифференцировки адипоцитов сопровождается уменьшением гиперплазии и увеличением гипертрофии в ПЖТ, а соответственно и нарастанием гипоксии и воспаления. Таким образом, HIF1a правильнее обозначать как маркер ответа на гипоксию и повышение его уровня может свидетельствовать о временной компенсаторной защитной реакции в ответ на гипоксию. Повышение экспрессии маркеров воспаления проявляется ухудшением большинства метаболических параметров и является маркером метаболического здоровья, что наиболее выражено у пациентов с метаболическими нарушениями, которое усиливается со стажем ожирения.

Наличие БуЖТ у взрослого пациента как по данным других исследований, так и по данным, полученным в настоящей работе, ассоциировано с лучшими характеристиками метаболических параметров. С целью изучения влияния БуЖТ на массу тела пациентам было

выполнено ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ по холодовому протоколу. Установлено, что группа пациентов с наличием БуЖТ исходно характеризовалась более молодым возрастом, более высоким уровнем САД и ДАД, а также имелась тенденция к более высокому уровню грелина натощак ($p=0,07$). Эти полученные нами данные, в целом совпадают с результатами, полученными другими исследователями [167]. Ассоциация уменьшения БуЖТ с возрастом объясняется тем, например, что старение приводит к нарушению способности клеток-предшественников термогенных адипоцитов к пролиферации и дифференцировке, снижению биогенеза митохондрий, митохондриальной дисфункции [174] и снижением способности рекрутировать бежевые адипоциты [43, 88, 174, 160]. Последние особенности рассматриваются как возрастное «отбеливание» термогенной жировой ткани и согласуются со снижением несократительного термогенеза [137, 174] и повышенный риск холодовой гипотермии с возрастом [81]. Данные о взаимосвязи классической БуЖТ с уровнем АД достаточно гетерогенны. Установлено, что браунинг околососудистой ЖТ (ОСЖТ) отрицательно коррелирует с уровнем АД и разработка агентов, индуцирующих браунинг ОСЖТ, является новой стратегией лечения АГ, ассоциированной с ожирением [183]. Медикаментозно индуцированный браунинг ПЖТ также ассоциирован с улучшением контроля АД [156]. Однако роль классической БуЖТ, которая выявлялась нами в надключичных областях, может отличаться от роли браунинга ОСЖТ и ПЖТ. БуЖТ вырабатывает множество биологически активных продуктов – батокинов, способных оказывать эффекты на АД. Так, Руан и др. продемонстрировали, что повышенная продукция одного из наиболее изученных батокинов FGF21 противодействует развитию АГ и гипертонической модернизации сердца в эксперименте у крыс [163]. Однако, в отличие от моделей АГ у грызунов, исследование на людях с ожирением показали, что более высокие уровни FGF21 в сыворотке крови связаны с более высоким АД [200]. В крупном исследовании, опубликованном в 2021 г была продемонстрирована связь наличия БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с более низкой вероятностью кардиометаболических болезней, включая АГ [39].

Как ткань, обеспечивающая термогенез и расход энергии, БуЖТ является закономерным кандидатом на роль предиктора лучшего снижения веса. С другой стороны, сибутрамин МЦ как препарат с катехоламинергическим действием может повышать ее активность, влияя через этот механизм на метаболические параметры и снижение веса. В отношении сибутрамина мы обнаружили в доступной литературе лишь экспериментальные исследования, подтвердившие способность данного препарата повышать активность БуЖТ. Это позволяет полагать, что наше исследование является первым, отметившим способность сибутрамина с МЦ увеличивать как средний, так и максимальный SUV БуЖТ. Отсутствие изменения количества БуЖТ в процессе лечения исключительно за счет модификации образа жизни, продемонстрированное как в

нашем исследовании, так и в работах других авторов [149], свидетельствует о ключевой роли сибутрамина с МЦ в активации метаболических процессов, а не просто об эффекте снижения массы тела.

Эффективность комбинации сибутрамина и МЦ в лечении ожирения была убедительно продемонстрирована в масштабных клинических исследованиях, и результаты, полученные в нашем исследовании, полностью коррелируют с этими данными, что подтверждает репрезентативность нашей выборки. В нашем исследовании терапия сибутрамином с МЦ привела к снижению массы тела на 10,03% к шестому месяцу лечения, что почти в два раза превышает показатели группы, леченной только изменением образа жизни (5,63%). Из новых находок, не описанных в предшествующих исследованиях, отмечено достоверное улучшение уровня адипокинов: повышение адипонектина и снижение соотношения лептин/адипонектин, в тоже время в группе диеты таких изменений выявлено не было. Была отмечена тенденция к более выраженному повышению уровня грелина в группе сибутрамина (% повышения уровня грелина в группе сибутрамина был почти в 3 раза больше). Добавление к терапии Сибутрамина с МЦ продемонстрировало статистически значимое улучшение параметров, характеризующих пищевое поведение. В частности, наблюдалось снижение показателя эмоциогенного пищевого поведения и повышение ограничительного пищевого поведения. Также отмечалось уменьшение аппетита и повышение уровня сытости. В контрольной группе, получавшей только диетические рекомендации, подобных изменений зафиксировано не было. В группе, принимавшей Сибутрамин с МЦ, было выявлено достоверное снижение уровня тревоги и депрессии. Стоит отметить, что в группе модификации образа жизни наблюдалось повышение балла депрессии по шкале HADS. Таким образом, применение Сибутрамина с МЦ не только эффективно воздействует на пищевое поведение, но и оказывает положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, что подтверждается статистическими данными и результатами анкетирования.

При оценке динамики экспрессии генетических маркеров в группе сибутрамина мы не обнаружили изменения уровня генетических маркеров ADIPOQ и Leptin, соотношения Leptin/ADIPOQ. Однако, экспрессия гена ADIPOQ была очень сильно положительно взаимосвязана с экспрессией гена PRMD16. Экспрессией гена PRMD16, в свою очередь, положительно коррелировала со снижением массы тела к 6 месяцу. Экспрессия PRMD16 к 6 месяцу терапии сильно повышалась (+48%), однако, в силу небольшой выборки, статистической значимости это изменение не достигло. Также было отмечено снижение экспрессии гена тканевой гипоксии HIF1a на 30% без достижения статистической значимости. Однако, отмеченное выраженное снижение экспрессии маркера воспаления CCL2 на 91%, а среди генных маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку, динамика экспрессии UCP-3 достигли

статистической значимости. Таким образом, снижение веса на терапии сибутрамином МЦ вовлекает такие механизмы как повышение метаболического объема БуЖТ, в меньшей степени - увеличение экспрессии генов, вовлеченных в «побурение» белой ЖТ и, вероятно, косвенно, через снижение гипертрофии адипоцитов ПЖТ – уменьшение выраженности тканевой гипоксии и воспаления.

