

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТОМИЛОВА Алина Олеговна

**ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Шестакова Марина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Москва — 2025

Оглавление

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Ожирение как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа..... | 11 |
| 1.2 Связь между осью AGEs-RAGE и сахарным диабетом 2-го типа у лиц с ожирением... | 14 |
| 1.2.1 AGEs — определение..... | 14 |
| 1.2.2 Пути образования AGEs в организме, терминология | 16 |
| 1.2.3 Общая характеристика рецептора RAGE | 17 |
| 1.2.4 Вклад оси AGEs-RAGE в патогенез сахарного диабета 2-го типа | 19 |
| 1.2.5 Ось AGEs-mRAGE и диабетические осложнения. «Метаболическая память» | 22 |
| 1.3 Бариатрическая хирургия и терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении ожирения и сахарного диабета 2-го типа | 25 |
| 1.3.1 Бариатрическая хирургия..... | 26 |
| 1.3.2 Терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 | 29 |
| 1.4 Резюме | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 32 |
| 2.1 Критерии соответствия | 32 |
| 2.2 Условия проведения..... | 33 |
| 2.3 Дизайн исследования | 34 |
| 2.4 Описание вмешательства..... | 38 |
| 2.5 Оценка антропометрических показателей | 38 |
| 2.6 Методика забора биологического материала..... | 38 |
| 2.7 Лабораторные методы обследования | 39 |
| 2.8 Определение инсулинорезистентности..... | 40 |
| 2.9 Выделение и культивирование МСК из биоптатов подкожной жировой ткани пациентов | 41 |
| 2.10 Адипогенная дифференцировка МСК жировой ткани | 42 |
| 2.11 Иммуноблоттинг | 42 |
| 2.12 Оценка профиля секреции цитокинов в секретоме бежевых и белых зрелых адипоцитов, полученных из МСК жировой ткани | 43 |
| 2.13 Критерии ремиссии сахарного диабета 2-го типа и целевого снижения массы тела на фоне бариатрической операции и терапии семаглутидом | 44 |
| 2.14 Статистический анализ | 44 |
| 2.15 Этическая экспертиза..... | 45 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ..... | 46 |

| | |
|---|----|
| 3.1 Характеристика пациентов обеих групп до вмешательства..... | 46 |
| 3.1.1 Анализ исходных антропометрических и клинических параметров у исследуемых .. | 46 |
| 3.1.2 Анализ инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы, показателей инсулинорезистентности и углеводного обмена у исследуемых | 47 |
| 3.1.3 Анализ основных биохимических показателей у исследуемых | 48 |
| 3.1.4 Анализ показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у исследуемых | 49 |
| 3.1.5 Заключение по разделу 3.1..... | 50 |
| 3.2 Эффекты бариатрического вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа..... | 50 |
| 3.2.1 Анализ группы пациентов после бариатрической операции..... | 50 |
| 3.2.1.1 Анализ динамики изменений в композиционном составе тела после бариатрической операции..... | 50 |
| 3.2.1.2 Анализ динамики изменения инсулинорезистентности после бариатрической операции..... | 52 |
| 3.2.1.3 Анализ динамики изменений показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы у пациентов после бариатрической операции..... | 52 |
| 3.2.1.4 Анализ динамики изменений основных биохимических показателей после бариатрической операции..... | 55 |
| 3.2.1.5 Анализ динамики изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 после бариатрической операции | 56 |
| 3.2.1.6 Анализ ассоциации показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 с наиболее изменяемыми показателями у пациентов через 6 месяцев после бариатрической операции | 57 |
| 3.2.1.7 Заключение по подразделу 3.2.1 | 59 |
| 3.2.2 Анализ результатов в зависимости от процента снижения массы тела через 6 месяцев после бариатрической операции | 60 |
| 3.2.2.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от изменения массы тела параметров | 60 |
| 3.2.2.2 Предикторы снижения массы тела после бариатрической операции | 63 |
| 3.2.2.3 Заключение по подразделу 3.2.2 | 67 |
| 3.2.3 Анализ результатов в зависимости от достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа через 6 месяцев после бариатрической операции | 67 |
| 3.2.3.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа параметров..... | 67 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.3.2 Предикторы развития ремиссии сахарного диабета 2-го типа после бариатрической операции..... | 70 |
| 3.2.4 Заключение по подразделу 3.2.3..... | 81 |
| 3.3 Эффекты медикаментозного (семаглутид) вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа..... | 82 |
| 3.3.1 Анализ группы пациентов на фоне терапии семаглутидом | 82 |
| 3.3.1.1 Анализ динамики изменений в композиционном составе тела на фоне терапии семаглутидом | 82 |
| 3.3.1.2 Анализ динамики изменения инсулинорезистентности на фоне терапии семаглутидом | 83 |
| 3.3.1.3 Анализ динамики изменений показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы у пациентов на фоне терапии семаглутидом | 84 |
| 3.3.1.4 Анализ динамики изменений основных биохимических показателей на фоне терапии семаглутидом | 86 |
| 3.3.1.5 Анализ динамики изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов на фоне терапии семаглутидом | 87 |
| 3.3.1.6 Анализ ассоциации показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 с наиболее изменяемыми показателями у пациентов через 6 месяцев терапии семаглутидом | 88 |
| 3.3.1.7 Заключение по подразделу 3.3.1 | 91 |
| 3.3.2 Анализ результатов в зависимости от процента снижения массы тела через 6 месяцев терапии семаглутидом | 92 |
| 3.3.2.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от изменения массы тела параметров на фоне терапии семаглутидом | 92 |
| 3.3.2.2 Предикторы снижения массы тела на фоне терапии семаглутидом | 93 |
| 3.3.2.3 Заключение по подразделу 3.3.2 | 97 |
| 3.4 Сравнительный анализ результатов двух методов лечения (бариатрической операции и терапии семаглутидом)..... | 97 |
| 3.4.1 Заключение по разделу 3.4..... | 100 |
| 3.5 Анализ результатов молекулярно-клеточного этапа исследовательской работы | 100 |
| 3.5.1 Оценка экспрессии mRAGE в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной жировой ткани до и через 6 месяцев после вмешательств | 103 |
| 3.5.2 Заключение по подразделу 3.5.1 | 106 |

| | |
|--|-----|
| 3.5.3 Оценка активирующего фосфорилирования киназ JNK1/2 в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной жировой ткани до и через 6 месяцев после вмешательств | 106 |
| 3.5.4 Заключение по подразделу 3.5.3..... | 111 |
| 3.5.5 Оценка уровней цитокинов в секретах белых и бежевых адипоцитов, полученных из МСК ЖТ, на фоне терапии семаглутидом и бариатрической операции | 111 |
| 3.5.6 Заключение по подразделу 3.5.5..... | 117 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ..... | 118 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 126 |
| ВЫВОДЫ | 128 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 130 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 131 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ (обязательное) Уравнение разработанной математической модели для прогнозирования наступления ремиссии..... | 150 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) растет с тревожной скоростью во всем мире, что является глобальной проблемой здравоохранения XXI века. Согласно данным ВОЗ, в 2021 году у 529 млн человек в мире был диагностирован сахарный диабет (СД), и, по прогнозам, к 2050 году число таких пациентов возрастет до полутора миллиардов [1].

В Российской Федерации, согласно данным регистра на 1 января 2019 г., на диспансерном учете состояло около 5 млн человек с СД (3,1% населения), из них 92% пациентов с СД 2. Однако допускается, что приведенная распространенность недооценена, поскольку, по данным российского эпидемиологического исследования NATION, выявлено, что еще половина случаев СД 2 остается недиагностированной ввиду низкой обращаемости пациентов для скрининга СД в медицинские учреждения. Таким образом, предполагаемая реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10-12 млн человек (более 7%) населения [2].

Основная угроза для здоровья у пациентов с СД 2 связана с развитием диабетических осложнений (ДО), как макрососудистых (например, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания), так и микрососудистых (ретинопатия, нефропатия), которые ухудшают качество жизни, приводят к инвалидизации и повышают уровень смертности [3]. У взрослых с СД 2 риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2-4 раза выше, чем у лиц без СД, причем сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у лиц с СД 2.

Причиной эпидемии СД 2 является глобальный рост ожирения, связанный с малоподвижным образом жизни и высококалорийным питанием населения [4]. Избыток жировой ткани способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) и СД 2 посредством различных механизмов, в том числе воспалительных [5].

Одним из таких механизмов является активация процесса гликирования различных компонентов крови и структурных компонентов мембран (белков, жиров). При этом повышается экспрессия рецепторов конечных продуктов гликирования (mRAGE, membrane-bound receptor for advanced glycation end products) и уровень его активирующих лигандов (AGEs, HMGB1, EN-RAGE). Стоит подчеркнуть, что ось AGEs-mRAGE также включена и в патогенез поздних ДО [6].

В настоящее время существует два метода лечения ожирения при СД 2, одновременно оказывающих воздействие на снижение массы тела и гликемии: терапия

препаратами группы агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и бариатрическая хирургия. Общим терапевтическим механизмом данных видов лечения является активация инкретиновой системы. У части пациентов после бариатрической операции (БО) или на фоне лечения препаратами группы арГПП-1 возможно развитие наиболее благоприятного исхода лечения — ремиссии СД 2, то есть поддержания условной нормогликемии (уровня гликированного гемоглобина ниже 6,5%) в течение длительного времени без приема сахароснижающей терапии [7].

Однако, несмотря на достижение нормогликемии и значительное снижение массы тела у пациентов с СД 2, не всегда удается обратить и достоверно предотвратить прогрессирование ДО, а также удержать достигнутую массу тела, что является отражением феномена «метаболической памяти». Причины «метаболической памяти» не ясны [8].

Мы предположили, что активация рецепторов mRAGE и воспаления при СД 2 и ожирении может быть причиной сохраняющейся «метаболической памяти» даже после достижения ремиссии СД 2 на фоне медикаментозной или хирургической коррекции ожирения.

Цель исследования

Изучить динамику гормонально-метаболических факторов, показателей оси AGEs-RAGE и воспалительного потенциала подкожной жировой ткани в течение 6 месяцев на фоне бариатрической операции или терапии семаглутидом, проведенных у лиц с ожирением и СД 2.

Задачи исследования

1. Оценить динамику инсулинорезистентности, композиционного состава тела, массы тела, метаболических биохимических показателей у пациентов в результате бариатрической операции (гастрошунтирование с наложением одного анастомоза) или медикаментозного (семаглутид) лечения.
2. Оценить уровни показателей лигандов рецептора mRAGE и его растворимых изоформ (sRAGE, esRAGE) до и после проведения лечения в зависимости от степени снижения массы тела и достижения ремиссии СД 2 на фоне двух методов лечения.
3. Определить экспрессию рецептора mRAGE, провоспалительных киназ JNK1/2 и уровень их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 в белых и бежевых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток биоптатов подкожной жировой ткани, на фоне двух методов лечения.

4. Оценить изменения уровней секретируемых цитокинов в бежевых и белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток биоптатов подкожной жировой ткани, на фоне двух методов лечения.

5. Выявить предикторы эффективности бариатрического и медикаментозного лечения в отношении снижения массы тела и развития ремиссии СД 2.

6. Сравнить эффекты бариатрической операции и медикаментозной терапии семаглутидом в отношении динамики клинико-лабораторных, антропометрических показателей и уровней секретируемых цитокинов в бежевых и белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток биоптатов подкожной жировой ткани.

Научная новизна исследования

1. Впервые оценены изменения уровней лигандов рецептора mRAGE (AGEs, HMGB-1, EN-RAGE) и растворимых изоформ рецептора mRAGE (sRAGE, esRAGE) в крови пациентов с ожирением и СД 2 через 6 месяцев после бариатрической операции и терапии семаглутидом.

2. Впервые проведена оценка изменений экспрессии mRAGE, киназы JNK1/2 и уровня ее активирующего фосфорилирования в бежевых и белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток биоптатов подкожной жировой ткани, на фоне двух методов лечения ожирения и СД 2 — терапии семаглутидом и бариатрической операции.

3. Выявлено, что, несмотря на значимую потерю массы тела в результате бариатрической операции (медиана процентного снижения массы тела от исходной — 20%) и улучшение показателей углеводного обмена (медианный уровень гликированного гемоглобина — 5,2%), воспалительный потенциал подкожной жировой ткани сохраняется через 6 месяцев после вмешательства.

4. Выявлено, что семаглутид снижает воспалительный потенциал белых адипоцитов, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани, посредством снижения экспрессии mRAGE и уровня фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185.

5. Выявлены предикторы снижения массы тела на фоне двух методов лечения ожирения и достижения ремиссии СД 2 после бариатрической операции в течение первых 6 месяцев от вмешательств.

6. Разработана математическая модель прогнозирования ремиссии СД 2 на фоне бариатрической операции — гастрощунтирования с наложением одного анастомоза.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлены предикторы снижения массы тела на фоне терапии семаглутидом и бариатрической операции, а также предикторы достижения ремиссии СД 2 после бариатрической операции через 6 месяцев. Полученные результаты позволяют прогнозировать через 6 месяцев исходы (в отношении снижения массы тела и достижения ремиссии СД 2) как при терапии семаглутидом, так и при гастрощунтировании с наложением одного анастомоза. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать ремиссию СД 2 через 6 месяцев после гастрощунтирования с наложением одного анастомоза.

Результаты, касающиеся уровня воспалительного потенциала подкожной жировой ткани и изменений показателей оси AGEs-RAGE, могут служить основой для дальнейших исследований в области изучения феномена «метаболической памяти».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Бариатрическая операция оказывает более выраженный эффект в отношении достижения ремиссии СД 2, снижения массы тела по сравнению с терапией семаглутидом.
2. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать ремиссию СД 2 через 6 месяцев с вероятностью 76-99% и исключать ее с вероятностью 71-99% после гастрощунтирования с наложением одного анастомоза.
3. Исходный уровень esRAGE может являться прогностическим маркером снижения массы тела как в результате бариатрической операции, так и терапии семаглутидом.
4. Выявлены предикторы развития ремиссии СД 2 ($\text{AGEs} < 234,717 \text{ нг/мл}$) и отсутствия развития ремиссии СД 2 ($\text{HbA1c} \geq 7,35\%$, возраст 57,5 лет и старше, максимальное снижение массы тела в анамнезе $< 16 \text{ кг}$, ИРИ $< 22,8 \text{ мЕд/л}$) через 6 месяцев после бариатрической операции.
5. В белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани, через 6 месяцев лечения семаглутидом обнаружено снижение экспрессии рецептора mRAGE и уровня фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185. Однако через 6 месяцев после бариатрической операции изменений уровней данных показателей не выявлено. Кроме того, не обнаружено изменений в профиле цитокинов в секретах белых и бежевых адипоцитов, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани, через 6 месяцев как после бариатрической операции, так и терапии семаглутидом.

6. Повышение уровня AGEs в сыворотке крови и отсутствие снижения воспаления в бежевых и белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани через 6 месяцев после бариатрической операции, косвенно свидетельствуют о сохранении риска развития или прогрессирования диабетических осложнений. В связи с чем пациентам показан регулярный скрининг диабетических осложнений даже в случае достижения снижения массы тела более 20% и ремиссии СД 2 после бариатрической операции.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 17 сентября 2024 года на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2022 г.), II Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (Москва, 2024 г.).

Публикации

По теме научно-клинической работы опубликовано 12 печатных работ, из них: 4 статьи опубликованы в отечественных рецензируемых журналах; 1 глава — в монографии; 4 статьи — в изданиях, индексируемых в базе данных «Скопус» (Scopus), входящих в первый квартиль (Q1); 3 тезиса — в сборниках российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 150 страниц, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 71 таблицей. Список использованной литературы включает 174 источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ожирение как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа

Ожирение определяется как избыточное накопление жировой ткани (ЖТ), возникающее вследствие длительного положительного энергетического баланса на фоне избыточного питания. Традиционно ЖТ рассматривалась как энергетическое депо, из которого высвобождаются свободные жирные кислоты для удовлетворения энергетических потребностей организма. В настоящее время представление о ЖТ существенно изменилось: теперь ее признают сложным эндокринным и иммунным органом.

В организме человека идентифицировано три основных типа ЖТ: белая, бурая и бежевая [9]. Большая часть ЖТ в организме представлена белой ЖТ, которая составляет висцеральное и подкожное депо. Белые адипоциты накапливают энергию в виде триацилглицеридов и используют их для постоянного функционирования триацилглицеридного цикла — циклической реакции отщепления жирных кислот с последующей реэтерификацией. Такой цикл позволяет постоянно иметь в адипоците готовый пул жирных кислот для направления его в место, где необходима энергия. Клеткой-предшественником зрелого белого адипоцита является преадипоцит, они содержатся в пуле мезенхимных стромальных клеток (МСК) ЖТ. Функции МСК ЖТ в обеспечении работы ЖТ плеiotропны: МСК ЖТ содержат в себе фракцию прогениторных клеток; МСК ЖТ способны регулировать иммунный статус ЖТ, регулируя дифференцировочный статус иммунных клеток; МСК ЖТ способны паракринно регулировать воспалительный статус адипоцитов и модулировать его секрецию растворимых факторов [10]. Таким образом, МСК ЖТ и зрелые адипоциты являются основными функциональными единицами белой ЖТ.

Абсолютным антагонистом белой ЖТ в организме человека является бурая ЖТ. Бурий жир расположен в надключичных, паравerteбральных, средостенных и других жировых депо. Основная функция бурой ЖТ — термогенез покоя, который реализуется главным образом через канонический путь термогенеза с привлечением белка UCP1. Предшественником бурых адипоцитов является клетка, принципиально отличная от белого предшественника — Myf5+ прогенитор, который имеет отношение к миогенной дифференцировке. Тем не менее МСК бурой ЖТ также способны регулировать метаболические и иммунные свойства бурой ЖТ [9].

История изучения бежевых адипоцитов является самой «юной» для жировых клеток — первые упоминания о бежевых адипоцитах датируются 1991 годом, а достоверно

описаны они были лишь в 2003 году. Основная функция бежевой ЖТ — также термогенез покоя, как и у бурой ЖТ. Но, в отличие от бурой ЖТ, термогенез и появление бежевых адипоцитов являются индуцибельными процессами. К индукторам этого процесса относят стресс, $\beta 3$ -адренэргическую стимуляцию, холодовую стимуляцию и ряд неспецифических химических индукторов (капсаицин, ресвератрол и другие). Вследствие неопределенной анатомической локализации долгое время оставался нерешенным вопрос о происхождении этих клеток и их прогениторах [11]. Тем не менее сейчас известно, что первым источником бежевых адипоцитов являются МСК белой ЖТ, которые в условиях стимуляции термогенеза формируют бежевые адипоциты. Второй же источник бежевых адипоцитов был описан совсем недавно, в 2012 году. Под руководством Spiegelman В. впервые была продемонстрирована трансдифференцировка белых адипоцитов в бежевые, что окончательно утвердило бежевые адипоциты в звании наиболее пластичных адипоцитов: они способны появляться из классического адипогенного предшественника, дедифференцироваться в белый адипоцит при ожирении и трансдифференцироваться из белого адипоцита в условиях стимуляции термогенеза [12]. Таким образом, вариабельность типов ЖТ и ее прогениторов обеспечивает различные метаболические и клеточные эффекты: бурые и бежевые адипоциты задействованы в термогенезе, их дифференцировка и активность связаны с активацией противовоспалительной сигнализации, поэтому они могут рассматриваться как мишень в борьбе с ожирением. Белые адипоциты в здоровом состоянии поддерживают нормальное функционирование организма путем регуляции его энергетического гомеостаза и своей эндокринной функцией (самый известный пример — кардиопротективное действие высокомолекулярной формы адипонектина), однако при ожирении они являются виновниками множественных метаболических нарушений, в том числе развития ИР и СД 2 [13].

Был проведен ряд исследований для выявления причинных факторов, ответственных за ИР, возникающей на фоне ожирения. Одна из наиболее распространенных теорий развития ИР заключается в хроническом системном воспалении, вызванном избытком ЖТ [14]. Первые доказательства связи между ИР и воспалением были выдвинуты, когда после введения противовоспалительных средств у пациентов с СД 2 наблюдалось улучшение гомеостаза глюкозы [15]. Дальнейшие исследования, проведенные в середине 1990-х годов, показали, что белая ЖТ грызунов и людей, страдающих ожирением, демонстрирует изменения в уровнях провоспалительных молекул (например, $\text{TNF-}\alpha$) [16, 17]. Эта теория убедительно подтверждается многими открытиями и клиническими данными; например, маркеры воспаления, такие как СРБ, $\text{TNF-}\alpha$ и интерлейкин (IL)-6, повышены у лиц с ожирением и ИР [18]. Провоспалительные медиаторы могут продуцироваться как

адипоцитами, так и резидентными иммунными клетками. Такие медиаторы регулируют активность провоспалительных сигнальных путей JNK/AP1 и IKK/NF- κ B, которая с помощью ингибиторного серин-треонинового фосфорилирования рецептора инсулина и его субстрата блокирует проведение сигнала инсулина внутрь клетки [19]. Активация воспалительных сигнальных путей через регуляцию транскрипции воспалительных генов также увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов и хемотаксических медиаторов, что способствует инфильтрации иммунных клеток в ЖТ и их поляризации в провоспалительном направлении [20]. Инфильтрирующие макрофаги также продуцируют и секретируют медиаторы воспаления, которые усиливают локальный и системный провоспалительный статус и нарушают передачу сигнала в каскаде инсулинового рецептора [21]. Таким образом, воспалительный процесс в ЖТ и на системном уровне, будучи запущенным, становится непрерывным и самоподдерживающимся.

В настоящее время остается неясным, какой именно фактор является пусковым для локальной воспалительной реакции в ЖТ, и принято считать, что этот процесс многофакторен. Среди факторов существенный вклад вносит избыточное питание, при котором ЖТ претерпевает процесс ремоделирования (рисунок 1): происходит увеличение размера адипоцитов (гипертрофия), что приводит к гипоксии ЖТ и апоптозу адипоцитов. Эти факторы способствуют активации провоспалительных сигнальных каскадов [22, 23]. Также избыточное питание провоцирует огромный поток энергии в клетку, который необходимо запастись: так, от избыточной активности митохондрий и гиперактивной работы электрон-транспортной цепи возникает окислительный стресс, а необходимость расхода больших количеств АТФ на синтез белка приводит к нарушениям его фолдинга. Некорректно свернутые белковые глобулы запускают клеточный ответ, который носит название стресса ЭПР. Как окислительный стресс, так и стресс ЭПР способны запускать воспалительные сигнальные каскады, связанные с активацией трансфакторов NF- κ B и AP1 и последующей секрецией провоспалительных медиаторов [24]. Таким образом, процесс воспаления в ЖТ поддерживается и усиливается самостоятельно внутри ткани, влияя на ИР и общий гомеостаз организма.

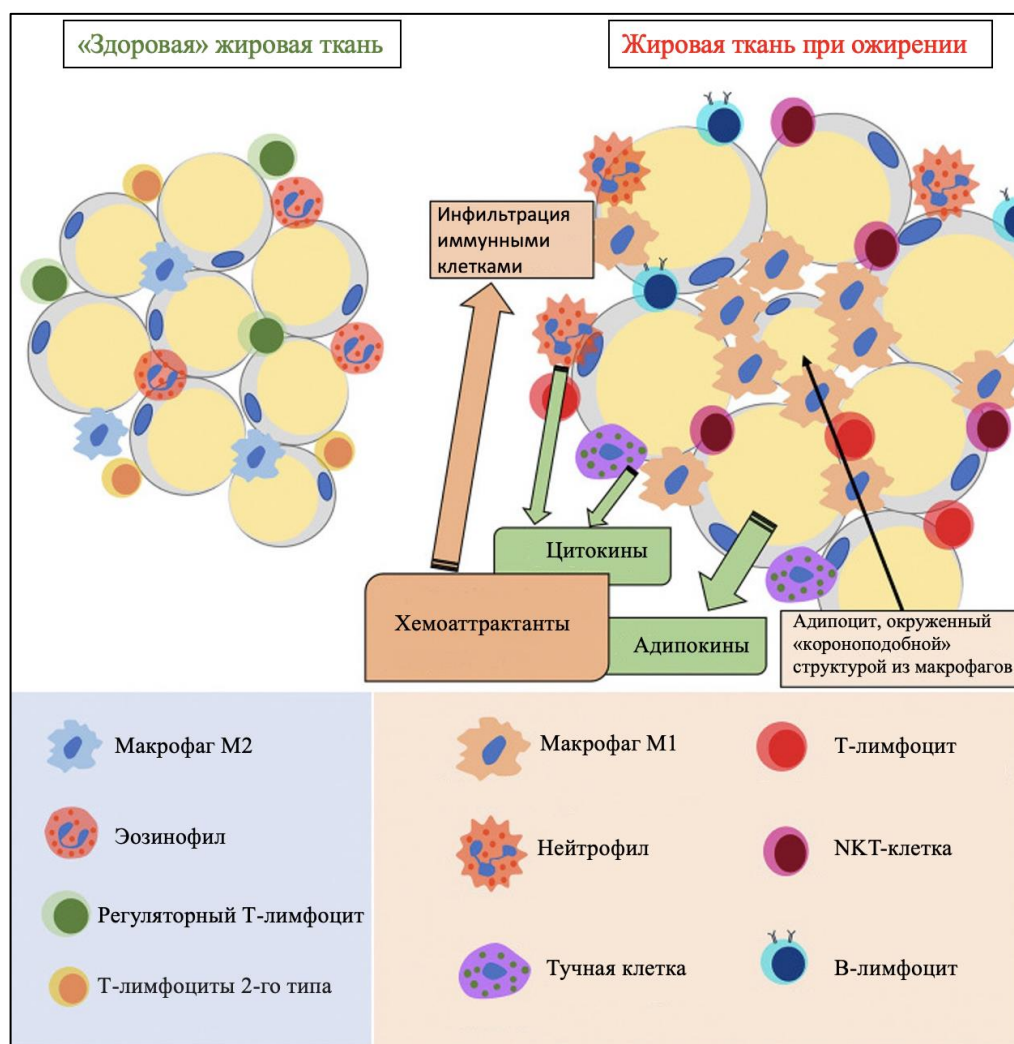


Рисунок 1 — Изменения, происходящие в ЖТ при ожирении. Адаптировано из [25]

1.2 Связь между осью AGEs-RAGE и сахарным диабетом 2-го типа у лиц с ожирением

1.2.1 AGEs — определение

AGEs — гетерогенная группа молекул, которые образуются в ходе реакции гликирования. Гликирование — это процесс неферментативной конденсации (без участия какого-либо биологического катализатора) между карбонильными группами восстанавливающих (редуцирующих) углеводов и свободными аминокеттогруппами белков, нуклеиновых кислот или липидов с последующей биохимической перегруппировкой, в результате которой образуются стабильные необратимые соединения. По происхождению AGEs можно разделить на эндогенные (образуются *in vivo*) и пищевые (образуются в пище под воздействием тепловой обработки).

Реакция гликирования впервые описана в 1912 г. ученым Майяром Л.К., который изучал процесс неферментативного потемнения цвета пищевых продуктов во время их запекания или жарки. Данное изменение цвета продуктов под воздействием высокой температуры возникало из-за реакции глюкозы с глицином. Дальнейшие исследования в области пищевой химии показали, что конечными продуктами реакции Майяра являются соединения, придающие вкус и аромат пище, содержащей большое количество углеводов и белков [26, 27]. За последние несколько десятилетий потребление термически обработанных пищевых продуктов выросло в геометрической прогрессии. Гликирование с образованием пищевых AGEs (dAGE – dietary AGE) протекает очень быстро при тепловой обработке продуктов питания при высоких температурах (свыше 150–180 °C), например, в процессах выпечки, жарки или приготовления на гриле. Эта реакция повреждает нормальную структуру белков и снижает пищевую ценность продуктов [28]. dAGEs при пероральном употреблении подвергаются перевариванию и всасыванию в желудочно-кишечном тракте, после чего поступают в кровоток и могут накапливаться в различных органах и тканях организма [29]. AGEs, получаемые из пищи, аналогичны тем, которые содержатся в тканях животных или человека, и включают реактивные и неактивные AGEs [30]. Реактивные AGEs могут участвовать в образовании новых AGEs и активных форм кислорода (АФК) в живом организме. Неактивные AGEs могут образовывать поперечные связи («сшивки») с различными белками (белками соединительной ткани, липопротеинами плазмы, ДНК и др.), необратимо изменяя структуру и функцию этих белков [31].

Следует уделить внимание и процессу гликирования белков *in vivo*. Эндогенные AGEs образуются в физиологических средах. В организме человека образование AGEs представляет собой длительный процесс. Этапы образования эндогенных AGEs описаны в разделе 1.2.2.

Число публикаций, содержащих экспериментальные данные как об эндогенных, так и экзогенных AGEs, стремительно растет, что свидетельствует о накоплении доказательств их участия во многих физиологических и патологических процессах [32, 33, 34]. AGEs оказывают свое патогенное действие посредством трех основных молекулярных механизмов: модификация вне- и внутриклеточных белков, повышение уровня окислительного стресса и активация воспалительных сигнальных каскадов через связывание с mRAGE. Все три патогенных механизма, связанных с AGEs, могут способствовать развитию и прогрессированию хронических заболеваний, включая СД 2, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, атеросклероз, онкологические и нейродегенеративные заболевания.