Таким образом, добавление сибутрамина с МЦ к терапии сопровождалось более выраженным снижением массы тела, улучшением баланса адипокинов (повышение адипонектина, снижение лептин/адипокинового соотношения), более выраженным повышением уровня грелина и снижением ГИП, снижением маркеров воспаления, способствовало снижению маркеров гипоксии (*Hif1a*, -30%) в жировой ткани, способствовало увеличению экспрессии маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку, а также улучшением показателей пищевого поведения, снижением тревоги и депрессии.

Сформированный в ходе исследования набор предикторов ответа на терапию сибутрамином МЦ, позволил обеспечить решение еще одной из поставленных задач – создать модель прогнозирования ответа на терапию сибутрамином МЦ. В последние годы наблюдается интенсивное развитие исследований и практического применения искусственного интеллекта (ИИ) и моделей машинного обучения (ММО) в области диагностики и терапии. Эти технологии обладают потенциалом для существенного повышения эффективности медицинского вмешательства благодаря способности прогнозировать ответ на терапию. Внедрение ИИ и ММО в здравоохранение имеет перспективы трансформации клинической практики и улучшения исходов лечения [57, 157]. На основании анализа литературных данных можно констатировать, что большинство исследований (в 18 из 22 проведенных исследований) продемонстрировали превосходство моделей на основе ИИ в точности прогнозирования по сравнению с традиционными статистическими методами [26]. Этот вывод подкрепляется эмпирическими данными, свидетельствующими о повышении точности и надежности диагностических и прогностических алгоритмов, что открывает новые горизонты для персонализированной медицины и оптимизации терапевтических стратегий. Еще одна важная задача, которую позволяют решить ММО – минимизация затрат времени на выбор терапии. На амбулаторном приеме у врача время на принятие решения ограничено. Для оптимального выбора терапии для каждого пациента персонально, надо учесть множество факторов. В процессе амбулаторного приема медицинский специалист должен провести тщательный опрос пациента, внести данные в медицинскую информационную систему (МИС), при необходимости организовать консультации с другими специалистами, а также выписать направления на дополнительные обследования и рецепты на лекарственные препараты. При этом важно учитывать наличие или отсутствие противопоказаний к назначению конкретных лекарственных

средств, а также оценивать вероятность успешного исхода терапии. В условиях высокой нагрузки на медицинский персонал и необходимости повышения эффективности работы, внедрение компьютерных систем поддержки принятия решений (СППР), основанных на ИИ и ММО, становится актуальным. Эти системы позволяют значительно сократить временные затраты на обработку информации и оптимизировать выбор терапевтических стратегий. Применение ИИ и ММО в сфере лечения ожирения демонстрирует высокую эффективность [57, 115, 134, 185]. Исследования показывают, что использование программ машинного обучения позволяет выявлять сложные взаимосвязи между психологическими факторами (тревога, депрессия) и изменением ИМТ, обеспечивая высокую степень прогнозирования результатов [72]. Углубленное фенотипирование ожирения открывает перспективы для индивидуализированного терапевтического планирования с учетом различных подтипов заболевания [126]. Однако применение ИИ для прогнозирования ответа на медикаментозную терапию ожирения находится на начальном этапе, и данные в этой области представлены ограниченно и не по всем препаратам. Таким образом, интеграция ИИ и ММО в медицинскую практику представляет собой перспективное направление, которое требует дальнейших исследований и внедрения для повышения эффективности лечения и улучшения качества медицинской помощи. В частности, разработка таких моделей для терапии сибутрамином с МЦ описана лишь в двух работах [73, 109].

В медицинской практике принятие решений часто зависит от баланса между точностью и практичесностью. Полученная нами модель имеет достаточный уровень точности. Она представлена двумя вариантами – один предназначен для врачей практической медицины, включая доступные в рутинной практике параметры. Другой вариант предназначен для специалистов научно-клинических центров и включает параметры, которые можно оценить лишь в учреждениях экспертного уровня, но которые демонстрируют, вовлеченные в реализацию эффектов механизмы и этот вариант может быть использован, в том числе, и с образовательной целью. На основании полученных данных мы можем утверждать, что обученная модель адекватна, не случайна, демонстрирует достаточную точность для использования в реальных условиях. На данном этапе разработано веб-приложение, которое содержит обученную модель, где после введения результатов исследования программа будет выдавать прогноз успеха лечения по сибутрамину с микрокристаллической целлюлозой к 3 месяцу терапии, а на основании данных 3 месяца терапии модель рассчитывает эффективность терапии к 6 месяцу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление к терапии снижении массы тела сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой в комбинации с гипокалорийной диетой обеспечивает значительно большую эффективность снижения веса, способствует улучшению метаболических и гормональных показателей, уменьшает развитие резистентности к гормонам, характеризующим пищевое поведение, помогает преодолеть эмоциогенные проблемы, развивающиеся при ожирении, уменьшая состояние тревоги и депрессии, положительно влияет на воспалительные изменения в подкожной жировой ткани и способствует развитию факторов приводящим к появлению включений бурой жировой ткани. Препарат демонстрирует максимальную эффективность у пациентов молодого возраста, страдающих ожирением I-II степени и имеющих непродолжительный стаж ожирения. В связи с этим, его целесообразно рекомендовать для терапии в наиболее ранние сроки, при условии обеспечения кардиометаболической безопасности. Для пациентов с морбидным ожирением (III степень) и индексом массы тела более $45 \text{ кг}/\text{м}^2$, данный препарат следует рассматривать в качестве предпочтительного терапевтического средства перед проведением бariatрической хирургии.

В этом исследовании мы успешно определили и ранжировали предикторы для прогнозирования потери массы тела. Используя эти предикторы, мы построили модели с хорошими показателями эффективности. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024684502 "Веб приложение по предсказанию отклика пациента на лечение препаратом от ожирения Сибутрамин", заявка №2024682846 от 17.10.2024.