1.2.2 Пути образования AGEs в организме, терминология

Как было упомянуто выше, образование AGEs в организме — длительный, сложный и многоэтапный процесс. AGEs могут образовываться разными биохимическими путями из множества различных предшественников, что подчеркивает гетерогенность данной группы соединений.

Первый этап реакции гликирования (Майяра) — конденсация карбонильной группы и аминоксиппы, что представляет собой обратимую реакцию с образованием так называемого основания Шиффа (альдимины). По пути Майяра основание Шиффа подвергается перегруппировке Амадори, в результате которой образуется стабильный продукт Амадори. Его аналогом в полиоловом пути является продукт Хейнса, образующийся в результате перегруппировки Хейнса. Эти соединения считаются продуктами раннего гликирования. Первый эндогенный продукт раннего гликирования — гликированный гемоглобин — был обнаружен в 1968 г. у пациента с СД 2 [35]. Ранние продукты гликирования включают, например, AGEs, образованные из фруктозы (Fru-AGEs), и AGEs, образованные из глюкозы (Glu-AGEs) [36]. Гликированный гемоглобин относится к последнему классу и является одним из диагностических критериев СД [37, 38, 39].

Ранние продукты гликирования должны пройти дальнейшие перегруппировки для образования AGEs или реакционноспособных карбонильных соединений. К последним соединениям относятся глиоксаль, метилглиоксаль, глицеральдегид, гликольальдегид, диацетил и 1- и 3-дезоксиглюкозон. Реакционноспособные карбонилы могут также образовываться *in vivo* другими путями, например, в ходе гликолиза (из глицеральдегид-3-фосфата) или фруктолиза (из фруктозо-1-фосфата) [40]. Реакционноспособные карбонильные соединения могут подвергаться конденсации со свободными аминоксиппами лизина и аргинина, как в случае реакции Майяра.

Дальнейшие реакции с участием ранних продуктов гликирования или реакционноспособных карбонильных соединений приводят к образованию широкого спектра AGEs. AGEs, полученные из разных молекул, могут быть обозначены с помощью префикса, указывающего на их происхождение. Например, выделяют производные глиоксала (GO-AGEs), производные метилглиоксала (MGO-AGEs), производные глицеральдегида (Glycer-AGEs), производные 3-дезоксиглюкозона (3-DG-AGEs) и другие [41]. Образование AGEs *in vivo* усиливается при гипергликемии и повышенном уровне окислительного стресса.

1.2.3 Общая характеристика рецептора RAGE

Рецептор RAGE существует в двух основных формах — трансмембранной (mRAGE) и растворимой (sRAGE). Рецептор mRAGE — это трансмембранный белок, который состоит из внеклеточной области, содержащей 3 домена: один домен V-типа и два домена C-типа (C1 и C2), трансмембранной спирали и короткого цитоплазматического хвоста (рисунок 2). Внеклеточная часть отвечает за связывание с лигандами рецептора. Цитоплазматический хвост mRAGE лишен киназной активности, однако необходим для опосредованной лигандами mRAGE передачи сигналов в различных клетках, что реализуется через связывание этого домена с форминном — Diaphanous1 [42]. mRAGE экспрессируется в нескольких типах клеток, включая адипоциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, участвует во многих физиологических процессах, таких как воспаление, передача сигналов клетками, образование АФК через активацию НАДФН-оксидазы. Взаимодействие AGEs с mRAGE активирует множество сигнальных путей, таких как MAPK/ERK, TGF- β , JNK и NF- κ B, которые задействованы в патогенезе СД (рисунок 3). Степень экспрессии mRAGE зависит от концентрации AGEs и увеличивается при повышении уровня AGEs как у людей, так и в экспериментальных моделях [43, 44].

Растворимые формы рецептора RAGE (soluble RAGE – sRAGE) обнаруживаются внеклеточно — в плазме, синовиальной и спинномозговой жидкостях, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. sRAGE представлен двумя основными формами [45]. Большая часть циркулирующего sRAGE образуется в результате расщепления полноразмерного рецептора матриксными металлопротеиназами (MMPs) и белком ADAM10 и называется cRAGE (cleaved RAGE). Другая форма sRAGE, известная как esRAGE (endogenous secretory RAGE), представляет собой менее распространенную форму sRAGE и является продуктом сплайс-варианта *Ager* (*Ager*-ген, кодирующий mRAGE) [46]. Отличительная особенность sRAGE от mRAGE заключается в структуре — sRAGE также состоит из доменов V, C1 и C2, но при этом не содержит цитоплазматического и трансмембранного доменов, что обеспечивает способность sRAGE связываться со всеми лигандами mRAGE без последующей индукции сигнальных воспалительных путей (рисунок 2). Таким образом, sRAGE действует противоположно mRAGE, выполняя функцию рецептора-ловушки для AGEs и предотвращая развитие патологической воспалительной реакции (рисунок 3).

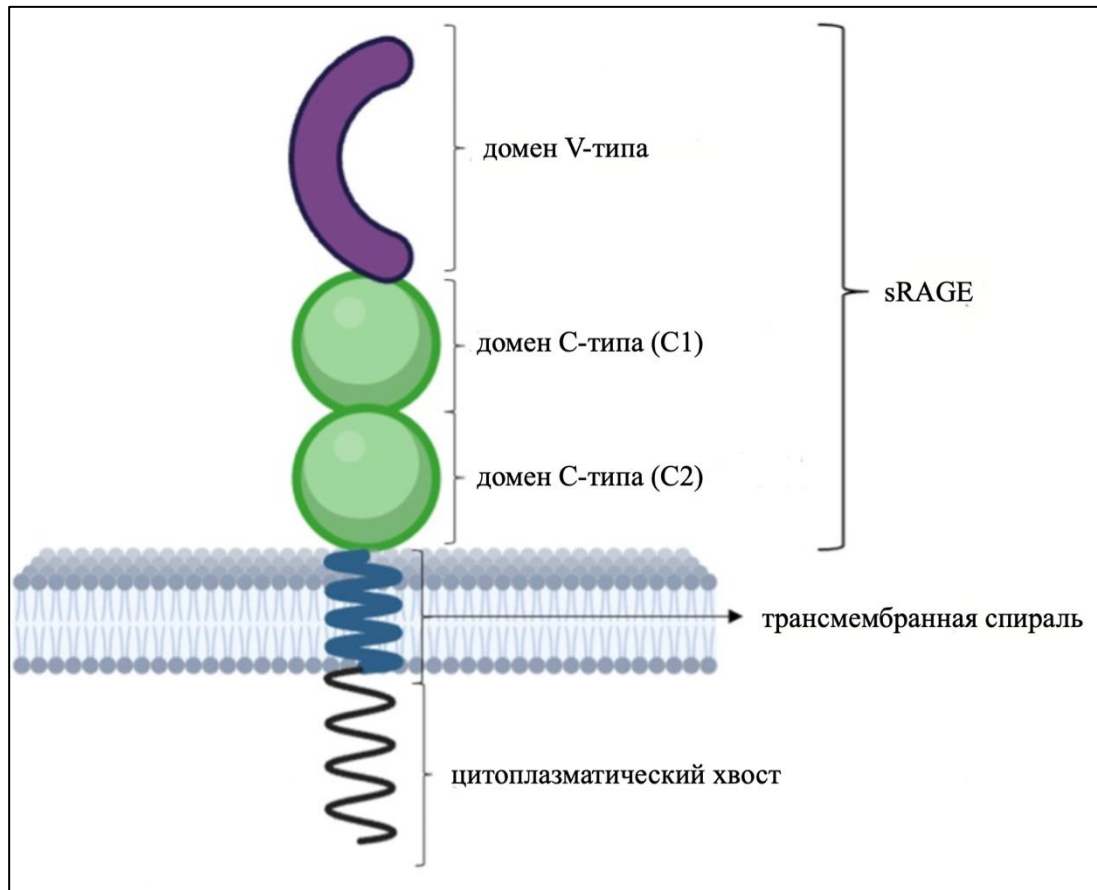


Рисунок 2 — Строение рецепторов mRAGE и sRAGE

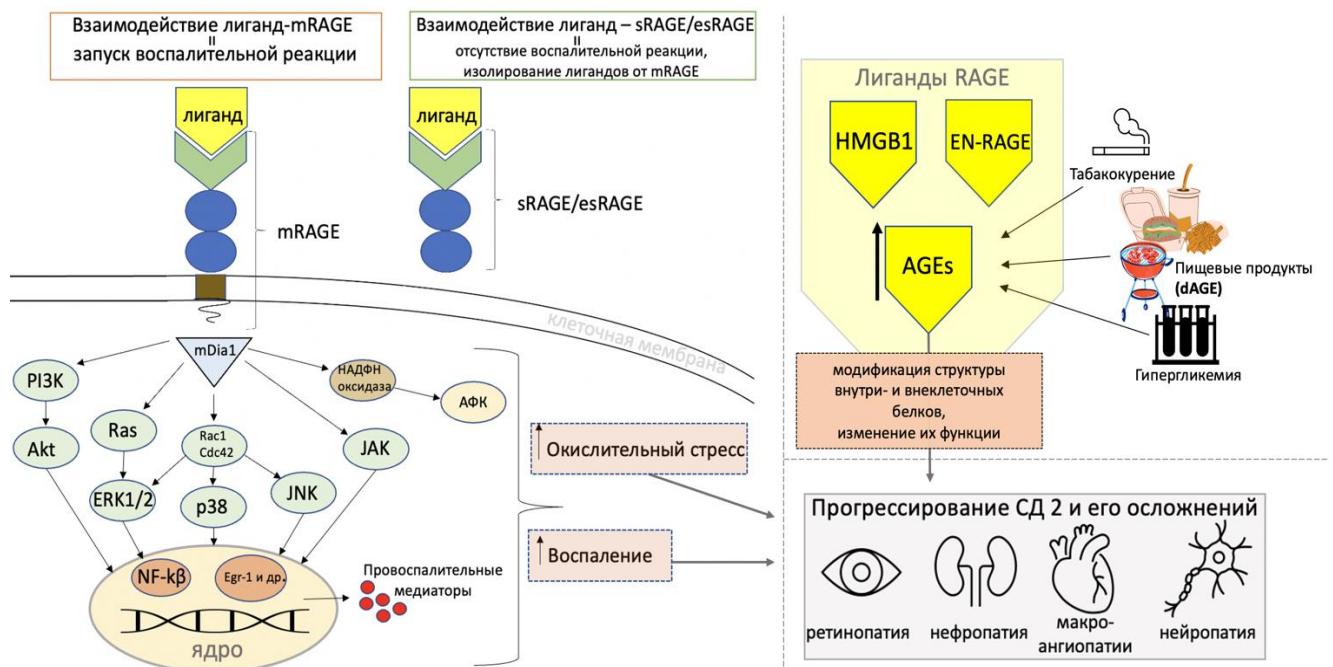


Рисунок 3 — Патофизиология оси AGEs-RAGE в условиях СД 2

1.2.4 Вклад оси AGEs-RAGE в патогенез сахарного диабета 2-го типа

Возникающее на фоне ожирения воспаление ЖТ, провоцирующее развитие ИР, — многофакторный и сложный процесс. Воспалительная реакция в ЖТ является аутокаталитической, то есть способна поддерживаться и усиливаться самостоятельно. В настоящее время до сих пор неизвестен главный причинный фактор воспаления, воздействие на который снизит общий воспалительный фон при ожирении, что могло бы сдерживать прогрессирование ИР и СД 2.

В последние годы внимание уделяется роли оси AGE-mRAGE в патогенезе ИР и СД 2 на фоне ожирения [47, 48].

Допускается, что существующая сильная связь между ожирением и медиаторами воспаления вызвана хроническим воздействием диеты с высоким содержанием пищевых AGEs (dAGEs – dietary AGEs). Кроме того, предполагается, что вещества, способствующие окислительному стрессу, также попадают в организм с обработанными пищевыми продуктами в форме встроенных dAGEs [31, 49, 50]

Эффективность ограничения употребления dAGEs на метаболический статус описана в ряде исследований. Подтверждено, что соблюдение диеты с ограничением продуктов высокого содержания dAGEs снижает выраженность ИР, гиперинсулинемию, уровень AGEs, маркеров окислительного стресса и воспаления на животных моделях и на людях с и без СД 2 [50, 51, 52].

Как было сказано выше, образование AGEs *in vivo* повышается в условиях гипергликемии и окислительного стресса ввиду повышенной доступности субстратов, необходимых для реакции гликирования, то есть у лиц с СД отмечается более высокий уровень AGEs по сравнению со здоровыми людьми и людьми с ожирением без СД 2. Также отмечено, что сывороточные AGEs выше у пациентов с ожирением и любым одним критерием метаболического синдрома, чем у пациентов без критериев метаболического синдрома. В связи с этим циркулирующие в сыворотке AGEs были предложены в качестве биомаркера для идентификации перехода от ожирения к метаболическому синдрому, для выявления случаев ожирения с риском метаболического синдрома и для мониторинга эффективности диетических вмешательств.

Рядом исследований оценивалось влияние AGEs на чувствительность к инсулину и на секрецию инсулина. Furukawa S. и др. изучали эффекты AGEs на чувствительность к инсулину в адипоцитах 3T3-L1. В этом исследовании было показано, что AGEs ингибируют дифференцировку адипоцитов, поглощение глюкозы клетками и увеличивают выработку внутриклеточных АФК [24]. Другое исследование на людях без ожирения и СД 2 показало,

что уровень циркулирующих в кровотоке AGEs связан с ИР, оцененной с помощью индекса HOMA-IR [53]. Однако связь между ИР и уровнем циркулирующих AGEs у пациентов с СД 2 не была выявлена в исследованиях, где степень ИР оценивалась как с помощью клэмп-теста, так и с помощью индекса HOMA-IR [54].

Исследования на клеточной культуре и на животных показало, что воздействие избыточного количества AGEs активирует пути повреждения β -клеток. β -клетки, подвергшиеся воздействию AGEs, показали острые глюкозо-стимулированные дефекты секреции инсулина, нарушение функции митохондрий, включая избыточное образование супероксида [55].

Другое исследование показало, что инъекции AGEs могут инициировать дисфункцию β -клеток *in vivo*, которая также проявляется в нарушении секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [56].

Кроме того, AGEs могут вызывать эндотелиально-мезенхимальный переход и фиброз в эндотелиальных клетках островков поджелудочной железы у мышей с СД, что позволяет предположить, что AGEs, может способствовать фиброзу островков поджелудочной железы при СД [57]. Стоит также отметить, что у лиц с СД 2 не было выявлено корреляции между AGEs и HbA1c [54]. Эти результаты в совокупности показывают, что AGEs могут влиять на секрецию инсулина и ИР.

Рядом исследований было показано, что экспрессия mRAGE повышена в ЖТ у людей с ожирением при сравнении с группой людей с нормальным ИМТ [47]. Кроме того, выявлено, что повышенная экспрессия mRAGE играет роль в гипертрофии адипоцитов, ИР и атеросклерозе у мышей. Мыши с нокаутом по гену mRAGE, получавшие диету с высоким содержанием жиров, защищены от гипертрофии ЖТ, воспаления и ИР [42, 58]. Уровни экспрессии маркеров макрофагов M2, таких как CD163, IL-10, CD209d, Arg1 и CD209e в ВЖТ мышей *Ager*^{-/-}, получавших диету с высоким содержанием жиров, были значительно выше, чем у мышей дикого типа. По данным иммуногистохимии в этом же исследовании на фоне высокожировой диеты выявлено меньше клеток M1 в ВЖТ у мышей с *Ager*^{-/-} по сравнению с ВЖТ мышей дикого типа. У мышей *Ager*^{-/-} и мышей дикого типа на фоне низкожировой диеты подобных наблюдений выявлено не было. Полученные в этом исследовании данные в совокупности свидетельствуют о том, что mRAGE может способствовать развитию ожирения на фоне высокожировой диеты [59].

Были выявлены различия между подкожным и висцеральным жиром: в подкожном жире, но не в висцеральном, экспрессия гена *Ager* достоверно коррелировала с экспрессией *DIAPH1* (гена белка Diaphanous-1, необходимого для трансдукции сигнала mRAGE). Кроме того, в подкожной ЖТ паттерн экспрессии генов оси AGEs-mRAGE-DIAPH1 сильно и

положительно связан с воспалительными и адипогенными маркерами. Особенно в подкожной ЖТ, экспрессия *Ager* положительно и значимо коррелировала с HOMA-IR [48].

Связывание AGEs с mRAGE может увеличивать количество АФК, активировать воспалительные сигнальные каскады [60]. Помимо AGEs, с рецептором mRAGE могут связываться другие лиганды, изучение которых также значимо ввиду возможного вклада в развитие различных патологических состояний, возникающих вследствие активации mRAGE. Так, последние исследования свидетельствуют, что еще один лиганд RAGE — белок HMGB1 вносит вклад в развитие ИР и метаболического синдрома [61]. Также было выявлено, что белок HMGB1 является адипокином и экспрессируется в 2 раза больше в белой ЖТ у людей с ожирением при сравнении с ЖТ людей с нормальным ИМТ [62]. Провоспалительный и хемоаттрактантный белок, лиганд рецептора RAGE – EN-RAGE (S100A12), высвобождается нейтрофилами. Предполагается, что он способствует развитию различных хронических воспалительных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [63]. Экспериментальные исследования, проведенные на мышах, свидетельствуют о том, что S100A12 способствует атеросклерозу и кальцификации сосудов [64]. Циркулирующие концентрации S100A12 выше у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению со здоровыми в группе контроля и связаны с прогрессированием кальцификации сосудов или атеросклероза у пациентов на гемодиализе [65, 66, 67]. Была обнаружена сильная связь между сывороточным S100A12 и атеросклеротическими заболеваниями, включая толщину интима-медиа сонной артерии [68], заболевание периферических артерий [69] и ИБС [70]. В совокупности имеются веские доказательства того, что высокий уровень S100A12 связан с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [71] независимо от наличия у пациентов СД 2.

Другой форме RAGE – sRAGE определяют антидиабетические и противовоспалительные свойства ввиду возможности изолирования лигандов mRAGE от sRAGE. У людей с ожирением как не сопровождающимся нарушением углеводного обмена, так и с нарушенной толерантностью к глюкозе и с СД 2 отмечается снижение уровня sRAGE по сравнению с людьми с нормальной массой тела [72, 73]. Кроме того, уровень sRAGE отрицательно связан с ИМТ и соотношением окружности талии и бедер у лиц без СД 2 [74]. Было предложено, что sRAGE может быть связан с риском развития СД 2 и смертности от сердечно-сосудистых катастроф у лиц без СД [75]. Примечательно, что на фоне кормления мышей дикого типа высокожировой диетой у мышей, которым внутрибрюшинно вводили sRAGE, отмечалась более низкая прибавка массы тела, менее выраженные уровни инсулина и глюкозы натощак по сравнению с контрольной группой [76].

Сведения об экспрессии mRAGE в ЖТ человека и динамике этого фактора после потери массы тела и достижении ремиссии СД 2, как и о других лигандах mRAGE и рецепторе sRAGE практически отсутствуют.

1.2.5 Ось AGEs-mRAGE и диабетические осложнения. «Метаболическая память»

Частота как микро-, так и макрососудистых осложнений СД растет с увеличением продолжительности периода гипергликемии. Предшествующий неудовлетворительный гликемический контроль оказывает влияние даже после достижения целевых цифр гликемии, что предполагает наличие механизма «метаболической памяти». Крупные исследования «Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)» и «United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)» продемонстрировали снижение диабетических микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа, коррелирующее с продолжительностью интенсивного гликемического контроля [77, 78, 79]. Напротив, у пациентов с СД 2, длительно не достигавших компенсации углеводного обмена в анамнезе, интенсивное лечение не снижало риска серьезных сердечно-сосудистых событий [80, 81]. В совокупности эти исследования предполагают долгосрочные эффекты гликемического контроля на развитие и прогрессирование ДО. Феномен «метаболической памяти» был подтвержден исследованиями на животных, демонстрирующими продолжающееся прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР), несмотря на коррекцию гипергликемии [82]. У крыс с СД и плохим гликемическим контролем через 6 месяцев показано устойчивое повышение маркеров окислительного стресса по сравнению с крысами с СД и исходно хорошим гликемическим контролем [83].

Механизмы, лежащие в основе метаболической памяти, остаются не до конца понятыми. Было предложено много медиаторов метаболической памяти, включая AGEs. В исследовании EDIC, являющимся продолжением исследования DCCT, проводили оценку возможности прогнозирования ДО с помощью уровня гликированного коллагена, оцененного в биопсиях подкожно-жировой клетчатки, и пришли к выводу, что более высокие уровни гликированного коллагена и AGEs могут предсказывать риск будущего прогрессирования ДР в течение 10 лет и диабетической нефропатии (ДН) в течение 9–10 лет у лиц с СД 1-го типа.

Предполагается, что гипергликемия в первое время после дебюта СД приводит к пропорциональному увеличению образования AGEs и окислительного стресса. Со временем белки дыхательной цепи митохондрий подвергаются гликированию, и

происходит повреждение митохондриальной ДНК, что приводит к самоподдерживающемуся циклу образования AGEs и окислительного стресса независимо от гипергликемии [84]. Однажды образовавшись, AGEs продолжают наносить вред тканям до тех пор, пока модифицированные белки не будут разрушены. С учетом разного периода полураспада различных макромолекул AGEs сохраняются в организме длительное время, даже при достижении нормогликемии, приводя к непрерывной активации рецептора mRAGE и воспалительных сигнальных каскадов [85]. Все перечисленные выше механизмы могут оказывать влияние на прогрессирование ДО независимо от уровня глюкозы и гликированного гемоглобина.

AGEs и диабетическая ретинопатия

Результаты нескольких исследований демонстрируют положительную корреляцию между уровнем AGEs и стадией ДР, наиболее высокий уровень AGEs наблюдался у лиц с пролиферативной стадией ДР [86, 87].

Длительное воздействие гипергликемии вызывает накопление AGEs в сетчатке. Накопление AGEs в эндотелии микроциркуляторного русла сетчатки способствует преждевременной окклюзии капилляров [88]. Кроме того, AGEs вызывают увеличение внутриклеточных молекул адгезии клеток (ICAM), что опосредует адгезию лейкоцитов капилляров сетчатки и разрушение внутреннего гематоретинального барьера, что приводит к повреждению сетчатки [89, 90].

Связывание AGEs с mRAGE запускает воспалительные сигнальные пути, в результате чего увеличивается экспрессия молекул адгезии и продукция цитокинов [91]. Цитокины, такие как IL- β и IL-6, являются медиаторами воспаления в сетчатке, тогда как VEGF участвует в ангиогенезе в эндотелии сетчатки, что способствует пролиферативной стадии ДР [92].

Кроме того, гликация белков хрусталика (кристаллинов) является одним из механизмов, вызывающих диабетическую катаракту [93].

AGEs и диабетическая нефропатия

Было обнаружено, что уровни AGEs в почечной ткани коррелируют с тяжестью ДН. Гликирование коллагена в базальной мембране клубочков способствует утолщению мембраны, нарушению фильтрации и в конечном итоге снижению клубочковой функции [94]. Активация mRAGE в подоцитах, канальцевых клетках и мезангиальных клетках стимулирует экспрессию TGF- β , который увеличивает выработку коллагена IV типа, ламинина и фибронектина, что также вызывает утолщение базальной мембраны [41, 95].

Помимо этого, активация mRAGE также вызывает экспрессию различных цитокинов в клетках почек, что связано с инфильтрацией моноцитов/макрофагов в клетку

[38]. Кроме того, AGEs также вызывают подоцитопатию. Активация mRAGE через сигнализацию NF-κB вызывает выработку белка цинкового пальца (ZEB2) [94]. ZEB2 — это фактор транскрипции, который регулирует эпителиально-мезенхимальный переход путем ингибирования E-кадгерина (эпителиального маркера) и активации N-кадгерина (мезенхимального маркера). Подоциты могут подвергаться эпителиально-мезенхимальному переходу и отсоединяться от базальной мембраны, что приводит к снижению количества подоцитов на клубочек и протеинурии [96]. Однако точные механизмы сигнализации NF-κB/ZEB2 в подоцитах все еще необходимо изучить.

AGEs и диабетическая нейропатия

Уровни AGEs положительно связаны с тяжестью диабетической нейропатии [97]. Гликированный миелин уязвим для фагоцитоза макрофагами и побуждает макрофаги высвобождать протеазы, которые могут способствовать демиелинизации нервов [98]. Также было отмечено, что модификация AGEs важных аксональных цитоскелетных белков, таких как тубулин, нейрофиламент и актин, приводит к аксональной атрофии/дегенерации и снижению аксонального транспорта [99]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что окислительный стресс увеличивает гликирование белка Na⁺/K⁺ АТФазы. Гликирование Na⁺/K⁺ АТФазы может привести к потере ее активности, что приводит к снижению скорости проведения по двигательному нерву [95].

AGEs и атеросклероз

Во многих исследованиях была продемонстрирована связь между повышенными уровнями AGEs и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с СД. Одно перспективное исследование более 1000 взрослых старше 65 лет, наблюдавшихся в течение медианного времени 6 лет, продемонстрировало связь между более высокими уровнями циркулирующего AGEs и сердечно-сосудистой смертностью, которая оставалась значимой после поправки на СД [100]. Накопление AGEs было связано со специфическими сердечными патологиями, включая застойную сердечную недостаточность [101], аритмии [102] и ИБС [103] у пациентов с СД. Повышенные уровни AGEs были связаны как с систолической, так и с диастолической дисфункцией у пациентов с СД [101]. Многие данные свидетельствуют о том, что уровни AGEs могут быть полезны в качестве биомаркера наличия и тяжести ИБС [104]. В исследовании, проведенном в Японии, уровни циркулирующего AGEs были выше у пациентов с СД 2-го типа и обструктивной ИБС, чем у пациентов с необструктивной ИБС [105]. Эта связь не зависела от других факторов риска ИБС.

Интересно, что уровни AGEs в коже, измеренные с помощью аутофлуоресценции, в исследовании с пациентами с СД 1-го типа, были связаны с повышенной жесткостью

артериальной стенки [106], а в исследовании с пациентами с СД 2 была связана с макрососудистыми осложнениями у пациентов с СД 2-го типа [107]. Участие системы AGEs-mRAGE в патогенезе атеросклероза описано в результатах многочисленных исследований и связано как с участием в модификации белков, так и с активацией mRAGE.

Учитывая длительный период полураспада и аминокислотный состав ключевых структурных белков базальной мембраны и соединительной ткани, эти белки высоко восприимчивы к модификации AGEs. Гликирование белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и эластин, связано с жесткостью сосудистой стенки [108]. Гликирование структурных внеклеточных белков в миокардиальном матриксе аналогичным образом увеличит жесткость миокарда, способствуя нарушению релаксации и диастолической дисфункции [109].

Гликирование молекул липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) изменяет их структуру, ингибируя их захват рецепторами ЛПНП и выведение из кровотока, что позволяет повысить захват моноцитами и макрофагами, способствуя образованию пенистых клеток [110]. Гликированные ЛПНП могут повышать чувствительность тромбоцитов к агрегирующим агентам, усиливая тромбогенез [111].

Связывание AGEs с mRAGE активирует множество сигнальных каскадов, что в конечном итоге приводит к образованию провоспалительных медиаторов и АФК, а также стимуляции пролиферативных, фиброзных и тромботических путей, приводящих к нарушению целостности сосудистой стенки [112].

Кроме того, AGEs могут напрямую инактивировать оксид азота [113], который при нормальных внутриклеточных концентрациях функционирует как антипролиферативный и антитромботический агент и является важным медиатором вазодилатации [114]. Сниженные концентрации оксида азота позволяют увеличить образование АФК, стимулируя реакцию клеточного окислительного стресса [115].

1.3 Бариатрическая хирургия и терапия агонистами рецепторов

глюкагоноподобного пептида-1 в лечении ожирения и сахарного диабета 2-го типа

Учитывая тесную связь между ожирением и патогенезом СД 2, одним из важных способов замедления прогрессирования СД 2 является снижение массы тела. Возможные вмешательства по контролю массы тела включают изменение образа жизни, консервативную терапию (в данном разделе обсуждается терапия арГПП-1), бариатрическую хирургию. Потеря массы тела связана с достижением ремиссии СД 2 и улучшением других метаболических параметров. Целевой пороговый процент снижения

массы тела для улучшения метаболического статуса пациента варьирует от 5 до 20%. Снижение массы тела на 5-10% от исходной является клинически значимым в связи со снижением кардиометаболических факторов риска и улучшением сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением [116]. Тем не менее более значительная потеря массы тела ($\geq 10\%$) может иметь дополнительные преимущества, особенно у пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 [117]. Значительная потеря массы тела может потребоваться для достижения улучшения некоторых заболеваний, связанных с ожирением, таких как синдром обструктивного апноэ сна, или для достижения ремиссии СД 2.

В исследовании DIRECT (DIabetes REmission Clinical Trial) у пациентов с СД 2 (на фоне коррекции образа жизни) развитие ремиссии СД 2 было тесно связано со степенью потери массы тела, сохранявшейся в течение 12 месяцев: ремиссия СД 2 была достигнута у 86% участников, потерявших массу тела более 15 кг, и у 73% участников, потерявших массу тела более 10 кг. Клинически важные критерии исключения в этом исследовании: отсутствие использования инсулинотерапии, стаж СД 2 менее 6 лет и уровень гликированного гемоглобина не более 12% [118].