ВЫВОДЫ

1. Обследованные пациенты с ожирением характеризуются частым нарушением профиля гормонов-регуляторов энергетического баланса (у 64% больных – аномальная динамика грелина, у 83,9% - аномальная динамика инкретинов, у 72% аномальная динамика лептина), высокой частотой доминирования эмоциогенного пищевого поведения (78%), повышением экспрессии маркеров воспаления (CCL2, miR155) в подкожной жировой ткани.
2. Аномальная динамика грелина, глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноподобного пептида, эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения, повышение экспрессии маркера гипоксии (HIF-1 α) и значимо более высокая экспрессия маркеров воспаления в подкожной жировой ткани ассоциированы с метаболическими нарушениями.
3. В настоящем исследовании группа, получавшая сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой, в сравнении с группой диеты, не только демонстрировала снижение веса на 10,03% (у 41,6% снижение веса $\geq 5\%$, у 36,1% $\geq 10\%$), но и существенно улучшила метаболические параметры: снижение индекса HOMA-IR ($p=0,03$) и индекса HOMA В ($p\leq 0,001$), уровня лептина ($p=0,04$), повышение уровня адипонектина ($p\leq 0,01$) и грелина (как натощак ($p=0,02$), так и после стандартного завтрака ($p=0,03$)), на молекулярно-генетическом уровне было отмечено более выраженное снижение экспрессии генов-маркеров воспаления (CCL2) в подкожной жировой ткани и увеличение экспрессии маркеров, ответственных за клеточную дифференцировку (UCP-3))
4. Бурая жировая ткань лишь в 13,5% случаев выявлялась у пациентов с ожирением и ее наличие было ассоциировано с более молодым возрастом пациентов и лучшими метаболическими параметрами, а также с лучшим ответом на терапию сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой. На терапии сибутрамином отмечалось увеличение ее метаболического объема.
5. На основании ранжирования по коэффициенту регрессии (взятому по модулю) в качестве предикторов снижения массы тела на 5% к концу 3-го месяца терапии и более, с последующим сохранением или усилением потери веса к 6-му месяцу терапии, на терапии сибутрамином идентифицированы: 1 – исходный индекс массы тела $\leq 44,9 \text{ кг}/\text{м}^2$. 2 - Возраст ≤ 45 лет; 3 - уровень лептина $\leq 50 \text{ нг}/\text{мл}$; 4 – уровень грелина более 5,1 $\text{пг}/\text{мл}$. В качестве вспомогательных предикторов, вносящих меньший вклад в предикцию ответа на терапию, идентифицированы: индекс HOMA-В (более высокий), экспрессия Mir155 в подкожной жировой ткани менее 5000, наличие бурой жировой ткани, тощаковые уровни глюкагоноподобного пептида 1 более 5 $\text{нг}/\text{мл}$, глюкозозависимого инсулиноподобного пептида менее 200 $\text{пг}/\text{мл}$.

6. Эффективность терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой не зависела от типа пищевого поведения и выраженности тревоги/депрессии, и в процессе лечения отмечалось снижение балла по шкале эмоциогенного пищевого поведения (-15,3%, p=0,01) и уровня тревоги/депрессии (-31,1%, p=0,001/-28,6%, p=0,001), что позволяет рассматривать пациентов с доминантным эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения и высоким уровнем тревоги/депрессии как приоритетных кандидатов на терапию сибутрамином при отсутствии противопоказаний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования снижения массы тела на терапии сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой необходимо учитывать следующие параметры: исходный индекс массы тела, возраст, уровень лептина, уровень грелина.
2. Использование разработанной модели позволяет спрогнозировать целевую потерю массы тела с точностью прогноза 71,4% к 3 месяцу терапии и 80,1% к 6 месяцу терапии (чувствительность 76,1% и 78,1%, специфичность 75% и 82,3% соответственно).
3. Оценка уровня грелина натощак и после стандартного завтрака может быть полезна для прогнозирования у пациентов с ожирением формирования метаболических нарушений
4. У пациентов моложе 45 лет, с индексом массы тела $\leq 44,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, доминирующим эмоциогенным типом пищевого поведения, повышенным баллом по шкале тревоги/депрессии в отсутствии противопоказаний терапия сибутрамином является предпочтительным методом лечения ожирения

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящем исследовании предложена модель прогнозирования ответа на терапию препаратом сибутрамин в сочетании с микрокристаллической целлюлозой, обладающая приемлемыми характеристиками качества, а также идентифицированы ранее не описанные в литературе предикторы целевого снижения веса на терапии сибутрамином. Учитывая довольно небольшой размер выборки, на котором создавалась и тестировалась модель, разработанный инструмент нуждается в валидизации на более обширной и разнообразной выборке пациентов. Разработанная модель обладает потенциалом для расширения путем интеграции дополнительных предиктивных параметров, что открывает перспективы ее применения к другим лекарственным средствам, таким как метформин, лираглутид, семаглутид и тирзепатид. Это существенно повысит ее практическую ценность, оптимизируя выбор фармакотерапии. Кроме того, модель демонстрирует высокую адаптивность, позволяя осуществлять дообучение на вновь поступающих данных, что обеспечивает ее гибкость и актуальность в динамично развивающейся области персонализированной медицины.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
 БЖТ – белая жировая ткань
 БужТ – бурая жировая ткань
 ВЖТ – висцеральная жировая ткань
 ВО – висцеральное ожирение
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГЗТ – группа здорового контроля
 ГИП – глюкозависимый инсулиноподобный пептид
 ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид 1
 ДЛП – дислипидемия
 ИИ - искусственный интеллект
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР - инсулинерезистентность
 КА – коэффициент атерогенности
 ЛПВП - липопroteины высокой плотности
 ЛПНП - липопroteины низкой плотности
 МИС - медицинская информационная система
 ММО - модель машинного обучения
 МПО – миелопероксидаза
 МС – метаболический синдром
 МТ – масса тела
 МЦ – микрокристаллическая целлюлоза
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
 ОБ – окружность бедер
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОС – оксидативный стресс
 ОСЖТ – околососудистая жировая ткань
 ОТ – окружность талии
 ОХС - холестерин
 ПАО-1 – параоксаназа-1
 ПЖТ - подкожная жировая ткань
 РКП - повседневная (рутинная) клиническая практика
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 сМТ – средняя масса тела
 СППР - система поддержки принятия решения
 СРБ - С реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СУЗ – стандартный углеводный завтрак
 ТГ – триглицериды
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ADIPOQ – Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing
 CCL2 - C-C motif chemokine ligand 2
 DIO2 - Type II iodothyronine deiodinase
 HIF-1 α – Hypoxia-Inducible-Factor 1a
 miR - МикроРНК
 miR-155 – МикроРНК-155

PRMD16 - PR domain containing 16

SUV max - Максимальная метаболическая активность бурого жира

SUV mean - Средняя метаболическая активность бурого жира

TIMP-1 - тканевой ингибитор металлопротеиназ-1

UCP-1- Thermogenin, uncoupling protein 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние полиморфизма гена разобщающего белка 3 (UCP3) на ремоделирование миокарда и аэробную работоспособность спортсменов/ И. И.Ахметов, Ш. Б. Гориева, Д. В. Попов, [и др] // Вестник спортивной науки. — 2009. — № 4. — С. 25-28.
2. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани/ А. Ю. Бабенко, Г. А. Матвеев, Т. И. Алексеенко, [и др] // Артериальная гипертензия. — 2019. — № 25 (6). — С. 639-652.
3. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением - носителей различных генотипов гена адипонектина / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина, [и др] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2009. — № 4. — С. 36-48.
4. Белякова, Н. А. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением / Н. А. Белякова, М. Б. Лясникова, Н. О. Милая // Тверской медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 31-35.
5. Вознесенская, Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении их коррекция / Т. Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1(2). — С. 2-6.
6. Вознесенская, Т. Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция / Т. Г. Вознесенская // Ожирение / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко (ред.). — Москва : МИА, 2004. — С. 234–271.
7. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — Москва : МИА, 2006. — 456 с.
8. Ожирение: клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.]. — Москва, 2020.
9. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко, [и др] // Ожирение и метаболизм. — 2021. — № 18(1). — С. 5-99.
10. Корнеева, Е. В. Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера / Е. В. Корнеева, Н. Е. Трекина, А. А. Мамина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 14(1). — С. 41-46.
11. Экспрессия гена адипонектина (AdipoQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей / А. В. Косыгина, В. В. Сосунов, В. А. Петеркова, [и др] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 6. — С. 3-8.
12. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома / Т. В. Мищенкова, Л. А. Звенигородская, Г. Г. Варварина, [и др] // ЭнДКГ. — 2010. — № 7. — С. 12-19.
13. Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела / Н. А. Петунина, М. Э. Тельнова, Е. В. Гончарова, [и др] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 1. — С. 18–23.
14. Смирнова, Е. Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14, № 1. — С. 30–34.
15. Тихоненко, Е. В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Е. В. Тихоненко, А. Ю. Бабенко, Е. В. Шляхто // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 4. — С. 22–30.

16. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м² / Е. В. Тихоненко, У. А. Цой, Е. Ю. Васильева, [и др] // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 30–38.
17. Патогенетические механизмы лептинерезистентности / Г. А. Чумакова, А. В. Отт, Н. Г. Веселовская, [и др] // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 107–110.
18. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид — новое звено в развитии ожирения / Е. А. Шестакова, А. В. Ильин, М. В. Шестакова, [и др] // Ожирение и метаболизм. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 16–19.
19. Adamska-Patrunko, E., Ostrowska, L., Goscik, J., et al. The Differences in Postprandial Serum Concentrations of Peptides That Regulate Satiety/Hunger and Metabolism after Various Meal Intake, in Men with Normal vs. Excessive BMI // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, No. 3. — Art. 493.
20. Aisike, G., Kuerbanjiang, M., Muheyati, D., et al. Correlation analysis of obesity phenotypes with leptin and adiponectin // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13, No. 1. — Art. 17718.
21. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — Vol. 120, No. 16. — P. 1640–1645.
22. Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition // The Lancet. — 2005. — Vol. 366, No. 9491. — P. 1059–1062.
23. Al-Khudairy, L., Loveman, E., Colquitt, J. L., et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2017. — Issue 6. — Art. No.: CD012691.
24. Alssema, M., Rijkelijskhuizen, J. M., Holst, J. J. et al. Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT // European Journal of Endocrinology. — 2013. — Vol. 169, No. 4. — P. 421–430.
25. Amano, S., Cohen, J., Vangala, P. et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation // Cell Metabolism. — 2014. — Vol. 19. — P. 162–171.
26. An, R., Shen, J., Xiao, Y. Applications of Artificial Intelligence to Obesity Research: Scoping Review of Methodologies // Journal of Medical Internet Research. — 2022. — Vol. 24, No. 12. — Art. e40589.
27. Anderson, B., Switzer, N. J., Almamar, A. et al. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: a systematic review // Obesity Surgery. — 2013. — Vol. 23, No. 9. — P. 1476–1480.
28. Appolinario, J. C., Bacaltchuk, J., Sichieri, R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder // Archives of General Psychiatry. — 2003. — Vol. 60, No. 11. — P. 1109–1116.
29. Argyropoulos, G., Brown, A. M., Willi, S. M. et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes // Journal of Clinical Investigation. — 1998. — Vol. 102, No. 7. — P. 1345–1351.
30. Arkan, M. C., Hevener, A. L., Greten, F. R. et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance // Nature Medicine. — 2005. — Vol. 11, No. 2. — P. 191–198.

31. Arterburn, D. E., Crane, P. K., Veenstra, D. L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review // Archives of Internal Medicine. — 2004. — Vol. 164, No. 9. — P. 994–1003.
32. Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T. et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice // Neuroendocrinology. — 2001. — Vol. 74, No. 3. — P. 143–147.
33. Astrup, A. Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation // Acta Endocrinologica. Supplementum (Copenhagen). — 1986. — Vol. 278. — P. 1–32.
34. Babenko, A. Yu., Savitskaya, D. A., Kononova, Yu. A. et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity // Journal of Diabetes Research. — 2019. — Art. 1365162.
35. Baggio, L. L., Drucker, D. J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, No. 6. — P. 2131–2157.
36. Banks, W. A., Clever, C. M., Farrell, C. L. Partial saturation and regional variation in the blood-to-brain transport of leptin in normal weight mice // American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. — 2000. — Vol. 278, No. 6. — P. E1158–E1165.
37. Banks, W. A., Coon, A. B., Robinson, S. M. et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, No. 5. — P. 1253–1260.
38. Banks, W. A., King, B. M., Rossiter, K. N. et al. Obesity-inducing lesions of the central nervous system alter leptin uptake by the blood-brain barrier // Life Sciences. — 2001. — Vol. 69, No. 23. — P. 2765–2773.
39. Becher, T., Palanisamy, S., Kramer, D. J. et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health // Nature Medicine. — 2021. — Vol. 27, No. 1. — P. 58–65.
40. Beiseigel, J. M., Nickols-Richardson, S. M. Cognitive eating restraint scores are associated with body fatness but not with other measures of dieting in women // Appetite. — 2004. — Vol. 43, No. 1. — P. 47–53.
41. Bello, N. T., Yeomans, B. L. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder // Expert Opinion on Drug Safety. — 2018. — Vol. 17, No. 1. — P. 17–23.
42. Bełtowski, J., Wójcicka, G., Górný, D. et al. Human leptin administered intraperitoneally stimulates natriuresis and decreases renal medullary Na^+ , K^+ -ATPase activity in the rat — impaired effect in dietary-induced obesity // Medical Science Monitor. — 2002. — Vol. 8, No. 6. — P. BR221–BR229.
43. Berry, D. C., Jiang, Y., Arpke, R. W. et al. Cellular aging contributes to failure of cold-induced beige adipocyte formation in old mice and humans // Cell Metabolism. — 2017. — Vol. 25, No. 1. — P. 166–181.
44. Bloch, L., Friedrich, C. M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Data analysis with Shapley values for automatic subject selection in Alzheimer's disease data sets using interpretable machine learning // Alzheimer's Research & Therapy. — 2021. — Vol. 13, No. 1. — Art. 155.
45. Bodary, P. F., Westrick, R. J., Wickenheiser, K. J. et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice // JAMA. — 2002. — Vol. 287, No. 13. — P. 1706–1709.
46. Bodo, M., Jimenez, E., Conn, C. et al. Association between circulating CCL2 levels and modifiable behaviors in overweight and obese adolescents: a cross-sectional pilot study // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. — 2016. — Vol. 29, No. 4. — P. 441–449.
47. Bohr, A., Memarzadeh, K. The rise of artificial intelligence in healthcare applications // Artificial Intelligence in Healthcare. — Cambridge, Massachusetts, United States: Academic Press, 2020.