Пороговое значение потери массы тела в 20% необходимо для наступления ремиссии СД 2 после БО, даже у пациентов, находящихся на инсулинотерапии (большая потеря массы тела не несла значимых преимуществ) [119]. Особенно исследователи подчеркивают важность снижения массы тела в течение первых двух лет после установления диагноза СД 2 [120].

Значимая потеря массы тела у пациентов с выраженным ожирением на фоне только коррекции образа жизни, как правило, достигается в редких случаях и зачастую носит временный характер с дальнейшим рецидивом набора массы тела. В крупном продольном исследовании, включавшем 5 145 пациентов с ожирением и СД 2, было показано, что только 50% пациентов сохраняют потерю массы тела на 5% через 1 год [121]. В связи с этим пациентам с СД 2 и ожирением в дополнение к изменению образа жизни может быть рекомендована терапия арГПП-1 и БО. Оба метода лечения, помимо снижения массы тела и контроля гликемии, оказывают дополнительные плеiotропные эффекты.

1.3.1 Бариатрическая хирургия

БО, помимо долгосрочного снижения массы тела, продемонстрировала значительный эффект в снижении заболеваемости СД 2, сердечно-сосудистых рисков и смертности [122]

В настоящее время БО преимущественно выполняется с использованием минимально инвазивных хирургических подходов (лапароскопических, в том числе роботизированных).

Наиболее часто выполняемыми операциями являются продольная резекция желудка, гастрощунтирование (ГШ) по Ру, бандажирование желудка, билиопанкреатическое шунтирование и ГШ с наложением одного анастомоза. Был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для сравнения эффективности разных БО с точки зрения ремиссии СД 2 и кардиометаболических исходов. В исследование было включено 17 РКИ, по результатам которых пришли к выводу, что ГШ с наложением одного анастомоза имеет наибольшую вероятность достижения ремиссии СД 2, однако билиопанкреатическое шунтирование было наиболее эффективным для долгосрочной ремиссии СД 2. ГШ по Ру, по-видимому, является наиболее благоприятным методом лечения для пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, поскольку показало себя наиболее эффективным видом операции в отношении снижения артериального давления, общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов [123].

Данные различия демонстрируют необходимость изучения маркеров эффективности и отдаленные результаты каждого типа операции в отдельности. В результате БО в 30-80% случаев удается достичь ремиссии СД 2 [119, 124, 125].

Для прогнозирования ремиссии СД 2 используются различные математические модели, включая ABCD, DiaRem, IMS, DiaBetter и Ad-DiaRem, при этом в большинство моделей включены такие факторы, как показатели функции бета-клеток, гликированный гемоглобин, возраст пациента, стаж СД 2. Однако, стоит отметить, что данные модели были построены на фоне либо одного вида операции (желудочного шунтирования по Ру), либо одновременно нескольких типов операции, что, на наш взгляд, снижает прогностическую ценность моделей для других отдельных видов операций [126].

Эффекты бариатрической хирургии, способствующие развитию ремиссии СД 2, связаны не только со снижением массы тела, но и со снижением ИР, увеличением циркулирующих желчных кислот, активацией инкретиновой системы [127]. Кроме того, предполагается, что потеря массы тела, вызванная БО, связана и с уменьшением системного воспаления. Однако результаты, отражающие уровень воспаления после БО, неоднозначны. В исследовании Villarreal-Calderon J.R. и соавт. у пациентов без СД на фоне ГШ по Ру и продольной резекции желудка через 6 месяцев наблюдалось снижение классических провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-8, однако уровень хемотаксического фактора моноцитов (MCP-1) показал тенденцию к снижению через 6 месяцев, которая не достигла статистической значимости [128].

В другом исследовании показано, что у пациентов с СД 2 низкокалорийная диета оказывает более благоприятное воздействие на воспалительный профиль по сравнению с ГШ по Ру. Через 3 месяца на фоне диеты наблюдались снижение IL-2, IL-6 и увеличение IL-4, чего не наблюдалось после БО, кроме того, количество активированных периферических цитотоксических Т- (CD8+ CD25+) и В- (CD19+ CD38+) клеток было значительно выше после БО, чем после диеты [129].

В исследовании с включением пациентов с СД 2 и без СД 2 на фоне бандажирования желудка и ГШ по Ру отмечено значительное увеличение уровня адипонектина через 2 недели в подкожной ЖТ. Уровень адипонектина в сыворотке у пациентов после ГШ по Ру показал тенденцию к повышению, в то время как MCP-1 показал тенденцию к снижению после операции. Различий в уровне TNF- α не было [130].

Подводя итог, вероятно, и в случае снижения уровня воспаления механизмы «метаболической памяти» вызывают меньший эффект после БО у пациентов с СД 2, нежели у пациентов без СД 2.

БО, как и любой другой метод лечения заболевания, имеет ряд показаний. В 1991 г. Национальным институтом здравоохранения (NIH) было определено, что БО показана пациентам с индексом массы тела (ИМТ) выше 40 кг/м² или ИМТ выше 35 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний и неудачных предыдущих консервативных попыток снижения массы тела.

Спустя десятилетия оценки результатов БО пришли к выводу, что БО по сравнению с консервативным лечением имеет более значимые эффекты [131]. Одновременно широко сообщалось о безопасности бариатрической хирургии [132, 133]. Более того, рандомизированные исследования с включением пациентов с ИМТ < 35 кг/м² также демонстрируют значительные преимущества БО как в отношении достижения ремиссии СД 2, так и снижения массы тела у лиц с ожирением 1-й степени по сравнению с другими методами лечения. В связи с чем в 2022 г. Американское общество по метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS) и Международная федерация по хирургии ожирения и метаболическим нарушениям (IFSO) обновили показания для БО, чтобы включить пациентов с ИМТ > 35 кг/м², независимо от сопутствующих заболеваний, и с ИМТ от 30 до 34,5 кг/м² с метаболическими нарушениями [134].

1.3.2 Терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Несмотря на то, что по результатам многочисленных исследований, консервативная терапия уступает БО в проценте снижения массы тела, терапия арГПП-1 обладает рядом других положительных эффектов.

Препараты из группы арГПП-1 обладают инкретиновым эффектом: увеличивают секрецию инсулина поджелудочной железой, снижают выработку глюкозы печенью, замедляют опорожнение желудка и подавляют аппетит.

Было показано, что арГПП-1 оказывают улучшение гликемии и липидного профиля, снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе снижают количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, арГПП-1 оказывают нефропротективный эффект [135, 136, 137].

В настоящее время также появляются данные о возможном противовоспалительном эффекте арГПП-1.

Вышеперечисленные эффекты сопровождаются благоприятным профилем безопасности, что делает арГПП-1 ценными препаратами в лечении СД 2-го типа. Назначение арГПП-1 рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии СД 2 или других ассоциированных с ожирением заболеваний [138]. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3-6 месяцев на фоне терапии.

В нашем исследовании пациентам был назначен представитель этой группы препаратов — семаглутид 1 мг/нед. Семаглутид часто назначается в виде инъекционного препарата, но он также доступен в пероральной форме. Три формы семаглутида, а именно Ozempic, Rybelsus и Wegovy (не зарегистрирован в РФ), были одобрены FDA [139]. Хотя семаглутид в первую очередь известен своими метаболическими преимуществами, такими как снижение гликемии, содействие снижению массы тела и улучшение липидного профиля, появляются новые данные, свидетельствующие о том, что он также может оказывать дополнительные противовоспалительные эффекты [140, 141]. Хотя все еще предстоит узнать, за счет каких механизмов семаглутид снижает воспаление, результаты исследовательских работ предполагают два основных пути, посредством которых семаглутид оказывает свое противовоспалительное действие: снижение уровня воспалительных цитокинов и изменение активности иммунной системы. McLean С. К. и соавт. продемонстрировали, что семаглутид активирует рецепторы ГПП-1 на эндотелиальных и кроветворных клетках у мышей. Они наблюдали последующее снижение воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , Abcg1, TGF- β 1, Cd3g и CCL-2 в гепатоцитах

[142], предполагают аналогичные эффекты и в эпикардальном жире. Исследование Sanchez-Lopez D. и соавт. показало, что семаглутид снижает активность нейтрофилов и их адгезию к эндотелиальным клеткам в эпикардальном жире человека [143]. Другое недавнее исследование предоставило дополнительные доказательства того, что семаглутид подавляет активацию нейтрофилов в эпикардальном жире [144]. Кроме того, было обнаружено, что семаглутид уменьшает воспаление у мышей с ожирением путем снижения уровня S100a8, S100a9 и Cxcl2 в нейтрофилах [145, 146, 147]. Эти эффекты могут представлять собой дополнительные молекулярные связи между семаглутидом и уменьшением воспаления.

1.4 Резюме

Фактически из-за распространенности малоподвижного образа жизни, прогрессивного увеличения заболеваемости ожирением и, как следствие, СД 2, важность исследований в области этих заболеваний остается высокой. Борьба с ожирением предоставляет возможности профилактики СД 2, снижения риска прогрессирования СД 2 и достижения ремиссии СД 2.

Изменения, вызванные чрезмерным накоплением ЖТ в условиях ожирения, способствуют перепрограммированию иммунометаболизма. Избыток белой ЖТ связан с ремоделированием ЖТ и ее микросреды, для которого характерны воспаление, гипертрофия адипоцитов, гипоксия ЖТ, дисрегуляция секреции адипокинов и цитокинов адипоцитами и местными иммунными клетками, дисфункцией митохондрий, что нарушает инсулиновую сигнализацию, вызывает ИР и ускоряет дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, играя ключевую роль в патогенезе СД 2. Немаловажную роль в этом процессе играет и потребление AGEs с продуктами питания. При повышении уровня AGEs в организме запускается непрерывный, поддерживающий системное воспаление и окислительный стресс.

Понимание механизмов, задействованных на каждом этапе развития СД 2, имеет ключевое значение для лечения СД 2 и его осложнений. Помимо этого, важно также изучение последствий гипергликемии (феномена «метаболической памяти») на органы-мишени, даже при достижении ремиссии СД 2, поскольку именно поздние ДО выступают основной причиной смертности пациентов с СД 2.

В настоящее время одним из главных компонентов в лечении СД 2 является коррекция образа жизни, включающая изменение привычного плана питания и увеличение физической активности. Однако ввиду низкой эффективности этого метода в долгосрочной

перспективе пациентам с ожирением и СД 2 может быть предложена дополнительная опция: БО или терапия арГПП-1. На фоне обоих методов лечения возможно достижение ремиссии СД 2, целевого снижения массы тела для уменьшения кардиоваскулярных рисков и коррекции уровня воспаления.

С учетом важности как можно раннего снижения массы тела необходим поиск дополнительных предикторов, которые позволят прогнозировать снижение массы тела на фоне доступных вмешательств. Необходимо определить, какие пациенты получат наибольшую пользу от БО или терапии арГПП-1 и для каких пациентов потребуются более тщательный контроль на фоне данных видов лечения, что необходимо для более индивидуализированного подхода к лечению СД 2 и ожирения, а также для более эффективной маршрутизации пациентов. Изучение изменений в оси AGEs-RAGE на фоне лечения ожирения и СД 2, учитывая ее вклад в патогенез СД 2 и ДО, может помочь в решении вышеперечисленных задач.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Критерии соответствия

Критерии включения для первой группы пациентов, которым запланировано проведение БО (группа БО):

1. Лица обоих полов в возрасте 18 лет и старше.
2. ИМТ ≥ 35 кг/м².
3. Установленный диагноз СД 2.
4. Наличие рекомендаций от лечащего врача и бариатрического хирурга к проведению БО.
5. Тип планируемой БО — лапароскопическое ГШ с одним анастомозом.

Критерии исключения для первой группы пациентов:

1. Беременность или период лактации.
2. Наличие вторичного ожирения.
3. Резекция тонкой кишки в анамнезе.
4. Проведение БО в анамнезе.
5. Наличие любого острого заболевания в течение последнего месяца.
6. Онкологическое заболевание.
7. Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) (EPI) < 60 мл/мин/1,73 м².

Критерии включения для второй группы пациентов, которым назначено проведение терапии семаглутидом (группа медикаментозной терапии (МТ)):

1. Лица обоих полов в возрасте 18 лет и старше.
2. ИМТ ≥ 35 кг/м².
3. Установленный диагноз СД 2.
4. Наличие рекомендаций от лечащего врача к назначению терапии препаратами группы арГПП-1.

Критерии исключения для второй группы пациентов:

1. Беременность или период лактации.
2. Наличие вторичного ожирения.
3. Медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в т.ч. в семейном.
4. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа.
5. Наличие любого острого заболевания в течение последнего месяца.
6. Онкологическое заболевание.
7. Печеночная недостаточность тяжелой степени.

8. Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) (ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м².
9. Хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA).

2.2 Условия проведения

Набор пациентов проводился на базе ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), директор — чл.-корр. РАН Мокрышева Н. Г.) в период с декабря 2021 г. по август 2023 г., с включением пациентов отделения «Терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников, ожирения» (зав. отделением — к.м.н. Юкина М. Ю., зав. отделом — д.м.н. Платонова Н. М.) и отдела «Прогнозирования и инноваций диабета» (2017-2023 гг. зав. отделом — д.м.н. Майоров А. Ю., 2023 — настоящее время — к.м.н. Ибрагимова Л. И.). Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения. Способ формирования всех выборок — сплошной.

Сбор анамнеза, антропометрическое обследование, забор крови и проведение эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста проводились в лаборатории клэмп-технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (2017-2023 гг. зав. отделом — д.м.н. Майоров А. Ю., 2023 — настоящее время — к.м.н. Ибрагимова Л. И.). Бариатрическое лечение и забор биоптатов ЖТ проводились в хирургическом отделении ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России бариатрическим хирургом к.м.н. Синеокой М. С. совместно с зав. операционным блоком, хирургом Деркач Д. А. (зав. отделением — к.м.н. Ким И. В., советник директора по хирургии, руководитель группы эндокринной хирургии — проф., д.м.н. Кузнецов Н. С.). Лабораторные исследования крови проводились в клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. клинко-диагностической лабораторией — к.м.н. Никанкина Л. В.).

Молекулярно-клеточные исследования МСК ЖТ, полученных из биоптатов пациентов, проводили Агарева М. Ю., Мичурина С. С., к.б.н. Стафеев Ю. С. в лаборатории ангиогенеза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (зав. лабораторией — чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. Парфенова Е. В.).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в данной исследовательской работе.

2.3 Дизайн исследования

Источником случаев являлась рутинная клиническая практика врачей эндокринологов и бариатрических хирургов ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Выборка формировалась из пациентов, которые обратились в федеральное медицинское учреждение третьего уровня, поэтому характеристики изучаемых параметров в общей популяции могут отличаться. Средний уровень HbA1c у пациентов с СД 2 в РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), составил 7,3% [148]. По данным мировых исследований, средний уровень HbA1c% у пациентов с СД 2 и ожирением составляет от 7,66% до 8,6% [149].

В нашей выборке уровень HbA1c составил 7,4% (95% ДИ: 6,98 – 7,88). По данным ФРСД, доля монотерапии у пациентов с СД 2 в РФ составляет 41,6%, комбинация двух сахароснижающих препаратов, не включая инсулины — 30%, комбинация трех и более сахароснижающих препаратов, не включая инсулины — 5,8% [148]. В нашем исследовании структура терапии составила: монотерапия — 20% (95% ДИ: 11%-34%), комбинация двух сахароснижающих препаратов, не включая инсулины — 39% (95% ДИ: 26%-53%), комбинация трех и более сахароснижающих препаратов, не включая инсулины — 41% (95% ДИ: 28%-55%). Таким образом, выборку нельзя считать репрезентативной для общей популяции пациентов с СД 2. При этом оценка репрезентативности выборки затруднена для популяции пациентов с СД 2 и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) в связи с отсутствием соответствующих данных в мировой литературе.

Для реализации поставленных цели и задач нами проведено исследование, которое состоит из 6 частей, из которых три части клинические, три части молекулярно-клеточные. Схема исследования и количество обследованных пациентов представлены на рисунке 4. 2 пациента из группы БО и 1 пациент из группы МТ не смогли явиться на визит № 1 по причине их отсутствия в городской зоне в течение всего периода времени, установленного рамками исследования для проведения визита № 1. Клинические части исследования включали в себя проведение сбора анамнеза, антропометрических и лабораторно-инструментальных обследований включенным в исследование пациентам. Молекулярно-клеточные — работу с биоптатами подкожной ЖТ включенных в исследование пациентов, которые согласились на проведение биопсии ЖТ с дальнейшим применением биохимических и цитологических методов.

Первая часть: включала в себя анализ динамики клинико-лабораторных показателей пациентов в двух группах пациентов с СД 2 и ожирением. Пациентам первой группы была проведена БО в объеме ГШ с одним анастомозом, в то время как пациенты

второй группы находились на медикаментозной терапии (МТ) препаратом группы арГПП-1 — семаглутидом (Оземпик®, NOVO NORDISK A/S, Дания). Закупка семаглутида осуществлена за счет средств гранта РНФ № 22-15-00365. Проведение операций выполнено по ВМП, профиль ВМП: гастроинтестинальные комбинированные рестриктивно-шунтирующие операции при сахарном диабете 2-го типа. Все пациенты имели показания к двум видам вмешательств [138]. Метод лечения определялся лечащим врачом совместно с пациентом и бариатрическим хирургом, исследователь в этом процессе не участвовал. Наблюдение пациентов включало в себя 3 визита. Дизайн первой части работы: наблюдательное проспективное исследование.

Вторая часть: сравнительное одномоментное исследование. Во второй части работы проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, полученных на каждом визите исследования у двух групп пациентов. Сравнение данных групп пациентов выбрано по причине одинакового основного механизма воздействия препаратов арГПП-1 и ГШ на организм человека, а именно усиления инкретинового эффекта, оказывающего сахароснижающее и анорексигенное действия.

Третья часть: динамическое ретроспективное сравнительное исследование. В третьей части работы проведен сравнительный анализ показателей в следующих группах пациентов: достигших / не достигших ремиссии СД 2 и достигших / не достигших целевого снижения массы тела. Данная часть работы была проведена с целью поиска предикторов наиболее благоприятных исходов (ремиссия СД 2, целевое снижение массы тела) вмешательств.

В четвертой части мы оценивали динамику уровня экспрессии рецептора mRAGE, провоспалительных киназ JNK1/2 и уровень их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 в бежевых и белых адипоцитах, полученных из МСК биоптатов подкожной ЖТ пациентов двух групп. Дизайн этой части работы: наблюдательное проспективное исследование.

Пятая часть: проспективное наблюдательное исследование. В данной части работы мы оценивали профиль секреции цитокинов в секретах белых и бежевых адипоцитов, полученных из МКС подкожной ЖТ пациентов до и через 6 месяцев после вмешательств.

В шестой части проведен межгрупповой сравнительный анализ профиля цитокинов секретомов белых и бежевых адипоцитов, полученных из МСК подкожной ЖТ через 6 месяцев после вмешательств в двух группах. Дизайн исследования: сравнительное одномоментное.

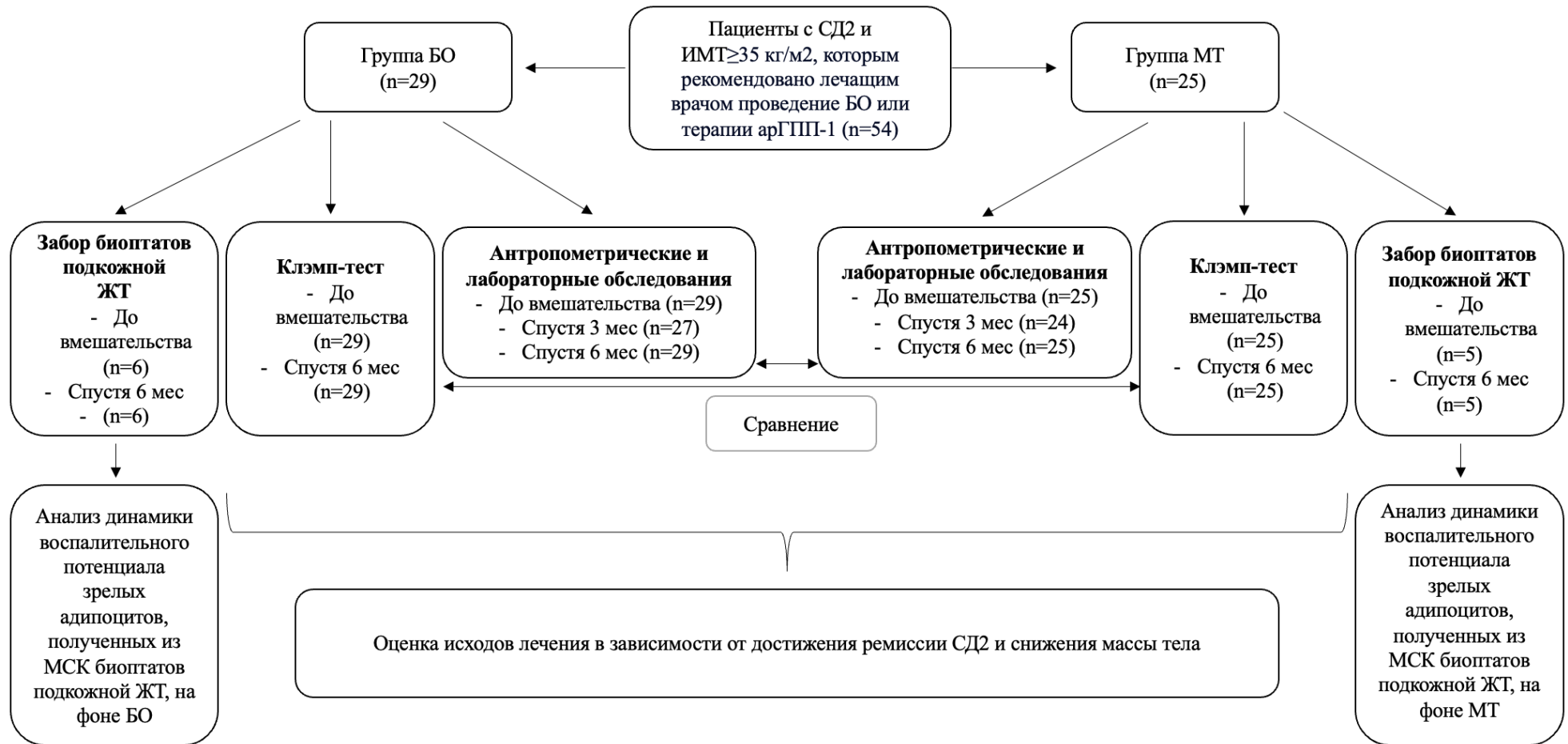


Рисунок 4 — Схема исследования. БО — бариатрическая операция. МТ — медикаментозная терапия. МСК — мезенхимные стромальные клетки. ИМТ — индекс массы тела, арГПП-1 — агонисты рецепторов ГПП-1, ЖТ — жировая ткань

2.4 Описание вмешательства

Всем пациентам, включенным в группу БО, был проведен один и тот же вид БО — лапароскопическое ГШ с наложением одного анастомоза. Вид операции был согласован между пациентом и бариатрическим хирургом, исследователь в данном процессе не участвовал.

Всем пациентам, включенным в группу МТ, в дополнение к текущей сахароснижающей терапии был назначен семаглутид (Оземпик®, NOVO NORDISK A/S, Дания) по стандартной схеме, описанной в инструкции к препарату. Начальной дозой препарата составляла 0,25 мг/нед., далее в течение двух месяцев доза была увеличена до 1 мг/нед. (титрация дозы происходила с шагом увеличения на 0,25 мг через первый месяц введения препарата и на 0,5 мг через второй месяц введения препарата). Пациентам до начала терапии были объяснены техника введения препарата и условия его хранения. Продолжительность терапии семаглутидом составила 6 месяцев.

Все пациенты обеих групп были обследованы согласно дизайну исследования до и через 3, 6 месяцев после вмешательства. На контрольных визитах, помимо обследования пациентов и сбора анамнеза, при необходимости проводилась коррекция сахароснижающей терапии на основании данных дневника самоконтроля гликемии и гликированного гемоглобина.

Сбор анамнеза включал в себя определение длительности ожирения и СД 2, наследственной отягощенности по СД 2, предшествующих попыток снижения массы тела и их эффективность, прием медикаментозных препаратов, табакокурение.

Забор подкожной ЖТ у части пациентов осуществлялся дважды (протокол манипуляции описан в подразделе 2.7.). У пациентов в группе БО во время проведения БО и через 6 месяцев после вмешательства методом ножевой биопсии. У пациентов в группе МТ — до и через 6 месяцев терапии семаглутидом методом ножевой биопсии.

2.5 Оценка антропометрических показателей

Оценка антропометрических показателей проводилась утром натощак в легкой одежде до проведения клэмп-теста.

Рост измеряли с помощью ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Цена деления ростомера — 1 мм. Перед измерением пациент без головного убора вставал на платформу в область для расположения стоп и выпрямлял осанку. Ростомер с помощью автоматического бегунка измерял рост пациент

Композиционный состав тела пациентов определялся методом биоимпедансометрии (биоимпеданс InBody-770 (Inbody Co.,LTD, Корея). Пациент вставал босиком на блок анализатора, исследователь вводил информацию о пациенте (возраст, пол, рост); после того как

оценивалась масса тела, пациент брал ручки анализатора в обе руки. Полный анализ проводился менее чем за 1 минуту. Область жира внутренних органов — оценочный показатель жира, окружающего внутренние органы в брюшной полости, измеренного в см², границей нормальных значений определены значения менее 100 см². Общее количество жира в организме отражено в процентном соотношении к общей массе тела. Оценена масса скелетной мускулатуры (кг), содержание жира в теле (кг).

Окружность талии (ОТ) измеряли с помощью сантиметровой ленты у пациентов в положении стоя при спокойном дыхании. Измерение проводили на середине расстояния между нижним краем последнего ребра и верхней частью гребня подвздошной кости.

Показатель индекса массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{рост (м}^2\text{)}. \quad (1)$$

2.6 Методика забора биологического материала

Забор крови из кубитальной вены проводился в утренние часы (8:00–10:00) в пробирки с разделительным гелем и в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Забору крови предшествовало голодание в течение 8 часов. Две пробирки с ЭДТА (для проведения общеклинического анализа крови и определения гликированного гемоглобина) и одна пробирка с разделительным гелем (для биохимического анализа крови) отправлялись в лабораторию. Остальные образцы крови центрифугировались (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов А-4-81, Ф-4-81-MTP/Flex, FA45-30-11 и F-45-48-PCR) однократно при температуре 4 °С в течение 15 минут с частотой 3 000 оборотов в минуту, после чего пипетатором отделялись сыворотка (из пробирок с разделительным гелем), плазма (из пробирок с ЭДТА), которые далее распределялись в эппендорфы объемом по 0,5 мл с дальнейшим замораживанием при температуре минус 80 °С. Каждый эппендорф подписывался с указанием даты забора крови и индивидуального кода пациента. Хранение материала осуществлялось в холодильнике (морозильник Arctiko) с поддержанием постоянной температуры 80 °С до постановки на анализаторы. Не допускалось размораживание материала с последующей заморозкой во время его хранения.

Забор подкожной ЖТ у пациентов из группы БО выполнялся во время операции из хирургической раны. Забор подкожной ЖТ у пациентов из группы МТ и пациентов через 6 месяцев после БО проводился натошак в утренние часы (8:00–11:00) в асептических условиях после двукратной обработки операционного поля раствором хлоргексидина биглюконата 0,5%. В зоне биопсии выполнялась инфильтрационная анестезия кожи и подкожной клетчатки раствором Лидокаина 2% — 2,0 мл. Далее выполнялся разрез кожи до 2 см, выделение и забор

подкожной клетчатки объемом до 2-3 мл в пробирки с раствором Хенкса без фенолового красного (ПанЭко, Россия). После забора подкожной ЖТ проводился контроль гемостаза, наложение на кожу швов и асептической повязки. Полученный материал хранился в течение не более 1 часа в холодильнике при температуре 2-4 °С и отправлялся в лабораторию. Пациентам были разъяснены правила по уходу за швами: необходимость снятия швов через 7-10 дней, ежедневная обработка растворами антисептиков области проведения биопсии, ежедневная смена асептической повязки.

2.7 Лабораторные методы обследования

Определение показателей углеводного обмена

Гликированный гемоглобин (референсные значения 4-6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Анализ глюкозы сыворотки (референсные значения натощак 3,1-6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) с использованием стандартных наборов фирмы.

Метаболические биохимические показатели

Общеклинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония) с использованием стандартных наборов фирмы:

- гемоглобин (референсные значения натощак 120-140 г/л)

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) с использованием стандартных наборов фирмы (таблица 1).

Таблица 1 — Метаболические биохимические показатели

| Показатель | Референсные значения |
|---------------------------|----------------------|
| Общий белок, г/л | 64,00-83,00 |
| АЛТ, Ед/л | 0,0-55,0 |
| АСТ, Ед/л | 5,0-34,0 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 3,4-20,5 |
| Креатинин, мкмоль/л | 50,0-98,0 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 142,0-339,0 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 3,3-5,2 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 1,10-3,00 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,15-2,60 |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,1-1,7 |

Определение показателей эндокринной функции поджелудочной железы

ИРИ (референсные значения натощак 2,3-26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) с использованием стандартных наборов фирмы.