48. Callahan, H. S., Cummings, D. E., Pepe, M. S. et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2004. — Vol. 89, No. 3. — P. 1319–1324.
49. Camilleri, M., Papathanasopoulos, A., Odunsi, S. T. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. — 2009. — Vol. 6, No. 6. — P. 343–352.
50. Camps, J., Castañé, H., Rodríguez-Tomàs, E. et al. On the role of paraoxonase-1 and chemokine ligand 2 (C-C motif) in metabolic alterations linked to inflammation and disease. A 2021 update // *Biomolecules*. — 2021. — Vol. 11, No. 7. — Art. 971.
51. Carr, R. D., Larsen, M. O., Jelic, K. et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2009. — Vol. 95, No. 2. — P. 872–878.
52. Castaño, C., Kalko, S., Novials, A. et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2018. — Vol. 115, No. 48. — P. 12158–12163.
53. Celi, F. S. Brown adipose tissue — when it pays to be inefficient // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, No. 15. — P. 1553–1556.
54. Cereijo, R., Giralt, M., Villarroya, F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans // *Annals of Medicine*. — 2015. — Vol. 47, No. 2. — P. 169–177.
55. Chaldakov, G. N., Fiore, M., Stankulov, I. S. et al. NGF, BDNF, leptin, and mast cells in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome // *Archives of Physiology and Biochemistry*. — 2001. — Vol. 109, No. 4. — P. 357–360.
56. Chen, X.-w., Jeong, J. C. Enhanced recursive feature elimination // *Sixth International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA 2007)*. — IEEE, 2007.
57. Chew, H. S., Achananuparp, P. Perceptions and needs of artificial intelligence in health care to increase adoption: scoping review // *Journal of Medical Internet Research*. — 2022. — Vol. 24, No. 1. — Art. e32939.
58. Chu, N. F., Spiegelman, D., Rifai, N. et al. Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. — 2000. — Vol. 24, No. 9. — P. 1085–1092.
59. Clemmensen, C., Chabenne, J., Finan, B. et al. GLP-1/glucagon coagonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63, No. 4. — P. 1422–1427.
60. Cohade, C., Osman, M., Pannu, H. K. et al. Uptake in supraclavicular area fat (“USA-Fat”): description on 18F-FDG PET/CT // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2003. — Vol. 44, No. 2. — P. 170–176.
61. Cooke, J. P., Oka, R. K. Does leptin cause vascular disease? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, No. 15. — P. 1904–1905.
62. Costa, L. G., Vitalone, A., Cole, T. B. et al. Modulation of paraoxonase (PON1) activity // *Biochemical Pharmacology*. — 2005. — Vol. 69, No. 4. — P. 541–550.
63. Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cabia, B. et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape // *Life Sciences*. — 2015. — Vol. 140. — P. 57–63.
64. Crujeiras, A. B., Goyenechea, E., Abete, I. et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2010. — Vol. 95, No. 11. — P. 5037–5044.

65. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, No. 15. — P. 1509–1517.
66. Dalgaard, L. T., Sørensen, T. I., Drivsholm, T. et al. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2001. — Vol. 86, No. 3. — P. 1398–1402.
67. Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141, No. 11. — P. 4255–4261.
68. Date, Y., Nakazato, M., Murakami, N. et al. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2001. — Vol. 280, No. 3. — P. 904–907.
69. de Jong, M., Korrelboom, K., van der Meer, I. et al. Effectiveness of enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E) for eating disorders: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. — 2016. — Vol. 17, No. 1. — Art. 573.
70. de Lemos, J. A., Morrow, D. A., Sabatine, M. S. et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, No. 5. — P. 690–695..
71. Dedov, I. I., Mel'nicenko, G. A., Shestakova, M. V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults) // *Obesity and metabolism*. — 2018. — Vol. 15, No. 1. — P. 53–70.
72. Delnevo, G., Mancini, G., Roccetti et al. The prediction of body mass index from negative affectivity through machine learning: a confirmatory study // *Sensors*. — 2021. — Vol. 21. — Art. 2361.
73. Derevitskiiia, I. V., Matveev, G. A., Babenko, A. Yu. et al. Predictive modelling of weight-loss-therapy results for patients with obesity // *Procedia Computer Science*. — 2020.
74. Dimitriadis, E., Daskalakis, M., Kampa, M. et al. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study // *Annals of Surgery*. — 2013. — Vol. 257, No. 4. — P. 647–654.
75. Lönnqvist, F. The obese (ob) gene and its product leptin — a new route toward obesity treatment in man? // *QJM: An International Journal of Medicine*. — 1996. — Vol. 89, No. 5. — P. 327–332.
76. Fain, J. N., Bahouth, S. W. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273–2282.
77. Faraoni, I., Antonetti, F. R., Cardone, J. et al. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2009. — Vol. 1792, No. 6. — P. 497–505.
78. Fedorenko, A., Lishko, P. V., Kirichok, Y. Mechanism of fatty acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria // *Cell*. — 2012. — Vol. 151, No. 2. — P. 400–413.
79. Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B. et al. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality // *Cell Metabolism*. — 2009. — Vol. 9, No. 2. — P. 203–209.
80. Flanagan, D. E., Vaile, J. C., Petley, G. W. et al. Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system // *Regulatory Peptides*. — 2007. — Vol. 140, No. 1–2. — P. 37–42.
81. Florez-Duquet, M., McDonald, R. B. Cold-induced thermoregulation and biological aging // *Physiological Reviews*. — 1998. — Vol. 78, No. 2. — P. 339–358.

82. Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116, No. 1. — P. 39–48.
83. Gao, H., Luo, Z., Jin, Z. et al. Adipose tissue macrophages modulate obesity-associated β cell adaptations through secreted miRNA-containing extracellular vesicles // *Cells*. — 2021. — Vol. 10, No. 9. — Art. 2451
84. Gault, V. A., McClean, P. L., Cassidy, R. S. et al. Chemical gastric inhibitory polypeptide receptor antagonism protects against obesity, insulin resistance, glucose intolerance and associated disturbances in mice fed high-fat and cafeteria diets // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50, No. 8. — P. 1752–1762.
85. Gesta, S., Tseng, Y. H., Kahn, C. R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source // *Cell*. — 2007. — Vol. 131, No. 2. — P. 242–256.
86. Giordano, A., Centemeri, C., Zingaretti, M. C. et al. Sibutramine-dependent brown fat activation in rats: an immunohistochemical study // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. — 2002. — Vol. 26, No. 3. — P. 354–360.
87. Golozoubova, V., Hohtola, E., Matthias, A. et al. Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold // *FASEB Journal*. — 2001. — Vol. 15, No. 11. — P. 2048–2050.
88. Gonçalves, L. F., Machado, T. Q., Castro-Pinheiro, C. et al. Ageing is associated with brown adipose tissue remodelling and loss of white fat browning in female C57BL/6 mice // *International Journal of Experimental Pathology*. — 2017. — Vol. 98, No. 2. — P. 100–108.
89. Góral ska, J., Raźny, U., Polus, A. et al. Enhanced GIP secretion in obesity is associated with biochemical alteration and miRNA contribution to the development of liver steatosis // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12, No. 2. — Art. 476.
90. Gröschl, M., Uhr, M., Kraus, T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays // *Clinical Chemistry*. — 2004. — Vol. 50, No. 2. — P. 457–458.
91. Grundlingh, J., Dargan, P. I., ElZanfaly, M. et al. 2,4-Dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death // *Journal of Medical Toxicology*. — 2011. — Vol. 7, No. 3. — P. 205–212.
92. Guaraldi, F., Pagotto, U., Pasquali, R. Predictors of weight loss and maintenance in patients treated with antiobesity drugs // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. — 2011. — Vol. 4. — P. 229–243.
93. Gupta, D., Peshavaria, M., Monga, N. et al. Physiologic and pharmacologic modulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta-cells by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma signaling: possible mechanism for the GIP resistance in type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59, No. 6. — P. 1445–1450.
94. Hagemann, D., Holst, J. J., Gethmann, A. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion // *Regulatory Peptides*. — 2007. — Vol. 143, No. 1–3. — P. 64–68.
95. Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H. et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity // *Clinical Endocrinology*. — 2002. — Vol. 56, No. 2. — P. 203–206.
96. Hany, T. F., Gharehpapagh, E., Kamel, E. M. et al. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2002. — Vol. 29, No. 10. — P. 1393–1398.
97. Haring, S. J., Harris, R. B. The relation between dietary fructose, dietary fat and leptin responsiveness in rats // *Physiology & Behavior*. — 2011. — Vol. 104, No. 5. — P. 914–922.

98. Hassink, S. G., Sheslow, D. V., de Lancey, E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 98, No. 2, Pt. 1. — P. 201–203.
99. He, Q., Gao, Z., Yin, J. et al. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. — 2011. — Vol. 300, No. 5. — P. E877–E885.
100. Heaton, J. M. The distribution of brown adipose tissue in the human // *Journal of Anatomy*. — 1972. — Vol. 112, No. 1. — P. 35–39.
101. Hilse, K. E., Kalinovich, A. V., Rupprecht, A. et al. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2016. — Vol. 1857, No. 1. — P. 72–78.
102. Holst, J. J., Deacon, C. F. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPPIV inhibitors // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, No. 4. — P. 612–615.
103. Hong, X., Zhang, H., Liang, H. et al. Exendin-4 decreases ghrelin levels through mTOR signaling // *Molecular and Cellular Endocrinology*. — 2016. — Vol. 437. — P. 201–212.
104. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H. et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2000. — Vol. 279, No. 3. — P. 909–913.
105. Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity // *Journal of Biological Chemistry*. — 1996. — Vol. 271. — P. 10697–10703.
106. Hu, F. B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight // *Archives of Internal Medicine*. — 2007. — Vol. 167, No. 9. — P. 875–876.
107. Hube, F., Lietz, U., Igel, M. et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans // *Hormone and Metabolic Research*. — 1996. — Vol. 28, No. 12. — P. 690–693.
108. Iepsen, E. W., Lundgren, J., Dirksen, C. et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss // *International Journal of Obesity*. — 2014. — Vol. 39, No. 5. — P. 834–841.
109. Zhukova, I. V., Derevitskii, I. V., Matveev, G. A. et al. Predictive modeling for decision support in the tasks of selecting the drug for obesity treatment // *Procedia Computer Science*. — 2021. — Vol. 193. — P. 371–381.
110. Irwin, N., McClean, P. L., O'Harte, F. P. et al. Early administration of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist (Pro3)GIP prevents the development of diabetes and related metabolic abnormalities associated with genetically inherited obesity in ob/ob mice // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50, No. 7. — P. 1532–1540.
111. James, W. P., Astrup, A., Finer, N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356, No. 9248. — P. 2119–2125.
112. Joshi, N., Nagar, N., Gulati, K. et al. Dissecting the differential structural and dynamics features of CCL2 chemokine orthologs // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2020. — Vol. 156. — P. 239–251.
113. Karam, J., McFarlane, S. Tackling obesity: new therapeutic agents for assisted weight loss // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. — 2010. — Vol. 3. — P. 95–112.
114. Karkeni, E., Astier, J., Tourniaire, F. et al. Obesity-associated inflammation induces microRNA-155 expression in adipocytes and adipose tissue: outcome on adipocyte function // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2016. — Vol. 101, No. 4. — P. 1615–1626.
115. Kavakiotis, I., Tsavos, O., Salifoglou, A. et al. Machine learning and data mining methods in diabetes research // *Computational Structural Biology Journal*. — 2017. — Vol. 15. — P. 104–116.
116. Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 // *International Journal of Obesity*. — 2008. — Vol. 32, No. 9. — P. 1431–1437.

117. Kern, P. A., Di Gregorio, G. B., Lu, T. et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52, No. 7. — P. 1779–1785.
118. Khaki-Khatibi, F., Shademan, B., Gholikhani-Darbroud, R. et al. Gene polymorphism of leptin and risk for heart disease, obesity, and high BMI: a systematic review and pooled analysis in adult obese subjects // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. — 2022. — Vol. 44, No. 1. — P. 11–20.
119. Khatib, M. N., Simkhada, P., Gode, D. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart // *Heart Views*. — 2014. — Vol. 15, No. 3. — P. 74–76.
120. Kim, A. Y., Park, Y. J., Pan, X. et al. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance // *Nature Communications*. — 2015. — Vol. 6. — Art. 7585.
121. Koksharova, E. O., Mayorov, A. Yu., Shestakova, M. V. et al. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and ‘beige’ adipose tissues // *Diabetes Mellitus*. — 2014. — No. 4. — P. 5–15.
122. Lamarche, B., Lemieux, S., Dagenais, G. R. et al. Visceral obesity and the risk of ischaemic heart disease: insights from the Québec Cardiovascular Study // *Growth Hormone & IGF Research*. — 1998. — Vol. 8, Suppl. B. — P. 1–8.
123. Larsen, M. A., Isaksen, V. T., Paulssen, E. J. et al. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals // *Endocrine*. — 2019. — Vol. 66, No. 3. — P. 517–525.
124. Larsen, T. M., Toubro, S., van Baak, M. A. et al. Effect of a 28-day treatment with L-796568, a novel beta(3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2002. — Vol. 76, No. 4. — P. 780–788.
125. Lee, B., Shao, J. Adiponectin and energy homeostasis // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2014. — Vol. 15, No. 2. — P. 149–156.
126. Lin, Z., Feng, W., Liu, Y. et al. Machine learning to identify metabolic subtypes of obesity: a multi-center study // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — Art. 713592.
127. Luck, H., Khan, S., Kim, J. H. et al. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance // *Nature Communications*. — 2019. — Vol. 10. — Art. 3650.
128. Lundåsen, T., Liao, W., Angelin, B. et al. Leptin induces the hepatic high density lipoprotein receptor scavenger receptor B type I (SR-BI) but not cholesterol 7alpha-hydroxylase (Cyp7a1) in leptin-deficient (ob/ob) mice // *Journal of Biological Chemistry*. — 2003. — Vol. 278, No. 44. — P. 43224–43228.
129. Lundberg, S. M., Lee, S.-I. A unified approach to interpreting model predictions // *Advances in Neural Information Processing Systems*. — 2017. — Vol. 30.
130. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1996. — Vol. 221. — P. 286–289.
131. Malle, E., Marsche, G., Panzenboeck, U. et al. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2006. — Vol. 445, No. 2. — P. 245–255.
132. Mann, T., Tomiyama, A. J., Westling, E. et al. Medicare’s search for effective obesity treatments: diets are not the answer // *American Psychologist*. — 2007. — Vol. 62, No. 3. — P. 220–233.
133. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet*. — 2014. — Vol. 384, No. 9945. — P. 766–781.