С-пептид (референсные значения натощак 1,10-4,40 нг/мл) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) с использованием стандартных наборов фирмы.

Базальная секреция инсулина была оценена с помощью гомеостатической модели определения функции β клеток (НОМА-% β) [67]. Индекс НОМА-% β рассчитывался в процентном соотношении по формуле: $20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} : \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} = 3,5$.

Определение показателей лигандов рецептора RAGE и его растворимых изоформ (sRAGE и esRAGE) проводили иммуноферментным (ИФА) методом.

AGEs определяли с помощью набора Abbexa, чувствительность < 38,2 нг/мл, каталожный номер: abx054078 (Великобритания);

HMGB1 — с помощью набора Abbexa, чувствительность < 28,3 пг/мл, каталожный номер: abx151824 (Великобритания);

EN-RAGE/S100A12 — с помощью набора RayBiotech, чувствительность 0,82 нг/мл, каталожный номер: ELH-ENRGE-1 (США);

sRAGE — с помощью набора BioVendor, чувствительность 19,2 пг/мл, каталожный номер: RD191116200R (Чехия);

esRAGE — с помощью набора Abbexa, чувствительность 0,1 нг/мл каталожный номер: abx257738 (Великобритания).

2.8 Определение инсулинорезистентности

Наличие и степень ИР определялись двумя способами:

1. Расчетным способом на основании математической модели гомеостаза глюкозы НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{иммунореактивный инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза венозной крови натощак (ммоль/л)}}{22,5} \quad (2)$$

Уровень показателя HOMA-IR более 2,77 являлся диагностическим критерием наличия ИР.

2. Методом эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, проведенного по методике R. DeFronzo с расчетом коэффициента утилизации (М-индекса).

До проведения клэмп-теста проводилась отмена текущей сахароснижающей терапии в виду ее влияния на ИР и углеводный обмен: за 48 ч до исследования пациентам отменялся прием метформина, за 12-24 ч — остальных сахароснижающих препаратов. Техника включала в себя внутривенное введение инсулина [Актрапид НМ, Novo Nordisk, Дания] и 20%-ный раствор глюкозы. Скорость инфузии инсулина (точность введения инсулина обеспечивалась инфузионной системой Perfusor compact; B. Braun, Германия) составляла 1 мЕд/кг в минуту и была постоянной для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (100 мкЕд/мл) и подавления собственной секреции инсулина поджелудочной железой и глюкозы печенью. Измерение гликемии проводилось каждые 5-10 мин с помощью госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Скорость введения глюкозы изменялась в зависимости от уровня гликемии и была направлена на поддержание уровня гликемии в пределах от 5,1 до 5,6 ммоль/л (точность введения глюкозы обеспечивалась волнометрическим инфузионным насосом Infusomat fmS; B. Braun, Германия). При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась, при повышении — снижалась. Примерно через 120-180 мин. проведения исследования достигалось динамическое равновесие, т.е. скорость введения глюкозы была равна скорости ее поглощения тканями. После удержания динамического равновесия в течение 30-40 мин. инфузию инсулина останавливали, затем скорость инфузии раствора глюкозы увеличивали до достижения глюкозы крови 9-10 ммоль/л с целью предотвращения гипогликемии после завершения клэмп-теста.

Показатель М-индекса рассчитывался из 5 значений скорости инфузии глюкозы в течение 30-40 мин равновесного состояния, деленных на массу тела за 1 мин. Таким образом, М-индекс отражает количество поглощаемой глюкозы одним килограммом тела пациента в минуту (мг/кг/мин.). Градациями степени тяжести ИР по данным М-индекса были приняты следующие значения: ≤ 2 — тяжелая, $>2-4$ — средняя; $>4-6$ — легкая степень, >6 — нет ИР.

2.9 Выделение и культивирование МСК из биоптатов подкожной жировой ткани пациентов

Выделение МСК ЖТ проводили энзиматическим методом по стандартному протоколу [150]. Для выделения МСК биоптат ЖТ в асептических условиях измельчали хирургическими ножницами на небольшие кусочки (0,1-0,3 см³) и инкубировали в растворе коллагеназы I (200 ед/мл, Worthington, Великобритания) и диспазы (30 ед/мл, Gibco, США) с постоянным

перемешиванием при 37 °С в течение 1 ч. Затем активность протеолитических ферментов ингибировали добавлением фетальной бычьей сыворотки до концентрации 10%, и суспензию подвергали центрифугированию, после чего отбирали супернатант. Осадок ресуспендировали в среде DMEM и полученную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр (диаметр пор 100 мкм). Клетки высевали на культуральные планшеты в среде DMEM/F12 с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамина и смеси антибиотиков PenStrep (Gibco, США). Замену среды выполняли каждые два дня. Пересев клеток выполняли при достижении конфлюэнта 70-80% с использованием раствора Версена и откреплением с помощью 0,25%-го раствора трипсина. Все эксперименты проводили на 3-6-м пассаже.

2.10 Адипогенная дифференцировка МСК жировой ткани

Белую адипогенную дифференцировку МСК ЖТ проводили по протоколу Griffin M. и соавт. [151]. Для дифференцировки клетки культивировали до 100%-й конфлюентности в среде DMEM/F12 с добавлением 10% FBS, с последующей заменой среды на DMEM/F12 с 10% FBS с добавлением смеси адипогенных индукторов (0,5 mM дексаметазон, 0,25 мкМ изобутилметилксантин, 2 мкМ росиглитазон и 100 нМ инсулин). В ходе дифференцировки адипогенную среду меняли каждые 2 дня. Через 21 день клетки были готовы к дальнейшему анализу.

Бежевую адипогенную дифференцировку МСК ЖТ проводили согласно объединенному протоколу [152, 153].

Для дифференцировки клетки культивировали до 100% конфлюентности в среде DMEM/F12 с добавлением 10% FBS, с последующей заменой среды на DMEM/F12 с 10% FBS с добавлением смеси адипогенных индукторов (0,5 mM дексаметазон, 0,25 мкМ изобутилметилксантин, 2 мкМ росиглитазон и 100 нМ инсулин) и дополнительным добавлением 1 нМ трийодтиронина (Т3) и 100 мкМ изопротеренола. В ходе дифференцировки адипогенную среду заменяли каждые 2 дня. Через 21 день клетки были готовы к дальнейшему анализу.

Все индукторы были приобретены в компании Sigma-Aldrich (США).

2.11 Иммуноблоттинг

Для анализа экспрессии белков адипоциты, дифференцированные из МСК ЖТ, лизировали в буфере RIPA (150 mM NaCl, 1% Тритон X-100, 0,5% дезоксихолат натрия, 0,1% додецилсульфат натрия, 50 mM Трис-HCl, pH 8,0) с добавлением коктейля ингибиторов протеаз (cOmplete Tablets, Roche, Германия) и коктейля ингибиторов фосфатаз (10 mM глицерофосфат натрия, 20 mM пироглутат натрия, 10 mM фторид натрия, 1 mM ортованадат натрия). Разделение

белков проводили с помощью электрофореза в денатурирующих условиях по Laemmli [154] с дальнейшим электропереносом белков на поливинилиденфторидные мембраны. Мембраны блокировали в 5%-м растворе обезжиренного молока на TBS с добавлением 0,1% Tween 20 (TBST). Мембраны инкубировали последовательно с первичными и вторичными антителами в разведениях, рекомендованных производителем. Первичные антитела: анти-mRAGE (PAA645Hu01, Cloud-Clone Corp, Китай), JNK1/2-T183/Y185 (AF1205, R&D Systems, США); JNK1/2 (AF1387, R&D Systems США). Вторичные антитела были конъюгированы с пероксидазой хрена. Окрашивание белковых полос визуализировали с помощью набора Clarity ECL (Bio-Rad, США) и системы гель-хемидокументирования Fusion FX (Vilber-Lourmat, Франция) в видеорежиме. Денситометрию белковых полос проводили с помощью программного обеспечения GelAnalyzer 19.1 (www.gelalyzer.com, доступ 1 июля 2021 г.; программное обеспечение Istvan Lazar Jr. и Istvan Lazar Sr., CSc; Будапешт, Венгрия).

2.12 Оценка профиля секреции цитокинов в секрете бежевых и белых зрелых адипоцитов, полученных из МСК жировой ткани

Для оценки секретома зрелых адипоцитов проводили высокопроизводительный анализ секретируемых факторов с применением технологии xMAP, основанной на использовании флуоресцентно окрашенных микросфер с индивидуальным цветовым кодом, что позволяет определять более 50 анализов одновременно. Для сбора кондиционированных сред выполняли культивирование зрелых адипоцитов в течение 72 часов с последующим сбором кондиционированной среды. Кондиционированную среду центрифугировали при 5000g в течение 10 минут, супернатант замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80 °C. Образцы размораживали однократно для анализа и не допускали перемораживания.

Анализ проводили с использованием набора реактивов MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Millipore HCYTMAG-60 K-PX41, Merck, Германия). Микросферы, связанные с первичными антителами захвата, сначала инкубировали с образцами в течение 60 минут, а затем инкубировали с вторичными биотинилированными антителами для обнаружения в течение 30 минут. Затем проводили инкубацию микросфер с репортерным конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин (SA-PE) в течение 10 минут. Сигнал микросфер количественно обсчитывали с помощью системы MAGPIX® (Luminex – Merck, Германия). Данные анализа обрабатывали с помощью программного обеспечения xPONENT 4.3.229.0. Концентрации цитокинов (пг/мл) определяли с помощью калибровочного графика для средней интенсивности флуоресценции в зависимости от пг/мл. Для каждого пациента анализировали три образца (трипликат).

2.13 Критерии ремиссии сахарного диабета 2-го типа и целевого снижения массы тела на фоне бариатрической операции и терапии семаглутидом

Ремиссию СД 2 в группе БО устанавливали на основании критериев Американской диабетической ассоциации (ADA) и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ): двукратного подтверждения уровня $HbA1c < 6,5\%$ в течение 3 месяцев на фоне отмены сахароснижающей терапии [155, 156]. В группе семаглутида отмена сахароснижающих препаратов (кроме семаглутида) с достижением и поддержанием уровня $HbA1c < 6,5\%$ в течение 3 месяцев. Уровень $HbA1c$ определялся через 3 и 6 месяцев после вмешательства

Целевым снижением массы тела принято снижение массы тела на фоне БО более 20% от исходного уровня, на фоне терапии семаглутидом — более 5%.

2.14 Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (Tibco, США) и SPSS 26 (IBM, США). Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q1; Q3]$, качественных — в виде абсолютных и относительных частот ($n, \%$). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), зависимых — критерия Вилкоксона. Сравнение трех независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, зависимых — ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат. Для выявления критических значений отдельных параметров использовали ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась согласно критерию Юдена.

Для прогнозирования ремиссии СД 2 через 6 месяцев после бариатрической операции выполнялся пошаговый логистический регрессионный анализ. Построение математической модели прогнозирования ремиссии СД 2 проведено совместно с врачом-статистиком Елфимовой А.Р. На этапе выбора модели была выбрана оптимальная модель, демонстрирующая лучшее разделение между группами пациентов с ремиссией и без ремиссии. Для отрезных точек и логистической регрессионной модели были рассчитаны операционные характеристики с их 95% доверительными интервалами (ДИ) с помощью онлайн-калькулятора <https://statpages.info/ctab2x2.html>: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Отношение шансов (ОШ) при анализе ассоциаций рассчитывалось как частное от деления шансов развития исхода в основной

группе к соответствующим шансам в контрольной группе. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга путем коррекции критического уровня значимости (P_0). При получении значения уровня значимости более P_0 и менее 0,05 данная связь интерпретировалась в качестве статистической тенденции.

2.15 Этическая экспертиза

Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании. Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России одобрено проведение научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 24 от 24 ноября 2021 г.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика пациентов обеих групп до вмешательства

3.1.1 Анализ исходных антропометрических и клинических параметров у исследуемых

В исследование было включено 54 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) и СД 2, из которых 29 пациентам проведена БО (группа БО) и 25 пациентам проведена терапия препаратом семаглутид 1 мг/нед. (группа МТ). Обе группы пациентов исходно сопоставимы по основным антропометрическим и клиническим характеристикам (таблица 2). Однако наблюдалась статистическая тенденция к большему количеству жира, большей ОТ в группе БО. Присутствовала также тенденция к более молодому возрасту в группе БО.

Таблица 2 — Клиническая характеристика пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | МТ (n = 25) | p | p ₀ |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] / n (%) | Me [Q1; Q3] / n (%) | | |
| Демографические показатели | | | | |
| Возраст, лет | 46 [43; 58] | 60 [52; 62] | 0,007 ¹ | 0,004 |
| М:Ж, n (%) | 9 (31) : 20 (69) | 12 (48) : 13 (52) | 0,320 ² | 0,025 |
| Анамнестические данные | | | | |
| Длительность ожирения, годы | 24 [20; 30] | 35 [21; 40] | 0,141 ¹ | 0,014 |
| Продолжительность СД 2, годы | 8 [3; 14] | 7 [3; 12] | 0,973 ¹ | 0,049 |
| Минимальный ИМТ после 18 лет, кг/м ² | 28,50 [23,80; 30,90] | 27,60 [23,60; 30,80] | 0,594 ¹ | 0,039 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства, кг | 17 [11; 30] | 12 [8; 30] | 0,309 ¹ | 0,024 |
| Курение в настоящий момент и в анамнезе, n (%) | 7 (24, 14) | 6 (24) | 0,991 ² | 0,050 |
| Наличие семейного анамнеза СД 2, n (%) | 21 (92) | 23 (72) | 0,135 ² | 0,013 |
| Антропометрические показатели | | | | |
| Рост, см | 168,7 [164,3; 175,1] | 165,4 [161,3; 175,6] | 0,490 ¹ | 0,033 |
| Масса тела, кг | 130,50 [115,60; 160,50] | 125,20 [109,00; 133,00] | 0,066 ¹ | 0,008 |

| | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------|-------|
| ИМТ, кг/м ² | 48,30 [40,50; 52,30] | 42,90 [40,00; 46,00] | 0,073 ¹ | 0,010 |
| ОТ, см | 141 [132; 156] | 130 [121; 137] | 0,003 ¹ | 0,001 |
| <i>Композиционный состав тела</i> | | | | |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 270,30 [258,80; 289,40] | 256,50 [245,80; 274,10] | 0,056 ¹ | 0,007 |
| Содержание жира, кг | 69,60 [56,00; 84,30] | 54,40 [49,90; 64,70] | 0,004 ¹ | 0,002 |
| Общий процент жира, % | 52,10 [49,20; 54,30] | 51,10 [46,30; 53,10] | 0,261 ¹ | 0,021 |
| Содержание мышц, кг | 38,40 [32,10; 40,70] | 32,80 [29,20; 41,70] | 0,177 ¹ | 0,017 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала, качественные — в виде процентов. 1 — U-критерий. 2 — критерий χ^2 . Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, М — мужчины, Ж — женщины, БО — бариатрическая операция, МТ — медикаментозная терапия | | | | |

3.1.2 Анализ инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы, показателей инсулинорезистентности и углеводного обмена у исследуемых

Обе группы были сопоставимы по степени ИР (таблица 3), компенсации углеводного обмена и функции β -клеток поджелудочной железы (таблица 4). Следует отметить, что медианный показатель М-индекса в группе БО соответствует тяжелой степени ИР, а в группе МТ — средней степени тяжести ИР, однако различия статистически и клинически незначимы. Схема сахароснижающей терапии отражена в таблице 5.

Таблица 3 — Оценка показателей ИР у пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | МТ (n = 25) | p ¹ | p ₀ |
|--|--------------------|--------------------|----------------|----------------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 1,96 [1,46; 2,30] | 2,21 [1,56; 3,22] | 0,115 | 0,011 |
| НОМА-IR, у.ед. | 7,15 [5,62; 13,78] | 8,53 [5,16; 14,37] | 0,904 | 0,045 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). БО — бариатрическая операция, МТ — медикаментозная терапия, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности | | | | |

Таблица 4 — Показатели углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочной железы пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | МТ (n = 25) | p^1 | p_0 |
|--|------------------------|------------------------|-------|-------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| HbA1c, % | 7,4 [6,2; 7,9] | 7,2 [6,3; 8,2] | 0,959 | 0,048 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 7,95 [6,25; 9,93] | 7,61 [6,24; 10,22] | 0,931 | 0,046 |
| С-пептид, нг/мл | 5,09 [3,84; 6,00] | 3,87 [3,19; 6,44] | 0,233 | 0,019 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 22,25 [17,28; 34,81] | 18,41 [15,25; 44,20] | 0,655 | 0,040 |
| НОМА-% β , у.ед. | 100,00 [60,54; 184,96] | 131,03 [43,81; 262,79] | 0,863 | 0,043 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). БО — бариатрическая операция, МТ — медикаментозная терапия, ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-% β — Homeostasis Model Assessment of β -cell function, гомеостатическая модель определения функции β -клеток, HbA1c — гликированный гемоглобин | | | | |

Таблица 5 — Характеристика схемы сахароснижающей терапии до вмешательства у пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | МТ (n = 25) | p ¹ | p ₀ |
|--|-------------|-------------|----------------|----------------|
| | n (%) | n (%) | | |
| Монотерапия, n (%) | 8 (27,59) | 3 (12,00) | 0,020 | 0,005 |
| Двойная комбинация препаратов, n (%) | 4 (13,79) | 12 (48,00) | | |
| Тройная комбинация препаратов, n (%) | 17 (58,62) | 10 (40,00) | | |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. 1 — критерий χ^2 . БО — бариатрическая операция, МТ — медикаментозная терапия | | | | |

3.1.3 Анализ основных биохимических показателей у исследуемых

Группы МТ и БО сопоставимы по основным биохимическим характеристиками (таблица 6).

Таблица 6 — Биохимические и общеклинические лабораторные показатели пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | MT (n = 25) | p ¹ | p ₀ |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Гемоглобин, г/л | 143 [135; 147] | 145 [135; 156] | 0,379 | 0,027 |
| Общий белок, г/л | 74,20 [70,20; 75,50] | 75,20 [70,00; 78,30] | 0,370 | 0,026 |
| АЛТ, Ед/л | 27,20 [20,50; 35,20] | 27,80 [20,10; 57,40] | 0,796 | 0,042 |
| АСТ, Ед/л | 21,80 [18,40; 29,50] | 22,30 [18,80; 32,60] | 0,570 | 0,037 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 9,60 [8,10; 14,20] | 12,80 [9,40; 15,10] | 0,189 | 0,018 |
| Креатинин, мкмоль/л | 68,20 [63,40; 73,10] | 72,90 [60,80; 86,30] | 0,161 | 0,015 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 349,19 [305,40; 440,06] | 342,28 [289,24; 408,36] | 0,459 | 0,030 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 4,33 [3,69; 5,11] | 4,53 [3,57; 5,87] | 0,558 | 0,035 |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 2,27 [1,80; 3,12] | 2,81 [1,77; 3,58] | 0,254 | 0,020 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 0,99 [0,83; 1,17] | 1,16 [0,99; 1,40] | 0,023 | 0,005 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,05 [1,58; 3,05] | 1,8 [1,04; 2,14] | 0,119 | 0,012 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). БО — бариатрическая операция, MT — медикаментозная терапия | | | | |

3.1.4 Анализ показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у исследуемых

Статистически значимых различий между группами БО и MT при проведении анализа показателей AGEs, изоформ рецептора RAGE и его лигандов не выявлено (таблица 7).

Таблица 7 — Показатели оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов до вмешательства

| Показатель | БО (n = 29) | MT (n = 25) | p ¹ | p ₀ |
|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 349,90 [233,10; 1070,10] | 440,36 [185,20; 881,80] | 0,582 | 0,038 |
| sRAGE, пг/мл | 1392,70 [1088,60; 1701,70] | 1518,70 [1146,00; 1865,70] | 0,459 | 0,031 |

| | | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------|-------|
| esRAGE, нг/мл | 16,79 [12,10; 20,40] | 16,92 [15,30; 19,00] | 0,877 | 0,044 |
| HMGB1, пг/мл | 27661,10 [15966,80; 77471,00] | 33252,00 [7861,30; 66064,50] | 0,262 | 0,023 |
| EN-RAGE, нг/мл | 5,54 [3,08; 7,76] | 3,92 [2,87; 6,79] | 0,558 | 0,036 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). БО — бариатрическая операция, МТ — медикаментозная терапия | | | | |

3.1.5 Заключение по разделу 3.1

Проведенный анализ клинико-лабораторных и антропометрических характеристик исследуемых пациентов обеих групп свидетельствует о том, что группы сопоставимы по оцениваемым параметрам. В связи с чем мы провели межгрупповой сравнительный анализ по результатам проведенного лечения (раздел 3.4).

3.2 Эффекты бариатрического вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

3.2.1 Анализ группы пациентов после бариатрической операции

3.2.1.1 Анализ динамики изменений в композиционном составе тела после бариатрической операции

Композиционный состав тела статистически значимо изменялся на протяжении всего периода наблюдения. Снижение ИМТ, ОТ, массы тела, процентного содержания жира, содержание жира и мышц значимо происходило как в первые три месяца после БО, так и в период с 3-го до 6-го месяца (таблица 8). Медиана процентного снижения массы тела через 3 месяца после БО составила 18% [16; 21], через 6 месяцев после вмешательства — 26% [21; 31] от исходной массы тела; в период с 3-го до 6-го месяца — 8% [5; 13]. В первые 3 месяца отмечается более выраженное процентное снижение массы тела в сравнении с последующими 3 месяцами после БО ($p < 0,00001$). Снижение массы тела более чем на 20% от исходной в период наблюдения достигли 72% пациентов через 6 месяцев после операции (таблица 9).

Таблица 8 — Динамика изменений массы тела, ИМТ и композиционного состава после БО

| Показатель | До операции (n = 27) | Через 3 месяца (n = 27) | Через 6 месяцев (n = 27) | p ¹ | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------|---|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | | |
| Масса тела, кг | 128,40 [114,90; 160,50] | 108,00 [95,50; 129,50] | 97,30 [81,70; 119,00] | <0,001 | 0,005 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| ИМТ, кг/м ² | 47,00 [40,30; 52,30] | 39,90 [32,30; 42,90] | 35,80 [29,80; 39,20] | <0,001 | 0,006 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| ОТ, см | 140,00 [131,00; 156,00] | 123,00 [113,50; 136,00] | 113,00 [103,00; 125,00] | <0,001 | 0,008 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Площадь висцера- льного жира, см ³ | 267,30 [257,90; 286,70] | 237,50 [196,80; 268,60] | 209,30 [155,40; 245,00] | <0,001 | 0,009 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Содержа- ние жира, кг | 66,40 [55,60; 84,30] | 52,50 [37,60; 65,50] | 42,60 [31,20; 56,40] | <0,001 | 0,011 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Общий процент жира, % | 52,1 [48,9; 54,3] | 46,00 [39,60; 51,30] | 44,50 [35,50; 48,70] | <0,001 | 0,013 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Содержа- ние мышц, кг | 36,00 [31,40; 40,70] | 31,80 [27,80; 40,30] | 31,50 [26,20; 35,80] | <0,001 | 0,014 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |

Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p₀). ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии

Таблица 9 — Достижение снижения массы тела свыше 20% от исходной в группе БО

| Показатель | Снижение массы тела свыше 20% |
|--|-------------------------------|
| Да, n (%) | 21 (72) |
| Нет, n (%) | 8 (28) |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот | |

3.2.1.2 Анализ динамики изменения инсулинорезистентности после бариатрической операции

Согласно данным показателя М-индекса, рассчитанного в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, через 6 месяцев после БО наблюдается статистически значимое повышение чувствительности к инсулину. На основании медианного показателя М-индекса пациенты, изначально находившиеся в состоянии тяжелой ИР, через 6 месяцев после БО переходят в состояние ИР средней степени тяжести. По данным индексу НОМА – IR статистически значимое улучшение чувствительности к инсулину наблюдается уже через 3 месяца после БО и сохраняется на том же уровне к 6-му месяцу наблюдения (таблица 10).

Таблица 10 — Динамика изменения ИР после БО

| Показатель | До операции | | 3 месяца | | 6 месяцев | | p | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|--|-------------|--------------------|----------|-------------------|-----------|-------------------|------------------------------|----------------|---|---|
| | N | Me [Q1; Q3] | N | Me [Q1; Q3] | N | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | | 1 | | 2 | | 3 | | | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 29 | 1,96 [1,46; 2,3] | - | - | 29 | 3,68 [3,14; 5,05] | <0,001¹ | 0,002 | - | - |
| НОМА-IR, у. ед. | 27 | 7,72 [5,63; 13,84] | 27 | 3,32 [2,34; 6,12] | 27 | 2,84 [1,63; 4,04] | <0,001² | 0,003 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,124 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. 2 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности | | | | | | | | | | |

3.2.1.3 Анализ динамики изменений показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β-клеток поджелудочной железы у пациентов после бариатрической операции

Основные изменения в инсулинсекреторной функции поджелудочной железы произошли в течение первых 3 месяцев после операции. Значимо снизились базальные концентрации инсулина и С-пептида через 3 месяца после вмешательства по сравнению с исходными значениями, а при сравнении уровней данных параметров через 3 и 6 месяцев после БО статистически значимых различий не выявлено (таблица 11). Улучшение гликемического контроля происходило на всем периоде наблюдения согласно показателю гликированного гемоглобина (таблица 12). Ремиссии СД 2 в период наблюдения достигли 45% пациентов,

включенных в исследование (таблица 13). Изменения схемы и структуры сахароснижающей терапии пациентов отражены в таблицах 13 и 14.

Таблица 11 — Динамика изменения показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β -клеток поджелудочного железы пациентов после БО

| Показатель | До операции (n = 27) | Через 3 месяца (n = 27) | Через 6 месяцев (n = 27) | p | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ , для post-hoc |
|---|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|---|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | | |
| НbA1c, % | 7,6 [6,1; 8,2] | 6,0 [5,4; 6,7] | 5,5 [5,2; 5,9] | <0,001 | 0,020 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 8,32 [6,51; 10,52] | 5,54 [4,92; 6,70] | 5,39 [4,83; 5,96] | <0,001 | 0,022 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,054 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ <0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| С-пептид, нг/мл | 4,79 [3,79; 5,96] | 3,36 [2,79; 4,90] | 2,79 [2,26; 3,60] | <0,001 | 0,023 | p₁₋₂=0,003 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,054 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 22,25 [16,81; 34,81] | 12,91 [9,15; 21,27] | 11,32 [6,72; 16,36] | <0,001 | 0,025 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,054 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| НОМА-% β , у. ед. | 94,04 [59,85; 184,96] | 113,55 [70,24; 245,22] | 119,29 [74,36; 250,82] | 0,317 | 0,041 | - | - |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-% β — Homeostasis Model Assessment of β -cell function, гомеостатическая модель определения функции β -клеток, НbA1c — гликированный гемоглобин | | | | | | | |

Таблица 12 — Достижение ремиссии сахарного диабета в группе БО

| Показатель | Через 6 месяцев после БО |
|--|--------------------------|
| Да, n (%) | 13 (45) |
| Нет, n (%) | 16 (55) |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. БО — бариатрическая операция | |

Таблица 13 — Изменение структуры сахароснижающей терапии после БО

| Показатель | До вмешатель- ства (n = 29) | Через 3 месяца (n = 29) | Через 6 месяцев (n = 29) | p | p ₀ |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Нет терапии, n (%) | 0 (0) | 15 (51,7244,83) | 16 (55,17) | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,274 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Монотерапия, n (%) | 8 (27,59) | 6 (20,69) | 9 (31,03) | | |
| Двойная комбинация препаратов, n (%) | 4 (13,79) | 5 (17,24) | 3 (10,34) | | |
| Тройная комбинация препаратов, n (%) | 17 (58,62) | 3 (10,34) | 1 (3,45) | | |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий Стюарта-Максвелла | | | | | |

Таблица 14 — Изменение схемы сахароснижающей терапии после БО

| Показатель | До вмешатель- ства (n = 29) | Через 3 месяца (n = 29) | Через 6 месяцев n = (29) | p | p ₀ |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Метформин, n (%) | 27 (93,10) | 9 (31,03) | 7 (24,14) | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,617 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Препараты сульфонилмочев ины, n (%) | 10 (34,48) | 1 (3,45) | 1 (3,45) | p₁₋₂=0,008 p₁₋₃=0,008 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| иДПП-1, n (%) | 10 (34,48) | 6 (20,69) | 7 (24,14) | p ₁₋₂ =0,221 p ₁₋₃ =0,505 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| иНГЛТ-2, n (%) | 11 (37,93) | 5 (17,24) | 3 (10,34) | p ₁₋₂ =0,041 p₁₋₃=0,013 p ₂₋₃ =0,480 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| арГПП-1, n (%) | 6 (20,69) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | — | — |

Продолжение таблицы 14

| | | | | | |
|---|-----------|----------|----------|---|---|
| Длинный инсулин, n (%) | 5 (17,24) | 2 (6,90) | 0 (0,00) | p ₁₋₂ =0,371 p ₁₋₃ =0,074 p ₂₋₃ =0,480 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Базис-болюсная инсулинотерапи я, n (%) | 4 (13,79) | 2 (8,00) | 0 (0,00) | p ₁₋₂ =0,480 p ₁₋₃ =0,134 p ₂₋₃ =0,480 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий Мак-Немара | | | | | |

3.2.1.4 Анализ динамики изменений основных биохимических показателей после бариатрической операции

За период наблюдения отмечается статистически значимое снижение уровней триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, что свидетельствует о благоприятных эффектах проведенной БО в отношении метаболического статуса пациентов. Однако выявлено снижение уровня общего белка за период наблюдения. Через 3 месяца после вмешательства отмечается повышение уровня общего билирубина. Через 6 месяцев показатель общего билирубина также статистически значимо выше по сравнению с его уровнем до вмешательства. Отмечено снижение уровня общего холестерина на уровне статистической тенденции (таблица 15).

Таблица 15 — Динамика изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей пациентов после БО

| Показа- тель | До операции (n = 27) | 3 месяца (n = 27) | 6 месяцев (n = 27) | p ¹ | p ₀ | p, post- hoc | p ₀ для post-hoc |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------|----------------|--|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | | |
| Гемогло- бин, г/л | 140 [132; 147] | 133 [127; 149] | 130 [125; 142] | 0,083 | 0,038 | - | - |
| Общий белок, г/л | 75,20 [69,30; 77,70] | 70,80 [68,40; 74,60] | 70,30 [67,00; 73,80] | 0,007 | 0,030 | p ₁₋₂ =0,110 p₁₋₃=0,003 p ₂₋₃ =0,248 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| АЛТ, Ед/л | 27,20 [19,30; 38,30] | 27,70 [17,20; 33,80] | 24,70 [17,90; 34,80] | 0,772 | 0,047 | - | - |
| АСТ, Ед/л | 21,80 [16,20; 30,00] | 20,60 [16,60; 28,10] | 21,70 [17,70; 29,40] | 0,748 | 0,045 | - | - |
| Общий билиру- бин, мкмоль/л | 9,20 [8,00; 12,30] | 13,00 [11,00; 16,30] | 12,40 [9,20; 15,90] | <0,001 | 0,017 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃=0,026 p ₂₋₃ =0,054 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |

| | | | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------|---|---|
| Креатинин, мкмоль/л | 67,80 [63,20; 73,10] | 63,40 [59,20; 67,60] | 60,50 [56,80; 65,90] | 0,006 | 0,028 | p ₁₋₂ =0,078 p₁₋₃=0,003 p ₂₋₃ =0,327 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 345,19 [293,30; 438,97] | 315,82 [277,58; 380,03] | 318,97 [249,57; 357,58] | 0,007 | 0,031 | p ₁₋₂ =0,124 p₁₋₃=0,009 p ₂₋₃ =0,054 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,033 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 4,33 [3,48; 5,11] | 4,09 [3,27; 4,60] | 3,95 [3,00; 4,50] | 0,045 * | 0,036 | - | - |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 1,04 [0,84; 1,17] | 2,40 [1,63; 2,83] | 0,98 [0,87; 1,29] | 0,495 | 0,042 | - | - |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 2,27 [1,80; 3,12] | 0,93 [0,81; 1,13] | 2,29 [1,39; 2,83] | 0,163 | 0,039 | - | - |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,04 [1,58; 3,12] | 1,36 [1,20; 2,0] | 1,16 [0,94; 1,60] | <0,001 | 0,019 | p₁₋₂=0,021 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,007 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,016 p ₂₋₃ =0,033 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции | | | | | | | |

3.2.1.5 Анализ динамики изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 после бариатрической операции

Через 3 месяца после БО снижается уровень HMGB1, однако к 6 месяцам отмечается некоторое повышение уровня HMGB1, в связи с чем уровни HMGB1 до БО и через полгода после БО не различаются. Уровень AGEs повышается, а уровень esRAGE снижается через 6 месяцев после БО (таблица 16).

Таблица 16 — Динамика изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов после БО

| Показатель | До операции (n = 27) | 3 месяца (n = 27) | 6 месяцев (n = 27) | p | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|----------------|--|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| AGEs, нг/мл | 443,95 [231,35; 1894,59] | 369,38 [240,54; 1700,14] | 539,41 [298,63; 6572,26] | 0,009 | 0,033 | p ₁₋₂ =1,000 p₁₋₃=0,026 p ₂₋₃ <0,007 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,017 |

| | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------|--|---|
| sRAGE, пг/мл | 1400,26 [1088,55; 1710,90] | 1470,19 [1200,00; 1603,25] | 1427,05 [1206,52; 1629,51] | 0,895 | 0,048 | - | - |
| esRAGE, нг/мл | 16,60 [10,98; 19,972] | 16,02 [10,20; 18,89] | 14,23 [8,34; 17,28] | 0,018 | 0,034 | p ₁₋₂ =0,700 p₁₋₃=0,026 p ₂₋₃ =0,021 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,017 |
| HMGB1, пг/мл | 40966,80 [15380,90; 88256,80] | 19580,10 [9765,60; 50415,00] | 18994,10 [12402,30; 60913,10] | 0,004 | 0,027 | p₁₋₂=0,002 p ₁₋₃ =0,089 p ₂₋₃ =0,689 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| EN-RAGE, нг/мл | 2,65 [1,54; 4,08] | 3,91 [1,84; 9,02] | 2,77 [1,67; 6,87] | 0,565 | 0,044 | - | - |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀) | | | | | | | |

3.2.1.6 Анализ ассоциации показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1с наиболее изменяемыми показателями у пациентов через 6 месяцев после бариатрической операции

В связи с выявленными изменениями показателей у пациентов на фоне лечения, был проведен корреляционный анализ между исходными уровнями лигандов RAGE и его изоформ с изменением (Δ) других показателей пациентов (таблица 17, 18). Корреляционный анализ выполнен с целью поиска предикторов исходов бариатрической операции.

Анализ данных выявил наличие на уровне статистической тенденции умеренную положительную корреляцию между esRAGE и Δ массы тела, Δ ИМТ, Δ ОТ, Δ содержания жира у пациентов после БО.

Таблица 17 — Характеристика изменений показателей, продемонстрировавших статистически значимые изменения через 6 месяцев после БО

| Показатель (n = 29) | Me [Q1; Q3] |
|--|----------------------|
| Δ Масса тела, кг | 35,00 [28,90; 42,40] |
| Δ ИМТ, кг/м ² | 12,40 [10,10; 13,50] |
| Δ ОТ, см | 24,00 [20,0; 36] |
| Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 68,90 [35,40; 97,80] |
| Δ Содержание жира, кг | 28,30 [21,50; 30,50] |
| Δ Общий процент жира, % | 8,20 [5,60; 13,40] |
| Δ Содержание мышц, кг | 5,70 [3,60; 7,80] |
| Δ М-индекс, мг/кг/мин. | 1,82 [1,44; 3,08] |

| | |
|---|----------------------|
| Δ HbA1c, % | 1,60 [0,90; 2,40] |
| Δ Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 1,78 [0,90; 4,23] |
| Δ Триглицериды, ммоль/л | 0,85 [0,40; 1,40] |
| Δ Мочевая кислота, мкмоль/л | 49,33 [7,37; 116,83] |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, HbA1c — гликированный гемоглобин | |

Таблица 18 — Корреляционный анализ исходных значений esRAGE, EN-RAGE, AGEs и HMGB1 с изменением статистически значимо меняющихся изучаемых показателей у пациентов после БО (n = 29)

| | | г, коэффициент корреляции | р, метод Спирмена | p ₀ |
|---------|---|---------------------------|-------------------|----------------|
| esRAGE | Δ Масса тела, кг | 0,517 | 0,004* | 0,002 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,547 | 0,002* | 0,025 |
| | Δ ОТ, см | 0,436 | 0,018* | 0,006 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 0,067 | 0,728 | 0,044 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,451 | 0,014* | 0,003 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,323 | 0,087 | 0,006 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,350 | 0,063 | 0,008 |
| | Δ М-индекс, мг/кг/мин. | 0,295 | 0,120 | 0,014 |
| | Δ HbA1c | -0,09 | 0,635 | 0,041 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак | -0,286 | 0,132 | 0,017 |
| | Δ Триглицериды | 0,180 | 0,349 | 0,023 |
| | Δ Мочевая кислота | 0,323 | 0,088 | 0,007 |
| EN-RAGE | Δ Масса тела, кг | 0,230 | 0,228 | 0,019 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,177 | 0,357 | 0,024 |
| | Δ ОТ, см | 0,079 | 0,681 | 0,042 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | -0,188 | 0,327 | 0,021 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,144 | 0,454 | 0,026 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,119 | 0,538 | 0,035 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,313 | 0,097 | 0,008 |
| | Δ М-индекс, мг/кг/мин/ | 0,140 | 0,468 | 0,030 |
| | Δ HbA1c, % | 0,143 | 0,456 | 0,031 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | -0,124 | 0,521 | 0,033 |
| | Δ Триглицериды, ммоль/л | 0,302 | 0,111 | 0,011 |

| | | | | |
|--|---|--------|-------|-------|
| | Δ Мочевая кислота, мкмоль/л | 0,238 | 0,213 | 0,017 |
| AGEs | Δ Масса тела, кг | 0,231 | 0,220 | 0,018 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,177 | 0,357 | 0,028 |
| | Δ ОТ, см | 0,080 | 0,682 | 0,043 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | -0,188 | 0,328 | 0,022 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,145 | 0,454 | 0,027 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,119 | 0,538 | 0,036 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,313 | 0,098 | 0,009 |
| | Δ М-индекс, мг/кг/мин. | 0,140 | 0,468 | 0,031 |
| | Δ HbA1c, % | 0,145 | 0,456 | 0,032 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | -0,124 | 0,521 | 0,034 |
| | Δ Триглицериды, ммоль/л | -0,136 | 0,480 | 0,032 |
| | Δ Мочевая кислота, мкмоль/л | -0,054 | 0,780 | 0,047 |
| | | | | |
| HMGB1 | Δ Масса тела, кг | 0,031 | 0,869 | 0,048 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,0002 | 0,998 | 0,050 |
| | Δ ОТ, см | -0,302 | 0,110 | 0,010 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | -0,007 | 0,970 | 0,049 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,058 | 0,761 | 0,045 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,109 | 0,571 | 0,039 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,114 | 0,554 | 0,038 |
| | Δ М-индекс, мг/кг/мин. | 0,288 | 0,129 | 0,016 |
| | Δ HbA1c, % | 0,095 | 0,622 | 0,040 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 0,192 | 0,317 | 0,020 |
| | Δ Триглицериды, ммоль/л | -0,059 | 0,761 | 0,046 |
| | Δ Мочевая кислота, мкмоль/л | 0,238 | 0,213 | 0,017 |
| | | | | |
| Примечание: для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA1c – гликированный гемоглобин | | | | |

3.2.1.7 Заключение по подразделу 3.2.1

Таким образом, нами показано:

1. На протяжении всего периода наблюдения (6 месяцев) после БО (ГШ с наложением одного анастомоза) наблюдается как снижение массы тела, ОТ, ИМТ, процентного содержания жира, общей жировой массы, площади висцерального жира, так и снижение общей мышечной массы.

2. В течение первых 3 месяцев отмечается более выраженное снижение массы тела в процентном отношении от исходной, нежели чем в течение последующих 3 месяцев.
3. Снижение массы тела более чем на 20% от исходного отмечено в 72% случаев.
4. Значимое снижение уровня гиперинсулинемии отмечено в течение первых 3 месяцев, при этом улучшение гликемического статуса по данным гликированного гемоглобина отмечено на всем периоде наблюдения. Снижение степени ИР с достижением средней степени тяжести ИР по данным М-индекса зафиксировано в первые полгода после БО.
5. Ремиссии СД 2 через 6 месяцев после операции достигнуто в 45% случаев после БО.
6. Через 6 месяцев, но не через 3 месяца отмечается статистически значимое снижение уровня мочевой кислоты и триглицеридов.
7. Через 6 месяцев после БО отмечается повышение уровня AGEs и снижение уровня esRAGE.
8. В связи с выявленной положительной корреляцией между исходным уровнем esRAGE и изменениями массы тела, ИМТ, ОТ, содержанием жира в организме, данный показатель может являться прогностическим маркером указанных изменений на фоне БО.

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на более выраженное снижение массы тела в первые 3 месяца после операции, улучшение или изменение большего числа метаболических параметров достигается только к 6-ому месяцу после БО.

3.2.2 Анализ результатов в зависимости от процента снижения массы тела через 6 месяцев после бариатрической операции

3.2.2.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от изменения массы тела параметров

Мы провели оценку изменений, вызванных БО, в группах, различающихся по проценту снижения массы тела после БО. Анализ был проведен с целью выявления признаков, изменение которых связано с изменением массы тела. За отрезную точку формирования групп принято снижение массы тела более 20% от исходного уровня.

Отмечено повышение уровня AGEs и снижение esRAGE в группе большего снижения массы тела, нежели в группе сравнения (таблица 19).

Таблица 19 — Динамики изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 в зависимости от процента снижения массы тела после БО

| Показатель | Более 20% (n = 21) | | p ¹ | p ₀ | Менее 20% (n = 8) | | p ¹ | p ₀ |
|---|----------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| | До вмешательства | 6 месяцев | | | До вмешательства | 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 327,01 [233,14; 692,98] | 755,18 [306,01; 5200,36] | 0,029 | 0,038 | 646,45 [232,95; 9143,22] | 791,91 [394,89; 19047,23] | 0,724 | 0,043 |
| sRAGE, пг/мл | 1400,25 [1291,01; 1710,89] | 1366,54 [1139,82; 1594,59] | 0,383 | 0,050 | 1194,70 [933,28; 1516,78] | 1429,95 [1291,58; 1567,98] | 0,077 | 0,032 |
| esRAGE, нг/мл | 19,37 [16,48; 20,77] | 14,47 [10,06; 17,02] | 0,029 | 0,041 | 11,54 [9,32; 15,85] | 8,43 [7,65; 15,22] | 0,724 | 0,045 |
| HMGB1, пг/мл | 27661,10 [15966,8; 77471] | 17785,60 [12109,35; 52001,95] | 0,118 | 0,048 | 38220,20 [19018,60; 78265,40] | 53845,20 [14794,90; 68969,70] | 0,724 | 0,048 |
| EN-RAGE, нг/мл | 5,54 [3,10; 6,75] | 2,76 [1,534; 4,36] | 0,080 | 0,045 | 5,58 [1,87; 8,23] | 5,82 [1,76; 11,80] | 0,724 | 0,050 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀) | | | | | | | | |

Индексы ИР, показатели углеводного обмена и инсулинсекреторного потенциала поджелудочной железы, уровни триглицеридов и мочевой кислоты статистически значимо изменились в группе со снижением массы тела более чем на 20%, что указывает на зависимость этих изменений от процента снижения массы тела (таблица 20).

Таблица 20 — Динамика изменений основных метаболических показателей у пациентов в зависимости от процента снижения массы тела после БО

| Показатель | Более 20% (n = 21) | | p ¹ | p ₀ | Менее 20% (n = 8) | | p ¹ | p ₀ |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| | До вмешательства | Через 6 месяцев | | | До вмешательства | Через 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 1,96 [1,46; 2,42] | 3,77 [3,2; 5,27] | <0,001 | 0,002 | 1,80 [1,47; 2,16] | 3,41 [3,13; 3,85] | 0,013* | 0,002 |
| НОМА-IR, у. ед. | 6,61 [4,85; 13,78] | 2,30 [1,45; 3,52] | <0,001 | 0,004 | 8,61 [7,09; 14,41] | 4,25 [3,61; 6,2] | 0,013* | 0,005 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,70 [8,20; 14,40] | 12,40 [9,20; 16,20] | 0,026 | 0,036 | 8,55 [6,75; 11,65] | 12,95 [10,10; 15,8] | 0,077 | 0,027 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 4,75 [3,69; 5,13] | 3,97 [2,99; 4,39] | 0,063 | 0,043 | 4,17 [3,66; 4,44] | 3,55 [3,10; 4,66] | 0,724 | 0,039 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,05 [1,61; 2,76] | 1,05 [0,9; 1,42] | <0,001 | 0,007 | 1,97 [1,47; 5,36] | 1,35 [1,1; 1,85] | 0,289 | 0,034 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 7,81 [6,25; 8,89] | 5,31 [4,68; 5,8] | <0,001 | 0,009 | 9,36 [6,45; 10,98] | 5,44 [4,98; 5,78] | 0,077 | 0,030 |
| HbA1c, % | 7,30 [6,20; 8,20] | 5,40 [5,00; 5,80] | <0,001 | 0,011 | 7,55 [6,10; 7,85] | 5,45 [5,25; 6,15] | 0,013* | 0,007 |
| С-пептид, нг/мл | 5,09 [3,84; 7,27] | 2,78 [2,26; 3,33] | <0,001 | 0,014 | 4,95 [3,88; 5,32] | 3,11 [2,56; 4,86] | 0,289 | 0,036 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 21,64 [16,81; 31,69] | 8,99 [6,48; 15,09] | <0,001 | 0,016 | 26,86 [19,71; 35,93] | 16,60 [13,09; 27,30] | 0,013* | 0,009 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 349,19 [317,39; 440,06] | 309,74 [249,57; 337,82] | <0,001 | 0,018 | 333,87 [247,96; 420,13] | 334,54 [282,27; 358,38] | 0,724 | 0,041 |
| ИМТ, кг/м ² | 48,40 [40,60; 52,30] | 36,40 [28,50; 38,90] | <0,001 | 0,020 | 45,00 [39,55; 52,40] | 37,00 [32,45; 42,70] | 0,013 | 0,014 |
| Содержание мышц, кг | 38,40 [32,70; 40,70] | 32,20 [27,50; 34,20] | <0,001 | 0,023 | 37,40 [30,05; 41] | 32,15 [28,00; 36,2] | 0,013* | 0,011 |

| | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------|
| Площадь висцерально-го жира, см ³ | 270,30 [258,80; 289,40] | 209,30 [152,20; 240,80] | <0,001 | 0,025 | 270,10 [251,40; 289,75] | 229,25 [178,05; 252,85] | 0,013 | 0,016 |
| Содержание жира, кг | 69,60 [56,50; 82,60] | 42,60 [28,20; 47,90] | <0,001 | 0,027 | 66,40 [52,80; 86,25] | 50,15 [35,70; 62,10] | 0,013 | 0,018 |
| Общий процент жира, % | 52,10 [49,20; 54,30] | 41,10 [35,50; 47,80] | <0,001 | 0,030 | 53,00 [49,45; 54,20] | 46,35 [39,60; 52,30] | 0,013 | 0,020 |
| ОТ, см | 143,00 [133,00; 156,00] | 111,00 [104,00; 125,00] | <0,001 | 0,032 | 135,50 [127,50; 148,50] | 116,00 [108,50; 126,00] | 0,013 | 0,023 |
| Масса тела, кг | 130,50 [121,10; 160,50] | 97,30 [81,70; 116,50] | <0,001 | 0,034 | 130,95 [114,05; 156] | 110,00 [93,55; 123,5] | 0,013 | 0,025 |

Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. ИМИ — индекс массы тела, ИРИ — иммунореактивный инсулин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности, HbA1c — гликированный гемоглобин, ОТ — окружность талии

3.2.2.2 Предикторы снижения массы тела после бариатрической операции

С целью поиска предикторов снижения массы тела после БО мы провели межгрупповой анализ исходных показателей пациентов «достигших снижения массы тела более чем на 20%» и «не достигших снижения массы тела более чем на 20%» (таблицы 21, 22, 23).

Между группами на уровне статистической тенденции выявлено различие исходных уровней esRAGE до операции ($p = 0,003$). Для определения диагностической ценности этого показателя был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рисунке 5.

Таблица 21 — Сравнительный анализ анамнестических показателей двух групп в зависимости от снижения массы тела после БО

| Показатель | Более 20% (n = 21) | Менее 20% (n = 8) | p^1 | p_0 |
|------------------------------|--------------------|-------------------|-------|-------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет | 45 [41; 61] | 52 [45; 56] | 0,582 | 0,026 |
| Длительность ожирения, годы | 25,0 [20,0; 30,0] | 21,5 [16,5; 34,0] | 0,649 | 0,031 |
| Продолжительность СД 2, годы | 8,0 [3,0; 11,0] | 9,5 [6,5; 14,5] | 0,372 | 0,017 |

| | | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------|-------|
| Минимальный ИМТ после 18 лет, кг/м ² | 28,47 [25,68; 30,84] | 29,95 [21,38; 33,33] | 0,867 | 0,037 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства, кг | 80 [72; 90] | 84 [63; 100] | 0,279 | 0,011 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела | | | | |

Таблица 22 — Сравнительный анализ исходных показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE, HMGB1 двух групп в зависимости от процента снижения массы тела после БО

| Показатель до вмешательства | Более 20% (n = 21) | Менее 20% (n = 8) | p ¹ | p ₀ |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 327,01 [233,14; 692,97] | 646,45 [232,95; 9143,22] | 0,487 | 0,024 |
| sRAGE, пг/мл | 1400,25 [1291,01; 1710,89] | 1194,70 [933,28; 1516,78] | 0,139 | 0,004 |
| esRAGE, нг/мл | 19,37 [16,48; 20,77] | 11,54 [9,32; 15,85] | 0,003* | 0,002 |
| HMGB1, пг/мл | 27661,10 [15966,80; 77471,00] | 38220,20 [19018,60; 78265,40] | 0,981 | 0,046 |
| EN-RAGE, нг/мл | 5,54 [3,102; 6,75] | 5,58 [1,87; 8,23] | 0,905 | 0,039 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции | | | | |

Таблица 23 — Сравнительный анализ исходных показателей ИР, метаболических биохимических показателей и композиционного состава тела двух групп в зависимости от процента снижения массы тела после БО

| Показатель до вмешательства | Более 20% (n = 21) | Менее 20% (n = 8) | p ¹ | p ₀ |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 1,96 [1,46; 2,42] | 1,8 [1,47; 2,16] | 0,684 | 0,033 |
| НОМА-IR, у. ед. | 6,61 [4,85; 13,78] | 8,61 [7,09; 14,41] | 0,200 | 0,007 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,70 [8,20; 14,40] | 8,55 [6,75; 11,65] | 0,237 | 0,009 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,05 [1,61; 2,76] | 1,97 [1,47; 5,36] | 0,905 | 0,041 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 349,19 [317,39; 440,06] | 333,87 [247,96; 420,13] | 0,374 | 0,019 |

| | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|-------|
| Глюкоза, ммоль/л | 7,81 [6,25; 8,89] | 9,37 [6,46; 10,99] | 0,349 | 0,015 |
| HbA1c, % | 7,30 [6,20; 8,20] | 7,55 [6,10; 7,85] | 0,943 | 0,020 |
| С-пептид, нг/мл | 5,09 [3,84; 7,27] | 4,95 [3,88; 5,32] | 0,457 | 0,020 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 21,64 [16,81; 31,69] | 26,86 [19,71; 35,93] | 0,457 | 0,022 |
| ИМТ, кг/м ² | 48,40 [40,60; 52,30] | 45,00 [39,55; 52,40] | 0,684 | 0,035 |
| Содержание мышц, кг | 38,40 [32,70; 40,70] | 37,40 [30,05; 41,00] | 0,582 | 0,028 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 270,30 [258,80; 289,40] | 270,10 [251,40; 289,75] | 0,981 | 0,048 |
| Содержание жира, кг | 69,60 [56,50; 82,60] | 66,40 [52,80; 86,25] | 0,905 | 0,043 |
| Процентное содержание жира, % | 41,10 [35,50; 47,80] | 53,00 [49,45; 54,2] | 0,981 | 0,050 |
| ОТ, см | 143,0 [133,0; 156,0] | 135,5 [127,5; 148,5] | 0,301 | 0,013 |
| Масса тела, кг | 130,50 [121,10; 160,50] | 130,95 [114,05; 156,00] | 0,615 | 0,030 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-%β — Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток, HbA1c- гликированный гемоглобин. НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии | | | | |

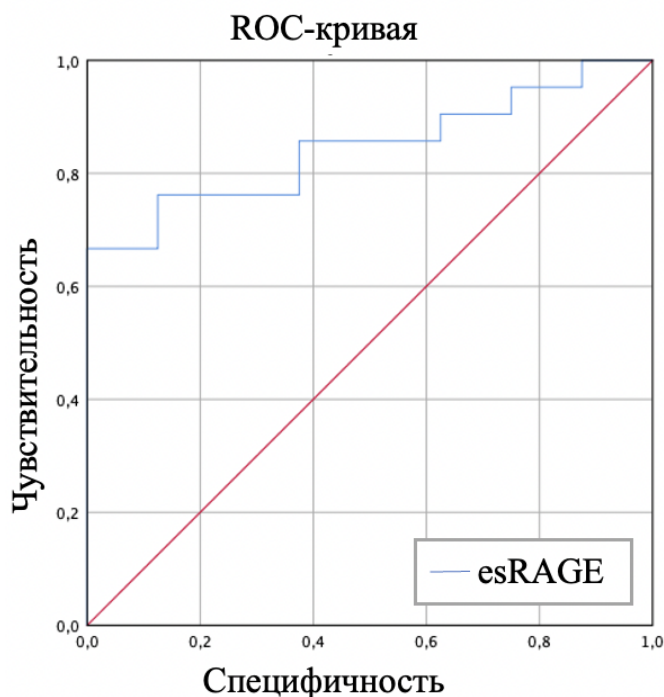


Рисунок 5 — ROC-анализ esRAGE с целью прогноза снижения массы тела через 6 месяцев после бариатрической операции (n = 29)

AUC = 0,845 (95%-й ДИ: 0,706–0,985). Отрезная точка esRAGE – 16,39 нг/мл. Матрица классификации представлена в таблице 24.

Таблица 24 — Матрица классификации для предсказания снижения массы тела более 20% через 6 месяцев после бариатрической операции с использованием отрезной точки esRAGE < 16,39 нг/мл до вмешательства

| | Снижение массы тела более чем на 20% от исходной | Снижение массы тела менее чем на 20% от исходной |
|--------------------------|--|--|
| esRAGE более 16,39 нг/мл | 16 | 1 |
| esRAGE менее 16,39 нг/мл | 5 | 7 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 76% (95%-й ДИ: 63-81 %),
- 2) ДС = 88% (95%-й ДИ: 52-99%),
- 3) ПЦПР = 94% (95%-й ДИ: 77-100 %),
- 4) ПЦОР = 58% (95%-й ДИ: 35-66%).

Таким образом, при значении esRAGE > 16,39 нг/мл перед бариатрической операцией с вероятностью 94% (95%-й ДИ: 77–100%) снижение массы тела будет более 20% от исходного

уровня. Это может указывать на то, что уровень esRAGE может быть предиктивным маркером для оценки снижения массы тела после БО.

3.2.2.3 Заключение по подразделу 3.2.2

При сравнении двух групп, различающихся по проценту снижения массы тела после БО, выявлено:

- снижение массы тела более чем на 20% от исходного уровня ассоциировано с улучшением большего числа метаболических показателей пациентов;
- на фоне снижения массы тела более чем на 20% наблюдается увеличение уровня AGEs и снижение уровня esRAGE;
- при исходном уровне esRAGE выше 16,39 нг/мл с вероятностью 94% (95%-й ДИ: 77–100%) в течение 6 месяцев после БО будет достигнуто снижение массы тела более чем на 20% от исходного уровня.

3.2.3 Анализ результатов в зависимости от достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа через 6 месяцев после бариатрической операции

3.2.3.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от достижения ремиссии сахарного диабета 2-го типа параметров

Мы провели межгрупповой анализ между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2 после БО. Анализ проведен с целью выявления признаков, изменение которых связано с развитием ремиссии СД 2 после БО.

В группе «достижения ремиссии СД 2» выявлено повышение уровня AGEs и снижение уровней esRAGE, EN-RAGE. На уровне статистической тенденции выявлено снижение показателя HMGB1, чего не отмечено в группе сравнения (таблица 25).

Индексы ИР, показатели углеводного обмена, показатели инсулинсекреторного потенциала поджелудочной железы в целом статистически значимо изменялись в обеих группах, что соответствует изменениям в общей группе БО. Следовательно, их изменения значимо не зависят от достижения ремиссии СД 2 после БО (таблица 26).