134. Marmett, B., Carvalho, R. B., Fortes, M. S. et al. Artificial intelligence technologies to manage obesity // *Vittalle: Journal of Health Sciences*. — 2018. — Vol. 30, No. 2. — P. 73–79.
135. Mathieu, P., Pibarot, P., Larose, E. et al. Visceral obesity and the heart // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. — 2008. — Vol. 40, No. 5. — P. 821–836.
136. McClean, P. L., Irwin, N., Cassidy, R. S. et al. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — Vol. 293, No. 6. — P. E1746–E1755.
137. McDonald, R. B., Horwitz, B. A. Brown adipose tissue thermogenesis during aging and senescence // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. — 1999. — Vol. 31, No. 5. — P. 507–516.
138. McIntosh, C. H., Widenmaier, S., Kim, S. J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP) // *Vitamins and Hormones*. — 2009. — Vol. 80. — P. 409–471.
139. McLaughlin, T., Abbasi, F., Lamendola, C. et al. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89, No. 4. — P. 1630–1635.
140. Mendoza-Herrera, K., Florio, A. A., Moore, M. et al. The leptin system and diet: a mini review of the current evidence // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — Art. 749050.
141. Misra, A., Garg, A. Leptin, its receptor and obesity // *Journal of Investigative Medicine*. — 1996. — Vol. 44, No. 9. — P. 540–548.
142. Miyawaki, K., Yamada, Y., Ban, N. et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity // *Nature Medicine*. — 2002. — Vol. 8, No. 7. — P. 738–742.
143. Møller, C. L., Vistisen, D., Færch, K. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is associated with lower low-density lipoprotein but unhealthy fat distribution, independent of insulin: the ADDITION-PRO study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2016. — Vol. 101, No. 2. — P. 485–493.
144. Monteleone, P., Martiadis, V., Fabrazzo, M. et al. Ghrelin and leptin responses to food ingestion in bulimia nervosa: implications for binge-eating and compensatory behaviours // *Psychological Medicine*. — 2003. — Vol. 33, No. 8. — P. 1387–1394.
145. Nakano, Y., Tomita, M. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma // *Journal of Biochemistry*. — 1996. — Vol. 120. — P. 803–812.
146. Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S. et al. Leptin and obesity: role and clinical implication // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — Art. 585887.
147. Ohashi, K., Ouchi, N., Matsuzawa, Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin // *Biochimie*. — 2012. — Vol. 94, No. 10. — P. 2137–2142.
148. Onat, A., Avci, G. S., Barlan, M. M. et al. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. — 2004. — Vol. 28, No. 8. — P. 1018–1025.
149. Orava, J., Nuutila, P., Noponen, T. et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans // *Obesity*. — 2013. — Vol. 21, No. 11. — P. 2279–2287.
150. Palit, S. P., Patel, R., Jadeja, S. D. et al. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: association with obesity and type 2 diabetes // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10, No. 1. — Art. 2904.
151. Piek, A., Koonen, D. P. Y., Schouten, E. M. et al. Pharmacological myeloperoxidase (MPO) inhibition in an obese/hypertensive mouse model attenuates obesity and liver damage, but not cardiac remodeling // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9, No. 1. — Art. 18765.

152. Pinthus, J. H., Kleinmann, N., Tisdale, B. et al. Lower plasma adiponectin levels are associated with larger tumor size and metastasis in clear-cell carcinoma of the kidney // European Urology. — 2008. — Vol. 54, No. 4. — P. 866–873.
153. Pi-Sunyer, X. The medical risks of obesity // Postgraduate Medicine. — 2009. — Vol. 121, No. 6. — P. 21–33.
154. Pohl, E. E., Rupprecht, A., Macher, G. et al. Important trends in UCP3 investigation // Frontiers in Physiology. — 2019. — Vol. 10. — Art. 470.
155. Qaddoumi, M. G., Alanbaei, M., Hammad, M. M. et al. Investigating the role of myeloperoxidase and angiopoietin-like protein 6 in obesity and diabetes // Scientific Reports. — 2020. — Vol. 10, No. 1. — Art. 6170.
156. Raji, A., Seely, E. W., Bekins, S. A. et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, No. 1. — P. 172–178.
157. Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O. et al. AI in health and medicine // Nature Medicine. — 2022. — Vol. 28, No. 1. — P. 31–38.
158. Ren, J. Leptin and hyperleptinemia — from friend to foe for cardiovascular function // Journal of Endocrinology. — 2004. — Vol. 181, No. 1. — P. 1–10.
159. Ritchie, S. A., Connell, J. M. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. — 2007. — Vol. 17, No. 4. — P. 319–326.
160. Rogers, N. H. Brown adipose tissue during puberty and with aging // Annals of Medicine. — 2015. — Vol. 47, No. 2. — P. 142–149.
161. Rosenblat, M., Volkova, N., Ward, J. et al. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 219, No. 1. — P. 49–56.
162. Roth, C. L., Molica, F., Kwak, B. R. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis // Metabolites. — 2021. — Vol. 11, No. 5. — Art. 319.
163. Ruan, C.-C., Kong, L.-R., Chen, X.-H. et al. A2A receptor activation attenuates hypertensive cardiac remodeling via promoting brown adipose tissue-derived FGF21 // Cell Metabolism. — 2018. — Vol. 28, No. 3. — P. 476–489.
164. Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K. et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // British Medical Journal. — 2007. — Vol. 335, No. 7631. — P. 1194–1199.
165. Saad, M. F., Damani, S., Gingerich, R. L. et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1997. — Vol. 82, No. 2. — P. 579–584.
166. Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M. J. et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin // Metabolism. — 2015. — Vol. 64, No. 1. — P. 35–46.
167. Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity // Diabetes. — 2009. — Vol. 58, No. 7. — P. 1526–1531.
168. Salonen, I., Huttunen, K., Hirvonen, M. R. et al. Serum myeloperoxidase is independent of the risk factors of atherosclerosis // Coronary Artery Disease. — 2012. — Vol. 23, No. 4. — P. 251–258.
169. Scherer, P. E., Williams, S. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // Journal of Biological Chemistry. — 1995. — Vol. 270. — P. 26746–26749.
170. Schöder, H., Larson, S. M., Yeung, H. W. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies // Journal of Nuclear Medicine. — 2004. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 72S–81S.