Таблица 25 — Динамика изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов в зависимости от достижения ремиссии СД 2 после БО

| Показатель | Достижение ремиссии (n = 13) | | p ¹ | p ₀ | Отсутствие ремиссии (n = 16) | | p ¹ | p ₀ |
|--|-------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | До вмешательства | 6 месяцев | | | До вмешательства | 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 233,14 [219,90; 518,81] | 515,48 [298,63; 2549,34] | 0,005 | 0,028 | 619,69 [276,49; 9143,22] | 1183,25 [462,70; 17952,56] | 0,802 | 0,041 |
| sRAGE, пг/мл | 1377,00 [1169,75; 16929,51] | 1355,49 [1155,36; 1506,46] | 1,000 | 0,048 | 1402,15 [1076,89; 1779,03] | 1422,27 [1265,12; 1643,98] | 0,802 | 0,043 |
| esRAGE, нг/мл | 18,10 [16,24; 20,77] | 13,00 [8,51; 15,80] | 0,026 | 0,035 | 16,04 [10,77; 19,88] | 14,35 [8,48; 17,30] | 0,453 | 0,039 |
| HMGB1, пг/мл | 40966,80 [17773,40; 92968,80] | 19897,45 [12414, 55; 46337,85] | 0,043* | 0,041 | 26403,80 [15673,85; 73525,55] | 18395,95 [13598,6; 65185,55] | 0,802 | 0,048 |
| EN-RAGE, нг/мл | 6,05 [4,29; 8,15] | 2,02 [1,67; 7,20] | 0,027 | 0,037 | 4,13 [1,69; 6,81] | 3,27 [1,65; 6,47] | 0,802 | 0,050 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции | | | | | | | | |

Таблица 26 — Динамика изменений основных метаболических параметров у пациентов в зависимости от достижения ремиссии СД 2 после БО

| Показатель | Достижение ремиссии (n = 13) | | p | p ₀ | Отсутствие ремиссии (n = 16) | | p | p ₀ |
|---------------------|------------------------------|-------------------|------------------|----------------|------------------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | До вмешательства | 6 месяцев | | | До вмешательства | 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин | 2,00 [1,55; 2,27] | 3,68 [3,20; 4,39] | <0,001 | 0,002 | 1,91 [1,43; 2,36] | 3,71 [2,56; 5,32] | <0,001 | 0,004 |
| НОМА-IR, у.ед. | 9,29 [5,61; 13,99] | 3,75 [1,80; 4,61] | <0,001 | 0,004 | 6,75 [5,38; 9,02] | 2,42 [1,38; 3,57] | <0,001 | 0,007 |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|
| Общий билирубин, мкмоль/л | 9,60 [8,20; 11,90] | 12,40 [9,20; 16,10] | 0,267 | 0,046 | 9,95 [7,55; 14,3] | 12,45 [9,40; 15,65] | 0,08 0 | 0,035 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,39 [1,58; 3,12] | 1,10 [0,94; 1,45] | 0,006 | 0,030 | 1,96 [1,60; 2,61] | 1,21 [0,93; 1,62] | 0,001 | 0,009 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 6,25 [5,84; 8,36] | 4,86 [4,66; 5,42] | 0,005 | 0,043 | 8,85 [7,42; 10,56] | 5,54 [5,17; 7,07] | 0,001 | 0,037 |
| HbA1c, % | 6,20 [5,84; 8,36] | 5,20 [5,00; 5,30] | 0,006 | 0,033 | 7,85 [7,10; 8,65] | 5,75 [5,50; 6,20] | 0,001 | 0,011 |
| C-пептид, нг/мл | 6,20 [5,80; 7,30] | 3,41 [2,56; 4,07] | <0,001 | 0,007 | 4,42 [3,58; 5,96] | 2,57 [2,19; 2,84] | <0,001 | 0,013 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 30,41 [21,64; 37,05] | 15,27 [10,15; 19,23] | 0,027 | 0,039 | 18,61 [14,61; 24,74] | 8,41 [5,83; 13,09] | <0,001 | 0,015 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 370,50 [320,28; 441,47] | 326,17 [298,60; 357,58] | 0,096 | 0,009 | 329,25 [279,06; 421,67] | 297,39 [224,85; 340,37] | 0,08 0 | 0,017 |
| ИМТ, кг/м ² | 51,50 [47,00; 53,00] | 38,40 [32,40; 39,50] | <0,001 | 0,011 | 43,80 [40,30; 49,50] | 33,30 [28,20; 37,50] | <0,001 | 0,020 |
| Содержание мышц, кг | 40,10 [35,20; 42,20] | 33,80 [30,40; 36,60] | <0,001 | 0,013 | 34,30 [30,50; 39,75] | 31,00 [26,15; 32,80] | 0,001 | 0,022 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 270,30 [257,90; 289,40] | 216,50 [186,90; 240,80] | <0,001 | 0,015 | 269,3 [258,9; 291,95] | 190,65 [141,05; 248,85] | <0,001 | 0,024 |
| Содержание жира, кг | 82,60 [65,80; 86,90] | 47,50 [37,90; 57,50] | <0,001 | 0,017 | 59,95 [55,45; 72,80] | 38,45 [27,05; 48,70] | <0,001 | 0,026 |
| Общий процент жира, % | 53,80 [50,60; 54,30] | 45,90 [37,90; 57,50] | <0,001 | 0,020 | 52,05 [49,05; 54,20] | 41,7 [32,95; 48,40] | <0,001 | 0,028 |
| ОТ, см | 149,0 [138,0; 156,0] | 120,0 [105,0; 128,0] | <0,001 | 0,022 | 135,0 [125,5; 156,0] | 112,0 [103,0; 121,0] | <0,001 | 0,030 |
| Масса тела, кг | 155,30 [127,60; 161,50] | 113,00 [99,70; 120,70] | <0,001 | 0,024 | 127,35 [113,05; 141,50] | 92,40 [80,50; 109,40] | <0,001 | 0,033 |

Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-%β — Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток, HbA1c — гликированный гемоглобин. НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии

3.2.3.2 Предикторы развития ремиссии сахарного диабета 2-го типа после бариатрической операции

Между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2, выявлено статистически значимое различие по продолжительности СД 2 и различия исходных уровней следующих показателей на уровне статистической тенденции: ИРИ, HbA1c, глюкоза натощак, AGEs, максимальное снижение массы тела до вмешательства, возраст (таблицы 27, 28, 29). Для определения диагностической ценности этих показателей был проведен ROC-анализ (таблица 30, 31, рисунок 6).

Таблица 27 — Сравнительный анализ анамнестических параметров двух групп в зависимости от достижения ремиссии СД 2 после БО

| Показатель | Достижение ремиссии (n = 13) | Отсутствие ремиссии (n = 16) | p | p ₀ |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет | 44,00 [37,00; 46,00] | 56,50 [45,50; 61,50] | 0,006* | 0,004 |
| Длительность ожирения, годы | 23,00 [20,00; 25,00] | 26,50 [19,50; 34,50] | 0,184 | 0,024 |
| Продолжительность СД 2, годы | 3,0 [1,0; 6,0] | 11,0 [8,0; 15,5] | <0,001 | 0,002 |
| Минимальный ИМТ после 18 лет, кг/м ² | 29,56 [23,22; 35,91] | 28,04 [25,18; 30,24] | 0,589 | 0,041 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства, кг | 26 [20; 33] | 13,5 [9; 23] | 0,020* | 0,011 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, ИМТ — индекс массы тела. * — изменение показателя на уровне статистической тенденции | | | | |

Таблица 28 — Сравнительный анализ исходных показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 двух групп в зависимости от процента достижения ремиссии СД 2 после БО

| Показатель до вмешательства | Достижение ремиссии (n = 13) | Отсутствие ремиссии (n = 16) | p ¹ | p ₀ |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 233,14[219,9; 518,81] | 619,69 [276,49; 9143,22] | 0,017* | 0,007 |
| sRAGE, пг/мл | 1377 [1169,75; 16929,51] | 1402,15 [1076,89; 1779,025] | 0,531 | 0,039 |

| | | | | |
|---|----------------------------|------------------------------|-------|-------|
| esRAGE, нг/мл | 18,10 [16,24; 20,77] | 16,039 [10,77; 19,88] | 0,351 | 0,033 |
| HMGB1, пг/мл | 40966,8 [17773,4; 92968,8] | 26403,8 [15673,85; 73525,55] | 0,779 | 0,044 |
| EN-RAGE, нг/мл | 6,05 [4,29; 8,15] | 4,129 [1,69; 6,81] | 0,101 | 0,015 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. 1 — U-критерий. * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0) | | | | |

Таблица 29 — Сравнительный анализ исходных показателей ИР, метаболических биохимических показателей и композиционного состава тела двух групп в зависимости от достижения ремиссии СД 2 после БО

| Показатель До вмешательства | Достижение ремиссии (n = 13) | Отсутствие ремиссии (n = 16) | p^1 | p_0 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 2,00 [1,55; 2,27] | 1,91 [1,43; 2,36] | 0,880 | 0,048 |
| НОМА-IR, у. ед. | 9,29 [5,61; 13,99] | 6,75 [5,38; 9,02] | 0,308 | 0,030 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 9,6 [8,2; 11,9] | 9,95 [7,55; 14,3] | 0,948 | 0,050 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,39 [1,58; 3,12] | 1,96 [1,60; 2,61] | 0,329 | 0,031 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 6,25 [5,84; 8,36] | 8,85 [7,42; 10,56] | 0,025* | 0,013 |
| HbA1c, % | 6,20 [5,84; 8,36] | 7,85 [7,1; 8,65] | 0,009* | 0,006 |
| С-пептид, нг/мл | 6,2 [5,8; 7,3] | 4,42 [3,58; 5,96] | 0,199 | 0,026 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 30,41 [21,64; 37,05] | 18,61 [14,61; 24,74] | 0,020* | 0,009 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 370,50 [320,28; 441,47] | 329,25 [279,06; 421,67] | 0,110 | 0,020 |
| ИМТ, кг/м ² | 51,5 [47; 53] | 43,8 [40,3; 49,5,] | 0,101 | 0,017 |
| Содержание мышц, кг | 40,1 [35,2; 42,2] | 34,3 [30,5; 39,75] | 0,846 | 0,046 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 270,3 [257,9; 289,4] | 269,3 [258,9; 291,95] | 0,110 | 0,022 |
| Содержание жира, кг | 82,6 [65,8; 86,9] | 59,95 [55,45; 72,80] | 0,714 | 0,043 |
| Общий процент жира, % | 53,8 [50,6; 54,3] | 52,05 [49,05; 54,20] | 0,268 | 0,028 |

| | | | | |
|---|----------------------|----------------------|-------|-------|
| ОТ, см | 149,0 [138,0; 156,0] | 135,0 [125,5; 156,0] | 0,101 | 0,019 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-% β — Homeostasis Model Assessment of β -cell function, гомеостатическая модель определения функции β -клеток, HbA1c- гликированный гемоглобин. НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии | | | | |

Таблица 30 — Значения AUC с 95% ДИ для показателей, показавших статистически значимые различия и различия на уровне статистической тенденции в отношении прогнозирования ремиссии СД 2 после БО

| Показатель | AUC | ДИ | p | p_0 |
|---|-------|-------------|--------|-------|
| ИРИ, мкЕ/мл | 0,755 | 0,579-0,931 | 0,020 | 0,036 |
| HbA1c, % | 0,784 | 0,608-0,959 | 0,010 | 0,021 |
| Глюкоза, ммоль/л | 0,745 | 0,552-0,939 | 0,025 | 0,050 |
| AGEs, нг/мл | 0,760 | 0,580-0,939 | 0,018 | 0,029 |
| Продолжительность СД 2, годы | 0,892 | 0,763-1,00 | <0,001 | 0,007 |
| Возраст, лет | 0,798 | 0,637-0,959 | 0,007 | 0,014 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства, кг | 0,752 | 0,569-0,935 | 0,021 | 0,043 |
| Примечание: для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). HbA1c — гликированный гемоглобин. ИРИ — иммунореактивный инсулин | | | | |

С вероятностью 75% (95%-й ДИ: 49–92%) пациенты с ИРИ выше 22,8 мЕд/л достигнут ремиссии СД 2, пациенты с ИРИ ниже 22,8 мЕд/л не достигнут ремиссии СД 2 с вероятностью 77% (95%-й ДИ: 68–88%) (рисунок 6, таблица 31).

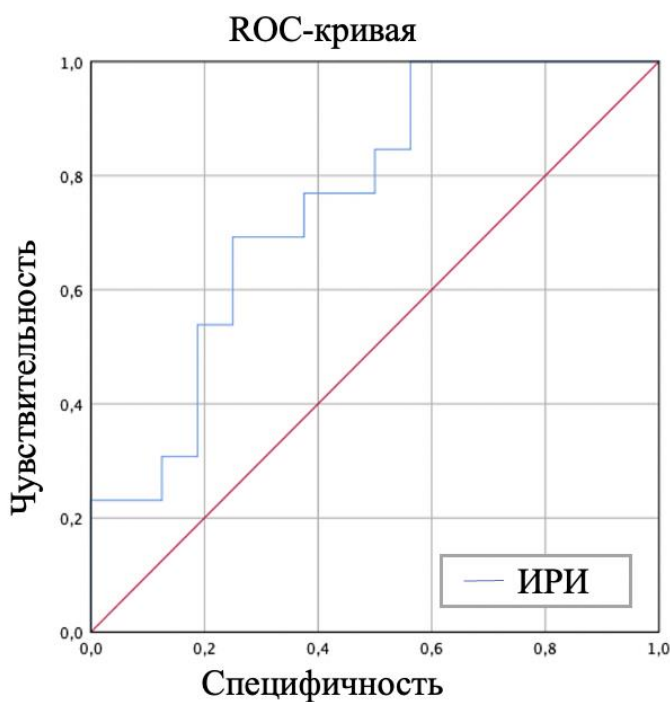


Рисунок 6 — ROC-анализ ИРИ с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО (n = 29)

Таблица 31 — Матрица классификации для предсказания достижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО с использованием отрезной точки ИРИ до вмешательства, равной 22,8 мЕд/л

| | Достижение ремиссии СД 2 | Отсутствие ремиссии СД 2 |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| ИРИ \geq 22,8 мЕд/л | 9 | 3 |
| ИРИ < 22,8 мЕд/л | 4 | 13 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 69% (95%-й ДИ: 46–85%),
- 2) ДС = 81% (95%-й ДИ: 62–94%),
- 3) ПЦПР = 75% (95%-й ДИ: 49–92%),
- 4) ПЦОР = 77% (95%-й ДИ: 58–88%).

С вероятностью 80% (95%-й ДИ: 59–93%) пациенты с гликированным гемоглобином выше 7,35% не достигнут ремиссии СД 2, пациенты с гликированным гемоглобином ниже 7,35% достигнут ремиссии СД 2 с вероятностью 71% (95%-й ДИ: 49–86%) (рисунок 7, таблица 32).

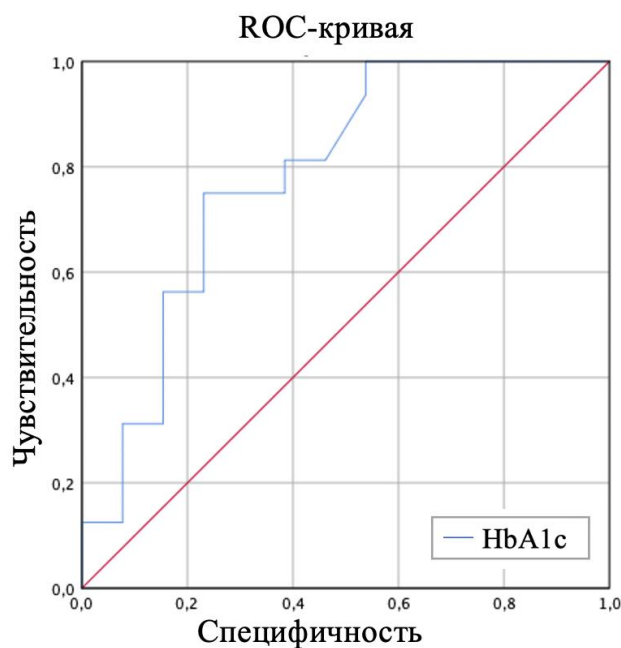


Рисунок 7 — ROC-анализ HbA1c % с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО (n = 29)

Таблица 32 — Матрица классификации для предсказания недостижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО с использованием отрезной точки HbA1c до вмешательства, равной 7,35%

| | Отсутствие ремиссии СД 2 | Достижение ремиссии СД 2 |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| HbA1c \geq 7,35% | 12 | 3 |
| HbA1c < 7,35% | 4 | 10 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 75% (95%-й ДИ: 56–88%);
- 2) ДС = 77% (95%-й ДИ: 53–92%);
- 3) ПЦПР = 80% (95%-й ДИ: 59–93%);
- 4) ПЦОР = 71% (95%-й ДИ: 49–86%).

При значении AGEs < 234,717 нг/мл перед бариатрической операцией с вероятностью 88% (95%-й ДИ: 52–99 %) пациенты достигнут ремиссии СД 2, при значении AGEs выше 234,717 с вероятностью 71% (95%-й ДИ: 58–76%) пациенты не достигнут ремиссии СД 2 (рисунок 8, таблица 33).

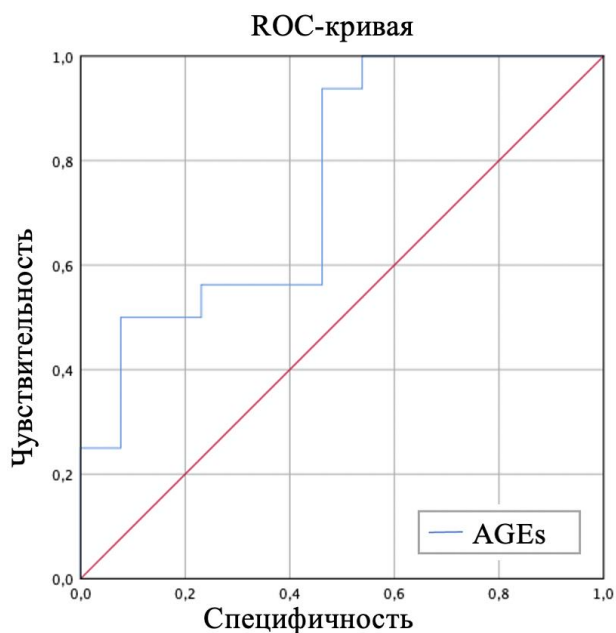


Рисунок 8 — ROC-анализ AGEs с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО (n = 29)

Таблица 33 — Матрица классификации для предсказания недостижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО с использованием отрезной точки AGEs до вмешательства, равной 234,717 нг/мл

| | Отсутствие ремиссии СД 2 | Достижение ремиссии СД 2 |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| AGEs \geq 234,717 нг/мл | 15 | 6 |
| AGEs < 234,717 нг/мл | 1 | 7 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 94% (95%-й ДИ: 76–100%);
- 2) ДС = 54% (95%-й ДИ: 32–61%);
- 3) ПЦПР = 71% (95%-й ДИ: 58–76%);
- 4) ПЦОР = 88% (95%-й ДИ: 52–99%).

При продолжительности СД 2 7,5 лет и более перед бариатрической операцией с вероятностью 88% (95%-й ДИ: 69–97%) пациенты не достигнут ремиссии СД 2, при продолжительности СД 2 менее 7,5 лет пациенты достигнут ремиссии СД 2 в 85% (95%-й ДИ: 62–96%) случаев (рисунок 9, таблица 34).

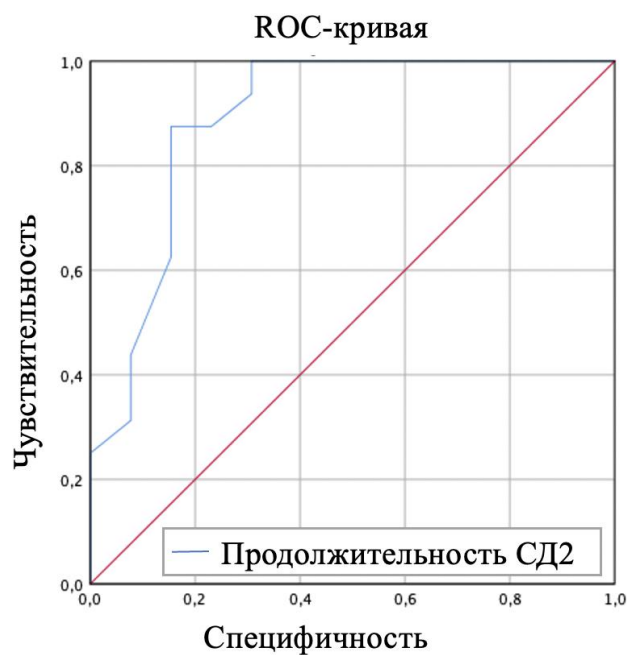


Рисунок 9 — ROC-анализ продолжительности СД 2, лет с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО (n = 29)

Таблица 34 — Матрица классификации для предсказания недостижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО с использованием отрезной точки продолжительности СД 2 до вмешательства, равной 7,5 лет

| Продолжительность СД 2 | Отсутствие ремиссии СД 2 | Достижение ремиссии СД 2 |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| $\geq 7,5$ лет | 14 | 2 |
| $< 7,5$ лет | 2 | 11 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 88% (95%-й ДИ: 69 – 97%);
- 2) ДС = 85% (95%-й ДИ: 62 – 96 %);
- 3) ПЦПР = 88% (95%-й ДИ: 69–97%);
- 4) ПЦОР = 85% (95%-й ДИ: 62–96%).

Пациенты старше 57,5 лет с вероятностью 100% (95%-й ДИ: 65–100%) не достигнут ремиссии СД 2 (рисунок 10, таблица 35).

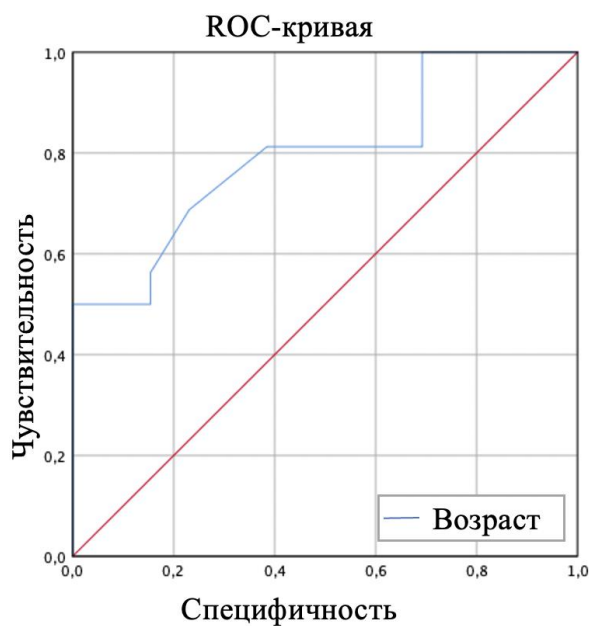


Рисунок 10 — ROC-анализ возраста пациента с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после БО (n = 29)

Таблица 35 — Матрица классификации для предсказания недостижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после бариатрической операции с использованием отрезной точки возраста перед операцией, равной 57,5 годам

| Возраст | Отсутствие ремиссии СД 2 | Достижение ремиссии СД 2 |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| $\geq 57,5$ лет | 8 | 0 |
| $< 57,5$ лет | 8 | 13 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 50% (95%-й ДИ: 33–50%);
- 2) ДС = 100% (95%-й ДИ: 79–100%);
- 3) ПЦПР = 100% (95%-й ДИ: 65–100%);
- 4) ПЦОР = 62% (95%-й ДИ: 49–62%).

Пациенты с максимальным снижением массы тела 16 кг и более в анамнезе до проведения БО с вероятностью 69% (95%-й ДИ: 49–79%) достигнут ремиссии СД 2, пациенты с максимальным снижением массы тела менее 16 кг не достигнут ремиссии СД 2 в 85% случаев (95%-й ДИ: 61–97%) (рисунок 11, таблица 36).

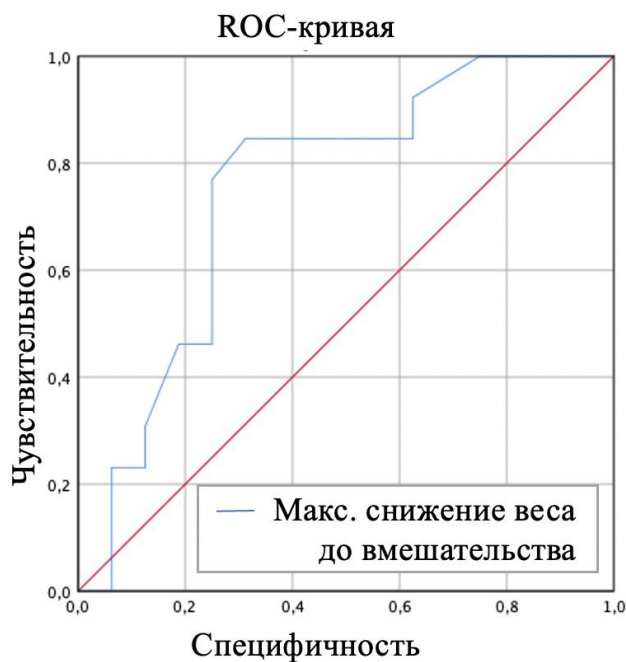


Рисунок 11 — ROC-анализ «максимальное снижение массы тела до вмешательства» с целью прогноза ремиссии СД 2 через 6 месяцев после бариатрической операции (n = 29)

Таблица 36 — Матрица классификации для предсказания достижения ремиссии СД 2 через 6 месяцев после бариатрической операции с использованием отрезной точки максимального снижения массы тела в анамнезе до вмешательства, равной 16 кг

| Максимальное снижение массы тела в анамнезе | Достижение ремиссии СД 2 | Отсутствие ремиссии СД 2 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ≥ 16 кг | 11 | 5 |
| < 16 кг | 2 | 11 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 85% (95%-й ДИ: 61–97%);
- 2) ДС = 69% (95%-й ДИ: 49–79%);
- 3) ПЦПР = 69% (95%-й ДИ: 49–79%);
- 4) ПЦОР = 85% (95%-й ДИ: 61–97%).

Таким образом, проведенные ROC-анализы могут указывать на то, что уровни AGEs, гликированного гемоглобина, ИРИ, а также возраст и продолжительность СД 2 могут выступать предиктивными маркерами для оценки наступления ремиссии СД 2 или ее отсутствия после бариатрической операции, а именно ГШ с наложением одного анастомоза.

В связи с чем возможно построение модели логистической регрессии для предоперационного прогнозирования развития ремиссии СД 2 после БО.

С целью улучшения точности прогнозирования ремиссии СД 2 было решено использовать метод многомерного анализа — логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов использовали 7 показателей: ИРИ, HbA1c, глюкоза, AGEs, продолжительность СД 2, возраст, максимальное снижение массы тела до вмешательства. Отклик — ремиссия СД 2 через 6 месяцев.

Предварительно был выполнен корреляционный анализ с целью исключения признаков, обладающих сильной корреляцией друг с другом (таблица 37).

Таблица 37 — Корреляционный анализ предикторов, включенных в логистический регрессионный анализ (n = 29)

| Признаки | | р, метод Спирмена | p ₀ | r |
|------------------------|---|-------------------|----------------|-------|
| ИРИ | HbA1c | 0,298 | 0,031 | - |
| | Глюкоза | 0,797 | 0,050 | - |
| | AGEs | 0,707 | 0,048 | - |
| | Продолжительность СД 2 | 0,028 | 0,012 | -0,41 |
| | Возраст | 0,094 | 0,026 | - |
| | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 0,030 | 0,014 | 0,40 |
| HbA1c | Глюкоза | 0,012 | 0,007 | 0,46 |
| | AGEs | 0,346 | 0,036 | - |
| | Продолжительность СД 2 | 0,046 | 0,019 | 0,37 |
| | Возраст | 0,531 | 0,043 | - |
| | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 0,635 | 0,045 | - |
| Глюкоза | AGEs | 0,097 | 0,029 | - |
| | Продолжительность СД 2 | 0,335 | 0,033 | - |
| | Возраст | 0,455 | 0,040 | - |
| | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 0,370 | 0,038 | - |
| AGEs | Продолжительность СД 2 | 0,071 | 0,021 | - |
| | Возраст | 0,088 | 0,024 | - |
| | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 0,016 | 0,010 | -0,44 |
| Продолжительность СД 2 | Возраст | 0,002 | 0,005 | 0,54 |
| | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 0,034 | 0,017 | -0,40 |

| | | | | |
|---|---|--------|-------|-------|
| Возраст | Максимальное снижение массы тела до вмешательства | <0,001 | 0,002 | -0,64 |
| Примечание: для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). HbA1c – гликированный гемоглобин. ИРИ — иммунореактивный инсулин | | | | |

Таким образом, сильных корреляций между признаками не наблюдалось.

Использовали пошаговое исключение признаков. В результате было построено 7 логистических регрессионных моделей с уровнем значимости каждой $p < 0,001$ (критерий χ^2). Лучший результат был получен на 3 шаге ($p < 0,001$, критерий χ^2 , $P_0 = 0,007$, поправка Бенджамини-Хохберга, проверено 7 гипотез) с включением 5 признаков: ИРИ, HbA1c, глюкоза, возраст, максимальное снижение массы тела до вмешательства.

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (3)$$

где $z = 46,765 + 0,246 * \text{ИРИ} - 2,651 * \text{ХHbA1c} - 2,239 * \text{Х Глюкоза} - 0,553 * \text{Х Возраст} + 0,414 * \text{Х Максимальное снижение массы тела до вмешательства}$

Характеристики независимых признаков, вошедших в модель представлены в таблице 38.

Таблица 38 — Характеристика признаков, вошедших в логистическую регрессионную модель

| Признак | ОШ, 95% ДИ | p, критерий Вальда |
|---|----------------------|--------------------|
| Возраст | 0,575 (0,253; 1,308) | 0,187 |
| HbA1c | 0,071 (0; 26,994) | 0,382 |
| ИРИ | 1,279 (0,901; 1,815) | 0,168 |
| Глюкоза | 0,107 (0,007; 1,622) | 0,107 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства | 1,514 (0,747; 3,066) | 0,250 |

Матрица классификации представлена в таблице 39.

Таблица 39 — Матрица классификации пациентов с ремиссией СД 2 и без с использованием логистической регрессионной модели

| Прогноз модели | Достижение ремиссии СД 2 | Отсутствие ремиссии СД 2 |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Достижение ремиссии СД 2 | 15 | 1 |
| Недостижение ремиссии СД 2 | 1 | 12 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 94% (95%-й ДИ: 76–99%);
- 2) ДС = 92% (95%-й ДИ: 71–99%);
- 3) ПЦПР = 94% (95%-й ДИ: 76–99%);
- 4) ПЦОР = 93% (95%-й ДИ: 71–99%).

Таким образом, разработанная логистическая регрессионная модель прогнозирует ремиссию СД 2 через 6 месяцев с вероятностью 76-99% и исключает ее с вероятностью 71-99%.

3.2.4 Заключение по подразделу 3.2.3

При сравнении двух групп пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2 после БО нами выявлено:

- в течение 6 месяцев после БО, независимо от достижения ремиссии СД 2, наблюдается снижение массы тела с изменением композиционного состава тела, включая уменьшение как общего содержания жировой массы, так и мышечной массы, улучшение гликемического профиля, изучаемых метаболических параметров и степени ИР;

- у пациентов, достигших ремиссии СД 2, отмечаются изменения уровней показателей оси AGEs-RAGE. Во-первых, как и в группе со снижением массы тела более чем на 20%, наблюдается повышение уровня AGEs, однако это не оказывает отрицательного влияния на метаболические характеристики пациентов в периоде наблюдения. Во-вторых, отмечается снижение уровня EN-RAGE, что может косвенно свидетельствовать о снижении риска сердечно-сосудистых неблагоприятных событий;

- уровни AGEs, ИРИ, гликированного гемоглобина, а также возраст, продолжительность СД 2, максимальное снижение массы тела (кг) в анамнезе могут служить предикторами развития или отсутствия ремиссии СД 2;

- на основании полученных данных построена математическая модель прогнозирования ремиссии СД 2 на фоне БО.

3.3 Эффекты медикаментозного (семаглутид) вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

3.3.1 Анализ группы пациентов на фоне терапии семаглутидом

3.3.1.1 Анализ динамики изменений в композиционном составе тела на фоне терапии семаглутидом

В группе МТ на фоне терапии семаглутидом 1 мг/нед. выявлено статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, ОТ, площади висцерального жира, общего содержания жира, процентного содержания жира. Через 6 месяцев терапии отмечено снижение общей мышечной массы по сравнению с исходным показателем (таблица 40). Медиана процентного снижения массы тела через 3 месяца на фоне терапии составила 4% [2;7], через 6 месяцев от начала вмешательства — 7% [3;12] от исходной массы тела; в период с 3-его до 6-го месяца — 2% [1;5]. В первые 3 месяца наблюдалось более выраженное процентное снижение массы тела в сравнении с последующими 3 месяцами на фоне терапии ($p < 0,002$). Снижение массы тела более чем на 5% от исходного уровня в период наблюдения достигли 56% пациентов через 6 месяцев после операции (таблица 41).

Таблица 40 — Динамика изменений в композиционном составе тела на фоне МТ

| Показатель | До терапии (n = 24) | 3 месяца (n = 24) | 6 месяцев (n = 24) | p_1 | p_0 | p, post-hoc | p_0 для post- hoc |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|--|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | I | 2 | 3 | | | | |
| Масса тела, кг | 125,35 [109,90; 135,45] | 120,20 [103,70; 129,30] | 116,60 [100,90; 126,00] | <0,001 | 0,002 | $p_{1-2} < \mathbf{0,001}$ $p_{1-3} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} < \mathbf{0,001}$ | $p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,050$ |
| ИМТ, кг/м ² | 42,92 [39,83; 46,31] | 41,82 [38,21; 43,8] | 40,02 [37,49; 43,47] | <0,001 | 0,003 | $p_{1-2} < \mathbf{0,001}$ $p_{1-3} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} < \mathbf{0,001}$ | $p_{1-2} = 0,050$ $p_{1-3} = 0,017$ $p_{2-3} = 0,033$ |
| ОТ, см | 130,0 [118,5; 136,0] | 128,0 [115,0; 131,5] | 121,5 [114,5; 131,0] | <0,001 | 0,005 | $p_{1-2} < \mathbf{0,001}$ $p_{1-3} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} < \mathbf{0,001}$ | $p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,050$ |
| Площадь висцераль- ного жира, см ³ | 256,90 [244,95; 274,90] | 252,30 [230,90; 274,05] | 246,35 [215,70; 267,10] | <0,001 | 0,006 | $p_{1-2} < \mathbf{0,001}$ $p_{1-3} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} < \mathbf{0,001}$ | $p_{1-2} = 0,050$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,017$ |

Продолжение таблицы 40

| | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|-------|---|---|
| Содержание жира, кг | 54,60 [50,45; 65,10] | 53,70 [46,55; 60,70] | 52,40 [45,00; 57,50] | <0,001 | 0,008 | p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,033 |
| Общий процент жира, % | 50,90 [46,10; 53,45] | 48,70 [44,75; 52,65] | 47,70 [42,25; 52,45] | <0,001 | 0,010 | p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,033 |
| Содержание мышц, кг | 33,20 [29,65; 42,00] | 32,10 [27,45; 40,25] | 31,65 [27,20; 40,20] | <0,001 | 0,013 | p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,831 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии | | | | | | | |

Таблица 41 — Достижение снижения массы тела свыше 5% от исходной в группе МТ

| | |
|---|-----------------|
| Снижение массы тела более 5% | Через 6 месяцев |
| Да, n (%) | 14 (56) |
| Нет, n (%) | 11 (44) |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. | |

3.3.1.2 Анализ динамики изменения инсулинорезистентности на фоне терапии семаглутидом

Согласно данным М-индекса, наблюдается улучшение чувствительности к инсулину, однако степень ИР на фоне лечения не изменяется: до и через 6 месяцев терапии у пациентов данной группы сохраняется средняя степень ИР по медианным значениям М-индекса (таблица 42).

Таблица 42 — Динамика изменения ИР на фоне МТ

| Показатель | N | До терапии (n = 24) | N | 3 месяца (n = 24) | N | 6 месяцев (n = 24) | p | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|---------------------|----|-------------------------|---|----------------------|----|-------------------------|--------------------------|----------------|-------------|-----------------------------|
| | | Me [Q1; Q3] | | Me [Q1; Q3] | | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | | I | | 2 | | 3 | | | | |
| М-индекс, мг/кг/мин | 25 | 2,21 [1,56; 3,22] | - | - | 25 | 2,70 [2,22; 4,29] | 0,002¹ | 0,017 | - | - |

Продолжение таблицы 42

| | | | | | | | | | | |
|---|----|--------------------------|----|--------------------------|----|-------------------------|---------------------|-------|--|---|
| НОМА-IR, у.ед. | 24 | 9,20 [5,44; 14,42] | 24 | 6,07 [3,84; 12,69] | 24 | 6,95 [3,98; 7,97] | 0,029 ^{2*} | 0,027 | p₁₋₂=0,012 p ₁₋₃ =0,109 p ₂₋₃ =0,838 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. 2 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. НОМА-IR — гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности | | | | | | | | | | |

3.3.1.3 Анализ динамики изменений показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β-клеток поджелудочной железы у пациентов на фоне терапии семаглутидом

На фоне 6-месячной терапии семаглутидом у пациентов отмечается улучшение показателей углеводного обмена, однако терапия не оказывает статистически значимого влияния на инсулинсекреторный потенциал β-клеток (таблица 43). Ремиссии СД 2 в период наблюдения достигли включенных в исследование пациента (таблица 44). Изменения схемы и структуры сахароснижающей терапии отражены в таблицах 45, 46.

Таблица 43 — Динамика изменений показателей углеводного обмена и инсулинсекретирующей функции β-клеток поджелудочного железы у пациентов на фоне МТ

| Показатель | До терапии (n = 24) | 3 месяца (n = 24) | 6 месяцев (n = 24) | p ₁ | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|----------------|---|---|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | | |
| НbA1c, % | 7,30 [6,30; 8,30] | 6,10 [5,70; 6,60] | 6,00 [5,75; 6,55] | <0,001 | 0,011 | p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,502 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 7,62 [6,27; 10,50] | 6,57 [5,26; 7,20] | 6,11 [5,15; 7,39] | <0,001 | 0,016 | p₁₋₂=0,004 p₁₋₃=0,001 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,050 |
| С-пептид, нг/мл | 4,03 [3,12; 6,61] | 4,69 [3,73; 6,27] | 4,42 [3,62; 5,11] | 0,747 | 0,047 | - | - |
| ИРИ, мкЕ/мл | 19,03 [15,37; 45,16] | 22,08 [12,76; 40,96] | 22,98 [16,11; 30,49] | 0,819 | 0,048 | - | - |

| | | | | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|-------|---|---|
| НОМА-%β, у.ед. | 137,03 [42,85; 266,09] | 169,46 [110,16 ; 260,68] | 161,55 [129,57; 227,76] | 0,137 | 0,032 | - | - |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-%β — Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток, HbA1c- гликированный гемоглобин | | | | | | | |

Таблица 44 — Достижение ремиссии СД 2 в группе МТ

| Наличие ремиссии | Через 6 месяцев |
|--|-----------------|
| Да, n (%) | 2 (8) |
| Нет, n (%) | 23 (92) |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот | |

Таблица 45 — Изменение структуры сахароснижающей терапии в группе МТ

| Показатель | До вмешате- льства | 3 месяца | 6 месяцев | p | p ₀ |
|---|--------------------------|------------|------------|---|----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Монотерапия, n (%) | 3 (12,00) | 3 (12,00) | 3 (12,00) | — | — |
| Двойная комбинация препаратов, n (%) | 12 (48,00) | 12 (48,00) | 12 (48,00) | | |
| Тройная комбинация препаратов, n (%) | 10 (40,00) | 10 (40,00) | 10 (40,00) | — | — |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий Стюарта-Максвелла | | | | | |

Таблица 46 — Изменение схемы сахароснижающей терапии в группе МТ

| Показатель | До вмешате- льства | 3 месяца | 6 месяцев | p | p ₀ |
|---|--------------------------|------------|------------|---|---|
| | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Метформин, n (%) | 21 (84,00) | 21 (84,00) | 21 (84,00) | p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| Препараты сульфонилмочеви ны, n (%) | 4 (16,00) | 4 (16,00) | 4 (16,00) | p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |

Продолжение таблицы 46

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|---|---|
| иДПП-1, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | — | — |
| иНГЛТ-2, n (%) | 8 (32) | 8 (32) | 8 (32) | p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| арГПП-1, n (%) | 25 (100) | 25 (100) | 25 (100) | p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| Длинный инсулин, n (%) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | — | — |
| Базис-болюсная инсулиноterapia, n(%) | 2 (8,00) | 2 (8,00) | 2 (8,00) | p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Применен критерий Мак-Немара | | | | | |

В подразделе 3.3.2 приведен сравнительный анализ двух групп в зависимости от снижения массы тела. Анализ групп в зависимости от достижения ремиссии СД 2 не проводился ввиду малой численности пациентов, достигших ремиссии СД 2.

3.3.1.4 Анализ динамики изменений основных биохимических показателей на фоне терапии семаглутидом

Через 6 месяцев на фоне лечения семаглутидом отмечается статистически значимое снижение уровней АЛТ, триглицеридов (таблица 47).

Таблица 47 — Динамика изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей пациентов на фоне МТ

| Показатель | До терапии (n = 24) | 3 месяца (n = 24) | 6 месяцев (n = 24) | p ₁ | p ₀ | p, post- hoc | p ₀ для post- hoc |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 145,5 [133,0; 161,0] | 150,0 [134,0; 160,5] | 149,5 [126,5; 162,5] | 0,228 | 0,035 | - | - |
| Общий белок, г/л | 74,00 [69,90; 75,50] | 74,45 [72,15; 76,45] | 73,75 [70,60; 75,30] | 0,969 | 0,050 | - | - |

| | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|--|---|
| АЛТ, Ед/л | 28,25 [20,85; 58,65] | 22,35 [15,95; 33,85] | 18,25 [16,90; 37,50] | 0,011 | 0,024 | p₁₋₂=0,008 p ₁₋₃ =0,046 p ₂₋₃ =0,540 | p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,050 |
| АСТ, Ед/л | 23,25 [19,30; 32,95] | 19,80 [17,85; 28,65] | 20,15 [17,05; 23,35] | 0,249 | 0,037 | - | - |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 12,20 [9,20; 15,10] | 11,50 [9,90; 16,80] | 11,15 [8,15; 18,10] | 0,594 | 0,045 | - | - |
| Креатинин, мкмоль/л | 73,5 [64,75; 88,20] | 73,85 [66,55; 91,85] | 73,05 [62,20; 87,85] | 0,127 | 0,031 | - | - |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 337,18 [289,10; 397,88] | 344,52 [300,42; 399,20] | 331,96 [294,06; 380,88] | 0,453 | 0,042 | - | - |
| Холестерин общий, ммоль/л | 4,56 [3,57; 5,89] | 3,97 [3,28; 5,02] | 3,8 [3,34; 4,38] | 0,188 | 0,034 | - | - |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 2,71 [1,76; 3,72] | 2,25 [1,83; 3,38] | 2,12 [1,61; 2,86] | 0,582 | 0,044 | - | - |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,15 [0,98; 1,35] | 1,05 [0,96; 1,26] | 1,17 [1,11; 1,27] | <0,001 | 0,014 | p₁₋₂=0,008 p ₁₋₃ =0,689 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,050 p ₂₋₃ =0,017 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,84 [1,12; 2,33] | 1,46 [0,96; 1,97] | 1,29 [0,93; 1,74] | 0,005 | 0,023 | p ₁₋₂ =0,307 p₁₋₃=0,016 p₂₋₃=0,012 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,017 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀) | | | | | | | |

3.3.1.5 Анализ динамики изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов на фоне терапии семаглутидом

Через 6 месяцев на фоне лечения семаглутидом отмечается снижение уровней AGEs, esRAGE, через 3 месяца — снижение уровня EN-RAGE (таблица 48).

Таблица 48 — Анализ изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 у пациентов на фоне МТ

| Показатель | До терапии (n = 24) | 3 месяца (n = 24) | 6 месяцев (n = 24) | p ₁ | p ₀ | p, post-hoc | p ₀ для post-hoc |
|------------|------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|----------------|-------------|--------------------------------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | | | |

| | | | | | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------|-------|---|---|
| AGEs, нг/мл | 409,42 [184,59; 950,31] | 287,90 [184,40; 2017,40] | 372,64 [309,68; 2719,37] | 0,018 | 0,026 | p ₁₋₂ =0,838 p₁₋₃=0,005 p ₂₋₃ =0,153 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,033 |
| sRAGE, пг/мл | 1527,01 [1191,15; 1873,35] | 1274,85 [1115,507; 1713,91] | 529,76 [372,81; 637,18] | 0,260 | 0,039 | - | |
| esRAGE, нг/мл | 16,47 [15,19; 18,66] | 16,28 [14,18; 18,25] | 6,38 [5,46; 7,784] | 0,002 | 0,019 | p ₁₋₂ =0,153 p₁₋₃=0,005 p₂₋₃=0,025 | p ₁₋₂ =0,050 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,033 |
| HMGB1, пг/мл | 33652,50 [6860,35; 67004,40] | 29028,35 [7861,30; 53613,30] | 188,48 [58,59; 541,87] | 0,315 | 0,040 | - | |
| EN- RAGE, нг/мл | 3,90 [2,81; 6,77] | 3,41 [1,88; 5,78] | 2,26 [1,47; 3,57] | 0,002 | 0,021 | p₁₋₂=0,016 p₁₋₃=0,016 p₂₋₃<0,001 | p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,050 p ₂₋₃ =0,017 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀) | | | | | | | |

3.3.1.6 Анализ ассоциации показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 с наиболее изменяемыми показателями у пациентов через 6 месяцев терапии семаглутидом

В связи с выявленными изменениями ряда показателей у пациентов на фоне лечения, был проведен корреляционный анализ между исходными уровнями лигандов RAGE и его изоформ с изменением (Δ) других показателей пациентов (таблица 49). Корреляционный анализ выполнен с целью поиска предикторов исходов терапии семаглутидом.

Анализ данных выявил на уровне статистической тенденции умеренную положительную корреляцию между esRAGE и Δ массы тела, Δ ИМТ, Δ ОТ, а также между EN-RAGE и Δ глюкозы плазмы натощак у пациентов после терапии семаглутидом (таблица 50).

Таблица 49 — Характеристика изменений показателей, продемонстрировавших статистически значимые изменения через 6 месяцев после МТ

| Показатель (n = 25) | Me [Q1; Q3] |
|--|---------------------|
| Δ Масса тела, кг | 9,10 [2,90; 13,60] |
| Δ ИМТ, кг/м ² | 2,97 [1,23; 5,26] |
| Δ ОТ, см | 5,00 [3,00; 11,00] |
| Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 11,10 [5,10; 26,00] |
| Δ Содержание жира, кг | 5,7 [1,8; 9,2] |
| Δ Общий процент жира, % | 1,70 [1,10; 3,30] |
| Δ Содержание мышц, кг | 1,20 [0,40; 2,20] |
| Δ М-индекс | 0,52 [0,13; 1,45] |
| Δ HbA1c | 1,10 [0,50; 1,50] |
| Δ Глюкоза плазмы натощак | 1,08 [0,74; 2,94] |

| | |
|---|---------------------|
| Δ АЛТ | 5,15 [-0,90; 19,55] |
| Δ Холестерин ЛПВП | 0,021 [-0,05; 0,12] |
| Δ Триглицериды | 0,38 [0,09; 0,98] |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA1c — гликированный гемоглобин | |

Таблица 50 — Корреляционный анализ исходных значений esRAGE, EN-RAGE, AGEs и HMGB1 с изменением статистически значимо изменяющихся изучаемых показателей у пациентов на фоне МТ (n = 25)

| | | г, коэффициент корреляции | р, метод Спирмена | р ₀ |
|---------|---|---------------------------|-------------------|----------------|
| esRAGE | Δ Масса тела, кг | 0,442 | 0,027* | 0,003 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,450 | 0,024* | 0,002 |
| | Δ ОТ, см | 0,566 | 0,003* | 0,001 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 0,241 | 0,246 | 0,024 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,395 | 0,050 | 0,005 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,222 | 0,285 | 0,021 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,131 | 0,533 | 0,029 |
| | Δ М-индекс | 0,042 | 0,841 | 0,041 |
| | Δ HbA1c | 0,0015 | 0,994 | 0,048 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак | 0,297 | 0,149 | 0,011 |
| | Δ АЛТ | 0,245 | 0,238 | 0,016 |
| | Δ Холестерин ЛПВП | -0,287 | 0,165 | 0,012 |
| | Δ Триглицериды | -0,253 | 0,222 | 0,014 |
| EN-RAGE | Δ Масса тела, кг | -0,358 | 0,078 | 0,009 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | -0,306 | 0,136 | 0,010 |
| | Δ ОТ, см | -0,124 | 0,552 | 0,033 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 0,386 | 0,056 | 0,006 |
| | Δ Содержание жира, кг | -0,023 | 0,912 | 0,047 |
| | Δ Общий процент жира, % | -0,111 | 0,594 | 0,034 |
| | Δ Содержание мышц, кг | -0,365 | 0,072 | 0,008 |
| | Δ М-индекс | -0,136 | 0,513 | 0,028 |
| | Δ HbA1c | 0,057 | 0,783 | 0,038 |

Продолжение таблицы 50

| | | | | |
|-------|---|--------|--------|-------|
| | Δ Глюкоза плазмы натощак | 0,425 | 0,034* | 0,004 |
| | Δ АЛТ | 0,005 | 0,979 | 0,049 |
| | Δ Холестерин ЛПВП | -0,043 | 0,838 | 0,040 |
| | Δ Триглицериды | 0,243 | 0,241 | 0,018 |
| AGEs | Δ Масса тела, кг | 0,249 | 0,230 | 0,014 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,244 | 0,240 | 0,017 |
| | Δ ОТ, см | -0,125 | 0,550 | 0,033 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | -0,036 | 0,864 | 0,043 |
| | Δ Содержание жира, кг | -0,015 | 0,945 | 0,048 |
| | Δ Общий процент жира, % | -0,037 | 0,861 | 0,042 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,087 | 0,681 | 0,036 |
| | Δ М-индекс | -0,368 | 0,748 | 0,037 |
| | Δ HbA1c | -0,368 | 0,07 | 0,007 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак | -0,138 | 0,512 | 0,027 |
| | Δ АЛТ | 0,034 | 0,872 | 0,045 |
| | Δ Холестерин ЛПВП | 0,031 | 0,884 | 0,046 |
| | Δ Триглицериды | -0,233 | 0,263 | 0,020 |
| | | | | |
| HMGB1 | Δ Масса тела, кг | 0,126 | 0,545 | 0,030 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | 0,150 | 0,471 | 0,025 |
| | Δ ОТ, см | 0,125 | 0,550 | 0,032 |
| | Δ Площадь висцерального жира, см ³ | 0,155 | 0,456 | 0,024 |
| | Δ Содержание жира, кг | 0,271 | 0,189 | 0,013 |
| | Δ Общий процент жира, % | 0,163 | 0,436 | 0,022 |
| | Δ Содержание мышц, кг | 0,044 | 0,834 | 0,039 |
| | Δ М-индекс | 0,095 | 0,651 | 0,035 |
| | Δ HbA1c | 0,034 | 0,869 | 0,044 |
| | Δ Глюкоза плазмы натощак | -0,050 | 0,810 | 0,038 |
| | Δ АЛТ | 0,162 | 0,437 | 0,023 |
| | Δ Холестерин ЛПВП | -0,138 | 0,507 | 0,026 |

| | | | | |
|---|----------------|--------|-------|-------|
| | Δ Триглицериды | -0,252 | 0,237 | 0,015 |
| Примечание: для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA1c – гликированный гемоглобин. | | | | |

3.3.1.7 Заключение по подразделу 3.3.1

В течение первых 3 месяцев наблюдается большее процентное снижение массы тела на фоне лечения, чем в последующие 3 месяца.

На фоне терапии семаглутидом в общей группе пациентов отмечено снижение уровней AGEs, EN-RAGE, триглицеридов, АЛТ, что ассоциировано с улучшением метаболического статуса пациента.

Достижение ремиссии СД 2 на фоне лечения семаглутидом отмечено в 8% случаев, достижение снижения массы тела более чем на 5% достигнуто в 56% случаев.

Терапия семаглутидом через 6 месяцев приводит к снижению массы тела, снижению содержания ЖТ в организме, повышению чувствительности к инсулину, улучшению гликемического статуса.

В связи с выявленной положительной корреляцией между исходным уровнем esRAGE и изменениями массы тела, ИМТ, ОТ, данный показатель может являться прогностическим маркером указанных изменений на фоне терапии семаглутидом.

3.3.2 Анализ результатов в зависимости от процента снижения массы тела через 6 месяцев терапии семаглутидом

3.3.2.1 Анализ результатов с целью поиска зависящих от изменения массы тела параметров на фоне терапии семаглутидом

Мы провели межгрупповой анализ между группами, различающимися по проценту снижения массы тела на фоне терапии семаглутидом. Анализ был проведен с целью выявления признаков, изменение которых связано с изменением массы тела. За отрезную точку формирования групп принято снижение массы тела от исходной на 5%.

На уровне статистической тенденции наблюдалось повышение уровня AGEs, снижение esRAGE в группе большего снижения массы тела (таблица 51). Статистически значимо снизились уровни АЛТ, глюкозы и гликированного гемоглобина в группе со снижением массы тела более чем на 5%, что подчеркивает влияние снижения массы тела на перечисленные показатели (таблица 52).

Таблица 51 — Динамика изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 в зависимости от процента снижения массы тела на фоне МТ

| Показатель | Более 5% (n = 14) | | p ¹ | p ₀ | Менее 5% (n = 11) | | p ¹ | p ₀ |
|----------------|-------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | До вмешательства | 6 месяцев | | | До вмешательства | 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 616,36 [209,43; 1055,66] | 671,50 [321,96; 70978,06] | 0,016* | 0,012 | 378,48 [180,07; 464,82] | 312,93 [237,33; 948,60] | 0,228 | 0,018 |
| sRAGE, пг/мл | 1330,63 [761,43; 1865,74] | 1642,80 [1498,32; 2001,83] | 0,267 | 0,046 | 1568,90 [1236,28; 2004,54] | 1573,16 [654,31; 1633,93] | 0,228 | 0,021 |
| esRAGE, нг/мл | 18,66 [15,97; 19,824] | 12,77 [11,06; 14,70] | 0,016* | 0,015 | 15,04 [11,74; 16,92] | 11,58 [9,99; 16,68] | 0,228 | 0,025 |
| HMGB1, пг/мл | 34311,65 [12646,50; 67944,30] | 21289,10 [5859,40; 56005,90] | 0,096 | 0,035 | 14502,00 [5859,40; 52368,20] | 1556,48 [640,96; 1624,19] | 1,000 | 0,043 |
| EN-RAGE, нг/мл | 4,16 [2,36; 6,76] | 2,37 [1,51; 3,49] | 0,061 | 0,023 | 3,88 [2,87; 10,60] | 2,30 [1,42; 4,29] | 0,228 | 0,032 |

Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции

Таблица 52 — Динамика изменений показателей ИР, метаболических биохимических показателей и композиционного состава тела пациентов в зависимости от процента снижения массы тела на фоне МТ

| Показатель | Более 5% (n = 14) | | p ¹ | p ₀ | Менее 5% (n = 11) | | p ¹ | p ₀ |
|--|----------------------------|---------------------------|------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | До терапии | 6 месяцев | | | До терапии | 6 месяцев | | |
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 2,68 [2,17; 3,37] | 2,78 [2,49; 4,42] | 0,061 | 0,027 | 1,86 [1,05; 2,21] | 2,22 [1,95; 2,96] | 0,027 | 0,004 |
| НОМА-IR, у. ед. | 6,38 [3,95; 13,74] | 5,28 [3,56; 7, 88] | 0,061 | 0,031 | 9,86 [5,75; 14,48] | 7,15 [3,90; 9,41] | 1,000 | 0,046 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,15 [0,99; 1,28] | 1,21 [1,10; 1,45] | 0,789 | 0,050 | 1,21 [0,97; 1,41] | 1,16 [1,11; 1,22] | 0,228 | 0,036 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,60 [1,00; 1,98] | 1,21 [0,91; 1,76] | 0,181 | 0,042 | 1,93 [1,23; 2,51] | 1,41 [0,86; 1,71] | 0,070 | 0,014 |
| АЛТ | 26,95 [20,10; 53,20] | 17,40 [14,70; 21,2] | 0,016 | 0,019 | 28,7 [17,60; 59,90] | 20,20 [18,1; 46,70] | 1,000 | 0,050 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,30 [5,97; 10,10] | 5,45 [4,89; 6,14] | 0,003 | 0,008 | 8,61 [7,37; 11,27] | 6,98 [5,86; 8,22] | 0,228 | 0,039 |
| HbA1c, % | 6,9 [6,1; 7,9] | 5,9 [5,6;6,1] | <0,001 | 0,004 | 7,5 [6,4; 5,70] | 6,4 [5,7; 6,9] | 0,027 | 0,007 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). ИРИ — иммунореактивный инсулин, НОМА-%β — Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток, HbA1c — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности | | | | | | | | |

3.3.2.2 Предикторы снижения массы тела на фоне терапии семаглутидом

Для выявления потенциальных предикторов снижения массы тела на фоне терапии семаглутидом был проведен межгрупповой анализ исходных показателей пациентов двух групп: «достигших снижения массы тела более чем 5%» и «не достигших снижения массы тела более чем на 5%» (таблицы 53, 54, 55).

Между группами на уровне статистической значимости выявлено различие исходных уровней esRAGE до начала терапии ($p < 0,001$) (таблица 54). Для определения диагностической ценности этого показателя был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рисунке 12.