171. Schulze, P. C., Kratzsch, J., Linke, A. et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure // European Journal of Heart Failure. — 2003. — Vol. 5, No. 1. — P. 33–40.
172. Seale, P., Kajimura, S., Yang, W. et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16 // Cell Metabolism. — 2007. — Vol. 6, No. 1. — P. 38–54.
173. Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C. et al. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding // American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. — 2008. — Vol. 295, No. 5. — P. R1370–R1375.
174. Silva, G. D. N., Amato, A. A. Thermogenic adipose tissue aging: mechanisms and implications // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2022. — Vol. 10. — Art. 955612.
175. Simpson, K. A., Martin, N. M., Bloom, S. R. Hypothalamic regulation of appetite // Expert Review of Endocrinology and Metabolism. — 2008. — P. 577–592.
176. Spreckley, E., Murphy, K. G. The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of Appetite // Frontiers in Nutrition. — 2015. — Vol. 2. — Art. 23.
177. Stevens, G. A., Singh, G. M., Lu, Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences // Population Health Metrics. — 2012. — Vol. 10, No. 1. — Art. 22.
178. Stock, M. J. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. — 1997. — Vol. 21, Suppl. 1. — P. S25–S29.
179. Stuart, J. A., Harper, J. A., Brindle, K. M. et al. A mitochondrial uncoupling artifact can be caused by expression of uncoupling protein 1 in yeast // Biochemical Journal. — 2001. — Vol. 356, Pt. 3. — P. 779–789.
180. Suganami, T., Ogawa, Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling // Journal of Leukocyte Biology. — 2010. — Vol. 88, No. 1. — P. 33–39.
181. Sulaiman, D., Choi, L. S., Lee, H. M. et al. Vutiglabridin modulates paraoxonase 1 and ameliorates diet-induced obesity in hyperlipidemic mice // Biomolecules. — 2023. — Vol. 13, No. 4. — Art. 687.
182. Swift, D. L., McGee, J. E., Earnest, C. P. et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance // Progress in Cardiovascular Diseases. — 2018. — Vol. 61, No. 2. — P. 206–213.
183. Than, A., Xu, S., Li, R. et al. Angiotensin type 2 receptor activation promotes browning of white adipose tissue and brown adipogenesis // Signal Transduction and Targeted Therapy. — 2017. — Vol. 2. — Art. 17022.
184. Theodorakis, M. J., Carlson, O., Michopoulos, S. et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP // American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. — 2006. — Vol. 290, No. 3. — P. E550–E559.
185. Triantafyllidis, A. K., Tsanas, A. Applications of machine learning in real-life digital health interventions: review of the literature // Journal of Medical Internet Research. — 2019. — Vol. 21, No. 4. — Art. e12286.
186. Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A. et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity // Diabetes. — 2001. — Vol. 50, No. 4. — P. 707–709.
187. Tsuginaka, S., Konishi, F., Kawamura, Y. J. et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer // Diseases of the Colon and Rectum. — 2008. — Vol. 51, No. 12. — P. 1757–1765.
188. Tucker, M. E. Emotional Eating May Override GLP-1 Agonist Weight Loss Effect // Medscape Medical News. — 2022.

189. van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, No. 15. — P. 1500–1508.
190. Velázquez, K. T., Enos, R. T., Carson, M. S. et al. miR155 deficiency aggravates high-fat diet-induced adipose tissue fibrosis in male mice // *Physiological Reports*. — 2017. — Vol. 5, No. 18. — Art. e13412.
191. Verdich, C., Toubro, S., Buemann, B. et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. — 2001. — Vol. 25, No. 8. — P. 1206–1214.
192. Vilsbøll, T., Krarup, T., Deacon, C. F. et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, No. 3. — P. 609–613.
193. Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, No. 15. — P. 1518–1525.
194. Wadden, T. A., Volger, S., Sarwer, D. B. et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — Vol. 365, No. 21. — P. 1969–1979.
195. Warbrick, I., Rabkin, S. W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction // *Obesity Reviews*. — 2019. — Vol. 20, No. 5. — P. 701–712.
196. Weyer, C., Tataranni, P. A., Snitker, S. et al. Increase in insulin action and fat oxidation after treatment with CL 316,243, a highly selective beta3-adrenoceptor agonist in humans // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, No. 10. — P. 1555–1561.
197. Wilfley, D. E., Crow, S. J., Hudson, J. I. et al. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study // *American Journal of Psychiatry*. — 2008. — Vol. 165, No. 1. — P. 51–58.
198. Williams, D. L., Cummings, D. E. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states // *Journal of Nutrition*. — 2005. — Vol. 135, No. 5. — P. 1320–1325.
199. Yamaoka-Tojo, M., Tojo, T., Takahira, N. et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease // *Cardiovascular Diabetology*. — 2010. — Vol. 9. — Art. 17.
200. Yang, S. J., Hong, H. C., Choi, H. Y. et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women // *Clinical Endocrinology*. — 2011. — Vol. 75, No. 4. — P. 464–469.
201. Yip, R. G., Boylan, M. O., Kieffer, T. J. et al. Functional GIP receptors are present on adipocytes // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139, No. 9. — P. 4004–4007.
202. Yip, R. G., Wolfe, M. M. GIP biology and fat metabolism // *Life Sciences*. — 2000. — Vol. 66, No. 2. — P. 91–103.
203. Zhang, G. G., Cai, H. Q., Li, Y. H. et al. Ghrelin protects heart against ERS-induced injury and apoptosis by activating AMP-activated protein kinase // *Peptides*. — 2013. — Vol. 48. — P. 156–165.
204. Zheng, C., Zhang, J., Chen, X. et al. MicroRNA-155 Mediates Obesity-Induced Renal Inflammation and Dysfunction // *Inflammation*. — 2019. — Vol. 42, No. 3. — P. 994–1003.
205. Zheng, C., Yang, Q., Cao, J. et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity // *Cell Death & Disease*. — 2016. — Vol. 7, No. 3. — P. e2167–e2172.
206. Zhou, Y. H., Ma, X. Q., Wu, C. et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, No. 6. — Art. e39062.

207. Zwirska-Korczala, K., Konturek, S. J., Sodowski, M. et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome // Journal of Physiology and Pharmacology. — 2007. — Vol. 58, Suppl. 1. — P. 13–35.