Таблица 53 — Сравнительный анализ анамнестических показателей двух групп в зависимости от снижения массы тела на фоне МТ

| Показатель | Более 5% (n = 14) | Менее 5% (n = 11) | p ¹ | p ⁰ |
|--|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет | 60,5 [56; 64] | 53 [50; 61] | 0,123 | 0,007 |
| Длительность ожирения, годы | 37,5 [21; 40] | 23 [17; 40] | 0,469 | 0,029 |
| Продолжительность СД 2, годы | 10 [3; 14] | 6 [3; 9] | 0,248 | 0,013 |
| Минимальный ИМТ после 18 лет, кг/м ² | 25,62 [23,12; 28,54] | 28,68 [26,54; 31,62] | 0,721 | 0,039 |
| Максимальное снижение массы тела до вмешательства, кг | 11,5 [5; 30] | 12,00 [8,00; 35,00] | 0,218 | 0,011 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела | | | | |

Таблица 54 — Сравнительный анализ исходных показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 двух групп в зависимости от процента снижения массы тела на фоне МТ

| Показатель до вмешательства | Более 5% (n = 14) | Менее 5% (n = 11) | p ¹ | p ₀ |
|--|-------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| AGEs, нг/мл | 616,36 [209,43; 1055,66] | 378,48 [180,07; 464,82] | 0,344 | 0,018 |
| sRAGE, пг/мл | 1330,63 [761,43; 1865,75] | 1568,90 [1236,28; 2004,54] | 0,373 | 0,021 |
| esRAGE, нг/мл | 18,66 [15,97; 19,82] | 15,04 [11,74; 16,92] | <0,001 | 0,001 |
| HMGB1, пг/мл | 34311,65 [12646,50; 67944,30] | 14502,00 [5859,40; 52368,20] | 0,467 | 0,028 |
| EN-RAGE, нг/мл | 4,16 [2,35; 6,76] | 3,88 [2,87; 10,60] | 0,687 | 0,038 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀) | | | | |

Таблица 55 — Сравнительный анализ исходных показателей ИР, метаболических биохимических показателей и композиционного состава тела двух групп в зависимости от процента снижения массы тела на фоне МТ

| Показатель до вмешательства | Более 5% (n = 14) | Менее 5% (n = 11) | p ¹ | p ₀ |
|---|-------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 2,68 [2,17; 3,37] | 1,86 [1,05; 2,21] | 0,107 | 0,005 |
| НОМА-IR, у. ед. | 6,38 [3,95; 13,74] | 9,86 [5,75; 14,48] | 0,767 | 0,041 |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л | 1,15 [0,99; 1,28] | 1,21 [0,97; 1,41] | 0,686 | 0,036 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,60 [1,00; 1,98] | 1,93 [1,23; 2,51] | 0,467 | 0,025 |
| АЛТ | 26,95 [20,10; 53,20] | 28,7 [17,60; 59,90] | 0,979 | 0,049 |
| С-пептид, нг/мл | 4,03 [3,27; 7,28] | 3,71 [2,87; 6,44] | 0,572 | 0,034 |
| ИРИ, мкЕ/мл | 42,73 [41,33; 49,74] | 42,89 [39,47; 44,81] | 0,434 | 0,024 |
| ИМТ, кг/м ² | 51,50 [50,50; 53,10] | 50,70 [39,90; 54,20] | 0,291 | 0,017 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 256,90 [246,00; 289,80] | 250,02 [229,70; 274,10] | 0,467 | 0,026 |
| Общий процент жира, % | 51,50 [50,50; 53,10] | 50,70 [39,90; 54,20] | 0,267 | 0,015 |
| Содержание мышц, кг | 32,20 [30,10; 38,30] | 36,00 [26,60; 44,70] | 0,467 | 0,027 |
| ОТ, см | 134,5 [123,0; 142,0] | 128,0 [116,0; 134,0] | 0,979 | 0,050 |
| Содержание жира, кг | 56,35 [49,90; 65,50] | 54,10 [49,80; 63,80] | 0,267 | 0,016 |
| Масса тела, кг | 124,85 [109,00; 133,00] | 125,50 [102,70; 137,90] | 0,809 | 0,043 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 6,30 [5,97; 10,10] | 8,61 [7,37; 11,27] | 0,095 | 0,004 |
| НbA1c, % | 6,85 [6,10; 7,90] | 7,50 [6,40; 5,70] | 0,402 | 0,023 |

Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p₀). ИРИ — иммунореактивный инсулин, гомеостатическая модель определения функции β-клеток, НbA1c — гликированный гемоглобин. НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии

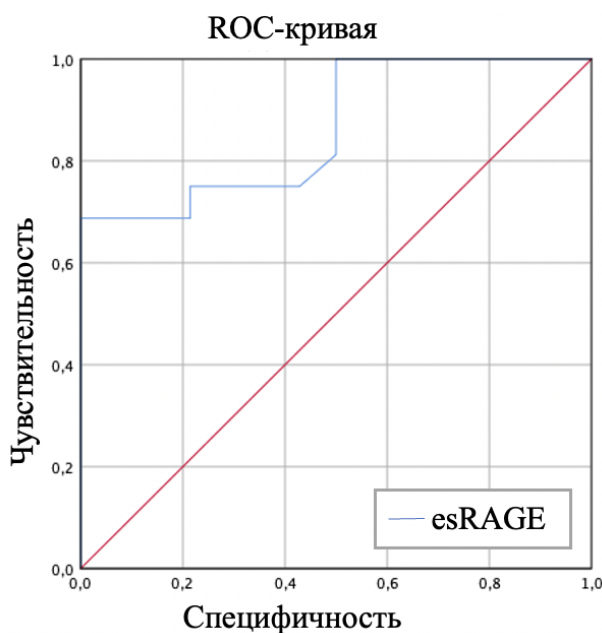


Рисунок 12 — ROC-анализ esRAGE с целью прогноза снижения массы тела через 6 месяцев после медикаментозной терапии (n = 25)

AUC = 0,860 (95%-й ДИ: 0,717–1,00). Отрезная точка esRAGE — 18,303 нг/мл. Матрица классификации представлена в таблице 56.

Таблица 56 — Матрица классификации для предсказания снижения массы тела более 5% от исходной на фоне терапии семаглутидом в период 6 месяцев с использованием отрезной точки esRAGE =18,303 до вмешательства

| | Снижение массы тела более чем на 5% от исходной | Снижение массы тела менее чем на 5% от исходной |
|---------------------|---|---|
| esRAGE более 18,303 | 9 | 0 |
| esRAGE менее 18,303 | 5 | 11 |

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 64% (95%-й ДИ: 44,8–64,3%);
- 2) ДС = 100% (95%-й ДИ: 75,2–100%);
- 3) ПЦПР = 100% (95%-й ДИ: 69,7–100%);
- 4) ПЦОР = 68,8% (95%-й ДИ: 51,7–68,8%).

Таким образом, при значении esRAGE > 18,303 нг/мл перед началом терапии семаглутидом с вероятностью 100% (95%-й ДИ: 69,7–100%) снижение массы тела будет более 5% от исходной. Это может указывать на то, что уровень esRAGE может быть предиктивным маркером для оценки снижения массы тела с помощью препарата семаглутид.

3.3.2.3 Заключение по подразделу 3.3.2

При сравнении двух групп по проценту снижения массы тела на фоне МТ, выявлено:

- снижение массы тела более чем на 5% от исходной ассоциировано с улучшением большего количества метаболических характеристик пациентов;
- на фоне снижения массы тела более чем на 5% наблюдается увеличение уровня AGEs на уровне статистической тенденции;
- при исходном уровне esRAGE выше 18,303 нг/мл с вероятностью 100% (95%-й ДИ:69,7–100%) в течение 6 месяцев на фоне терапии семаглутидом будет достигнуто снижение массы тела более чем на 5% от исходного уровня.

3.4 Сравнительный анализ результатов двух методов лечения (бариатрической операции и терапии семаглутидом)

При сравнении исходов лечения двух групп выявлено: БО эффективнее терапии семаглутида в отношении изменения композиционного состава тела, углеводного обмена, ИР (таблицы 57, 59, 60). Различий в показателях оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 на фоне лечения не выявлено (таблица 58).

Таблица 57 — Сравнение изменений в композиционном составе тела на фоне двух вмешательств

| Группа | Δ 0-3 месяцев | Δ 3-6 месяцев | Δ 0-6 месяцев |
|---|----------------------|---------------------|----------------------|
| Масса тела, кг | | | |
| БО | 24,80 [21,20; 29,60] | 7,50 [6,40; 12,60] | 35,00 [28,90; 42,40] |
| МТ | 5,15 [2,50; 8,80] | 2,49 [1,15; 5,09] | 9,1 [2,9; 13,6] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,003 | 0,003 | 0,003 |
| ИМТ, кг/м ² | | | |
| БО | 8,30 [7,70; 9,50] | 2,80 [2,50; 4,60] | 12,40 [10,10; 13,50] |
| МТ | 1,67 [0,79; 3,04] | 0,96 [0,40; 1,95] | 2,97 [1,23; 5,26] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,005 | 0,006 | 0,005 |
| ОТ, см | | | |
| БО | 17 [13; 23] | 9 [5; 13] | 24 [20; 36] |
| МТ | 3 [1; 6] | 2 [1,5; 4,5] | 5 [3; 11] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,008 | 0,008 | 0,008 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | | | |
| БО | 28,60 [15,00; 64,60] | 31,20 [9,90; 43,10] | 68,90 [35,40; 97,80] |
| МТ | 7,30 [1,19; 16,10] | 7,00 [2,15; 13,30] | 11,10 [5,10; 26,00] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,011 | 0,013 | 0,011 |

| | | | |
|--|----------------------|--------------------|----------------------|
| Содержание жира, кг | | | |
| БО | 17,40 [13,20; 19,10] | 8,00 [4,50; 12,20] | 28,30 [21,50; 30,50] |
| МТ | 3,85 [0,79; 5,60] | 2,35 [0,50; 4,30] | 5,70 [1,80; 9,20] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,013 | 0,011 | 0,013 |
| Общий процент жира, % | | | |
| БО | 4,40 [2,00; 9,30] | 3,50 [1,20; 5,40] | 8,20 [5,59; 13,40] |
| МТ | 0,94 [0,19; 2,55] | 0,50 [0,10; 2,05] | 1,70 [1,10; 3,30] |
| p ¹ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,016 | 0,017 | 0,016 |
| Содержание мышц, кг | | | |
| БО | 4,90 [2,60; 5,80] | 1,00 [0,00; 2,0] | 5,70 [3,60; 7,80] |
| МТ | 1,15 [0,20; 2,00] | 0,00 [-0,40; 0,59] | 1,20 [0,40; 2,20] |
| p ¹ | <0,001 | 0,007 | <0,001 |
| p ⁰ | 0,018 | 0,022 | 0,018 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, МТ — медикаментозная терапия, БО — бариатрическая операция | | | |

Таблица 58 — Сравнение изменений показателей оси AGEs-RAGE, EN-RAGE и HMGB1 на фоне двух вмешательств

| Группа | До вмешательства | 3 месяца | 6 месяцев |
|----------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| AGEs, нг/мл | | | |
| БО | 349,90 [233,10; 1070,10] | 369,38 [240,54; 1700,14] | 755,18 [306,01; 5200,36] |
| МТ | 440,36 [185,20; 881,80] | 287,90 [184,40; 2017,40] | 374,41 [312,93; 4481,12] |
| p ¹ | 0,581 | 0,316 | 0,655 |
| p ₀ | 0,034 | 0,039 | 0,047 |
| sRAGE, пг/мл | | | |
| БО | 1392,70 [1088,60; 1701,70] | 1470,19 [1200,00; 1603,25] | 1411,68 [1167,95; 1594,60] |
| МТ | 1518,70 [1146,00; 1865,70] | 1274,85 [1115,51; 1713,91] | 1589,29 [983,48; 1911,53] |
| p ¹ | 0,459 | 0,437 | 0,197 |
| p ₀ | 0,029 | 0,042 | 0,039 |
| esRAGE, нг/мл | | | |
| БО | 16,79 [12,10; 20,40] | 16,02 [10,20; 18,89] | 14,23 [8,51; 17,02] |
| МТ | 16,92 [15,30; 19,00] | 16,28 [14,18; 18,25] | 12,52 [10,93; 15,06] |
| p ¹ | 0,877 | 0,518 | 0,850 |
| p ₀ | 0,042 | 0,047 | 0,050 |
| HMGB1, пг/мл | | | |
| БО | 27661,10 [15966,80; 77471,00] | 19580,10 [9765,60; 50415,00] | 19604,45 [13293,45; 60571,30] |

| | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| МТ | 33252,00 [7861,30; 66064,50] | 29028,35 [7861,30; 53613,30] | 18847,70 [5859,40; 52367,40] |
| p ¹ | 0,261 | 0,944 | 0,308 |
| p ₀ | 0,026 | 0,050 | 0,042 |
| EN-RAGE, нг/мл | | | |
| БО | 5,54 [3,08; 7,76] | 3,91 [1,84; 9,02] | 2,77 [1,67; 6,87] |
| МТ | 3,92 [2,87; 6,79] | 3,41 [1,88; 5,78] | 2,30 [1,51; 3,65] |
| p ¹ | 0,558 | 0,259 | 0,309 |
| p ₀ | 0,032 | 0,036 | 0,045 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). МТ — медикаментозная терапия, БО — бариатрическая операция | | | |

Таблица 59 — Сравнение изменений показателей углеводного обмена на фоне двух вмешательств

| Группа | До вмешательства | 3 месяца | 6 месяцев |
|---|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| HbA1c, % | | | |
| БО | 7,4 [6,2; 7,9] | 6 [5,4; 6,7] | 5,4 [5,1; 5,8] |
| МТ | 7,2 [6,3; 8,2] | 6,1 [5,7; 6,6] | 6 [5,7; 6,5] |
| p ¹ | 0,959 | 0,471 | <0,001 |
| p ₀ | 0,050 | 0,044 | 0,029 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | | | |
| БО | 7,95 [6,25; 9,93] | 5,54 [4,92; 6,7] | 5,38 [4,83; 5,8] |
| МТ | 7,61 [6,24; 10,22] | 6,565 [5,26; 7,20] | 6,08 [5,07; 7,16] |
| p ¹ | 0,931 | 0,150 | 0,058 |
| p ₀ | 0,047 | 0,033 | 0,034 |
| С-пептид, нг/мл | | | |
| БО | 5,09 [3,84; 6,00] | 3,36 [2,79; 4,90] | 2,79 [2,33; 3,58] |
| МТ | 3,87 [3,19; 6,44] | 4,69 [3,73; 6,27] | 4,15 [3,43; 5,01] |
| p ¹ | 0,233 | 0,014 | <0,001 |
| p ₀ | 0,024 | 0,028 | 0,021 |
| ИРИ, мкЕ/мл | | | |
| БО | 22,25 [17,28; 34,81] | 12,91 [9,15; 21,27] | 11,32 [6,72; 15,32] |
| МТ | 18,41 [15,25; 44,20] | 22,075 [12,76; 40,96] | 22,63 [15,81; 27,83] |
| p ¹ | 0,655 | 0,005 | <0,001 |
| p ₀ | 0,037 | 0,019 | 0,024 |
| НОМА-%β, у. ед. | | | |
| БО | 100,00 [60,54; 184,96] | 113,55 [70,24; 245,22] | 119,29 [75,75; 230,51] |
| МТ | 131,03 [43,81; 262,79] | 169,46 [110,16; 260,68] | 157,788 [135,36; 210,67] |
| p ¹ | 0,863 | 0,091 | 0,123 |
| p ₀ | 0,039 | 0,031 | 0,037 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀)., МТ — медикаментозная терапия, БО — бариатрическая операция | | | |

Таблица 60 — Сравнение изменений ИР на фоне двух вмешательств

| Группа | До вмешательства | 3 месяца | 6 месяцев |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|
| М-индекс, мг/кг/мин. | | | |
| БО | 1,96 [1,46; 2,3] | - | 3,68 [3,14; 5,05] |
| МТ | 2,21 [1,56; 3,22] | - | 2,70 [2,22; 4,29] |
| p^1 | 0,116 | - | 0,024 |
| p_0 | 0,021 | - | 0,032 |
| НОМА-IR, у. ед. | | | |
| БО | 7,15 [5,62; 13,78] | 3,32 [2,34; 6,12] | 2,84 [1,63; 3,87] |
| МТ | 8,53 [5,16; 14,37] | 6,07 [3,84; 12,69] | 6,86 [3,90; 7,94] |
| p^1 | 0,903 | 0,009 | <0,001 |
| p_0 | 0,045 | 0,025 | 0,026 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). МТ — медикаментозная терапия, БО — бариатрическая операция | | | |

3.4.1 Заключение по разделу 3.4

При сравнении исходов двух методов лечения, выявлено:

- БО эффективнее в снижении массы тела, изменении композиционного состава тела, улучшении чувствительности к инсулину, коррекции гиперинсулинемии, снижении уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев после вмешательства по сравнению с терапией семаглутидом;
- однако не наблюдается различий между двумя методами лечения в изменении показателей оси AGEs-RAGE.

3.5 Анализ результатов молекулярно-клеточного этапа исследовательской работы

Молекулярно-клеточный этап данного исследования был построен на анализе адипоцитов, полученных из МСК подкожной ЖТ от доноров, включенных в клинический этап и выразивших согласие на забор биоптатов подкожной ЖТ. В таблицах 61, 62 отражена сопоставимость групп пациентов, которым была проведена биопсия подкожной ЖТ, с пациентами общей группы БО и группы МТ.

Таблица 61 — Анализ сопоставимости основных характеристик группы пациентов, которым были проведены биопсии подкожной ЖТ до и после проведения БО, с общей группой пациентов, включенных в группу БО

| Показатель | Группа пациентов, которым проводили биопсии до и после БО (n = 6) | Общая группа пациентов, которым проведена БО (n = 29) | p ₁ | p ₀ |
|--|---|---|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет | 51 [35; 62] | 46 [43; 58] | 0,949 | 0,047 |
| Длительность ожирения, годы | 25 [20; 33] | 24 [20; 30] | 0,717 | 0,033 |
| Продолжительность СД 2, годы | 4,5 [1,0; 8,0] | 8,0 [3,0; 14,0] | 0,253 | 0,013 |
| ИМТ, кг/м ² | 52,05 [43,10; 53,00] | 48,30 [40,50; 52,30] | 0,235 | 0,010 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 278,50 [259,90; 297,20] | 270,30 [258,80; 289,40] | 0,564 | 0,023 |
| Общий процент жира, % | 55,45 [54,10; 66,10] | 52,10 [49,20; 54,30] | 0,069 | 0,003 |
| Содержание мышц, кг | 39,15 [35,20; 40,70] | 38,40 [32,10; 40,70] | 0,654 | 0,030 |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 1,73 [1,18; 2,45] | 1,96 [1,46; 2,3] | 0,881 | 0,043 |
| HbA1c, % | 7,80 [6,80; 8,70] | 7,40 [6,20; 7,90] | 0,564 | 0,027 |
| С-пептид, нг/мл | 5,88 [3,52; 6,30] | 5,09 [3,84; 6,00] | 0,749 | 0,037 |
| AGEs, нг/мл | 248,82 [230,96; 1070,13] | 349,91 [233,14; 1070,13] | 0,535 | 0,020 |
| sRAGE, пг/мл | 1772,05 [1392,69; 1914,36] | 1392,69 [1088,55; 1701,66] | 0,146 | 0,007 |
| esRAGE, нг/мл | 19,81 [18,89; 20,38] | 16,79 [12,11; 20,35] | 0,428 | 0,017 |
| HMGB1, пг/мл | 34741,20 [8837,90; 107202,10] | 27661,10 [15966,80; 77471,00] | 1,000 | 0,050 |
| EN-RAGE, нг/мл | 6,13 [2,75; 8,49] | 5,54 [3,08; 7,76] | 0,749 | 0,040 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). БО — бариатрическая операция | | | | |

Таблица 62 — Анализ сопоставимости основных характеристик группы пациентов, которым были проведены биопсии подкожной ЖТ до и после проведения МТ, с общей группой пациентов, включенных в группу МТ

| Показатель | Группа пациентов, которым проводили биопсии до и после МТ (n = 5) | Общая группа пациентов, которым проведена МТ (n = 25) | p ¹ | p ₀ |
|--|---|---|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Возраст, лет | 60 [54; 63] | 60 [52; 62] | 0,706 | 0,037 |
| Длительность ожирения, годы | 40 [32; 40] | 35 [21; 40] | 0,516 | 0,013 |
| Продолжительность СД 2, годы | 10 [7; 14] | 7 [3; 12] | 0,481 | 0,007 |
| ИМТ, кг/м ² | 42,01 [38,49; 44,82] | 42,89 [39,97; 45,99] | 0,666 | 0,023 |
| Площадь висцерального жира, см ³ | 245,80 [242,90; 274,10] | 256,50 [245,80; 274,10] | 0,666 | 0,027 |
| Общий процент жира, % | 50,70 [45,90; 51,80] | 51,10 [46,30; 53,10] | 0,787 | 0,040 |
| Содержание мышц, кг | 41,40 [27,60; 43,00] | 32,80 [29,20; 41,70] | 0,666 | 0,030 |
| М-индекс, мг/кг/мин. | 2,06 [0,77; 2,60] | 2,21 [1,56; 3,22] | 0,627 | 0,017 |
| HbA1c, % | 8,20 [6,30; 8,80] | 7,20 [6,30; 8,20] | 0,787 | 0,040 |
| С-пептид, нг/мл | 4,55 [3,71; 7,28] | 3,87 [3,19; 6,44] | 0,627 | 0,020 |
| AGEs, нг/мл | 185,19 [179,46; 464,82] | 440,36 [185,19; 881,77] | 0,481 | 0,010 |
| sRAGE, пг/мл | 1535,28 [1146,02; 1568,90] | 1518,74 [1146,02; 1865,75] | 0,872 | 0,050 |
| esRAGE, нг/мл | 18,202 [16,02; 18,98] | 16,92 [15,33; 18,98] | 0,666 | 0,033 |
| HMGB1, пг/мл | 52368,20 [33252,00; 70043,90] | 33252,00 [7861,30; 66064,50] | 0,448 | 0,003 |
| EN-RAGE, нг/мл | 3,57 [2,91; 5,95] | 3,92 [2,87; 6,79] | 0,829 | 0,047 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 – U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). МТ – медикаментозная терапия | | | | |

3.5.1 Оценка экспрессии mRAGE в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной жировой ткани до и через 6 месяцев после вмешательства

Взаимодействие с рецептором mRAGE его лигандов, таких как AGEs, EN-RAGE, HMGB1, уровень которых мы изучали в клинической части работы, приводит к активации различных сигнальных провоспалительных путей, играющих значимую роль в развитии ассоциированных с ожирением заболеваний. Рядом исследований показаны повышенная экспрессия mRAGE в ЖТ в моделях ожирения и влияние активации mRAGE на развитие гипертрофии адипоцитов, снижение термогенеза, привлечение M1 макрофагов. Кроме того, описана связь активации mRAGE с развитием ИР и СД 2 [43]. Для оценки экспрессии данного рецептора на фоне терапии семаглутидом и БО мы провели анализ количества рецептора mRAGE в бежевых и белых адипоцитах методом иммуноблоттинга (рисунок 13, 14).

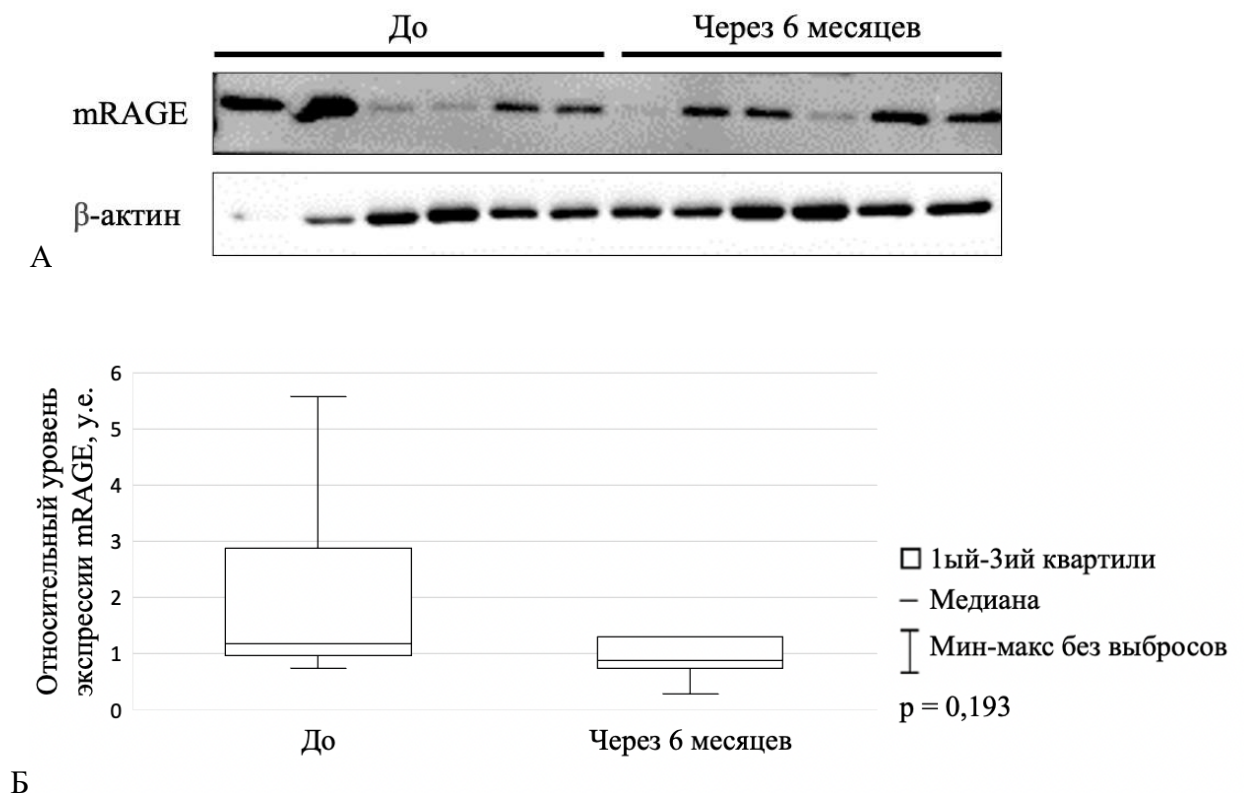


Рисунок 13 — Количественное определение уровней рецептора mRAGE в белых адипоцитах методом иммуноблоттинга на фоне БО

А) репрезентативные иммуноблоттинги экспрессии mRAGE на фоне БО, $n = 6$

Б) количественный анализ уровня mRAGE на фоне БО, $n = 6$

p — критерий Вилкоксона

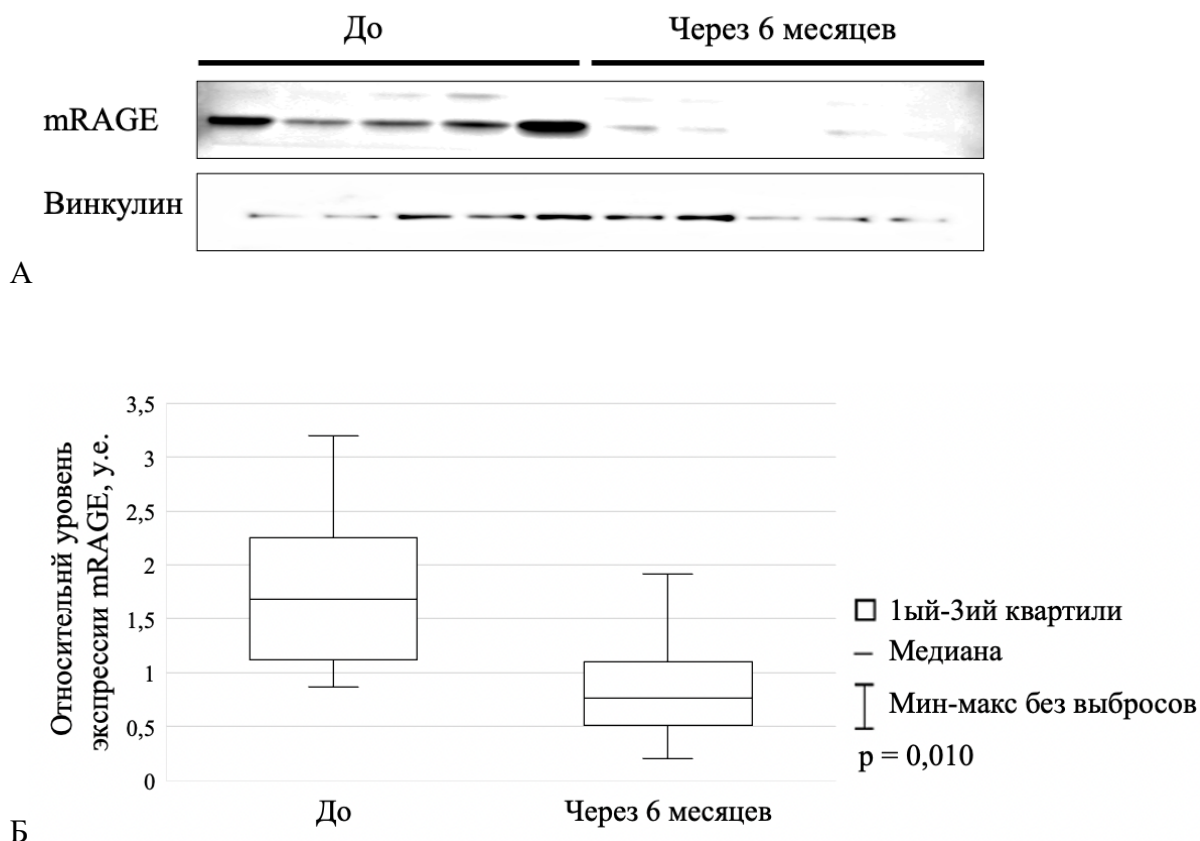


Рисунок 14 — Количественное определение уровней рецептора mRAGE в белых адипоцитах методом иммуноблоттинга на фоне семаглутида

А) репрезентативные иммуноблоттинги экспрессии mRAGE на фоне терапии семаглутидом, n = 5

Б) количественный анализ уровня mRAGE на фоне терапии семаглутидом, n = 5

p — критерий Вилкоксона

Терапия семаглутидом в течение 6 месяцев статистически значительно снижает уровень экспрессии mRAGE в белых адипоцитах, полученных из МСК биоптатов подкожной ЖТ, в то время как БО не вызывает статистически значимых изменений на уровень экспрессии mRAGE (рисунок 13, 14).



Рисунок 15 — Количественное определение уровней рецептора mRAGE в бежевых адипоцитах методом иммуноблоттинга на фоне БО

А) репрезентативные иммуноблоттинги экспрессии mRAGE на фоне БО, n = 6

Б) количественный анализ уровня mRAGE на фоне БО, n = 6

p — критерий Вилкоксона

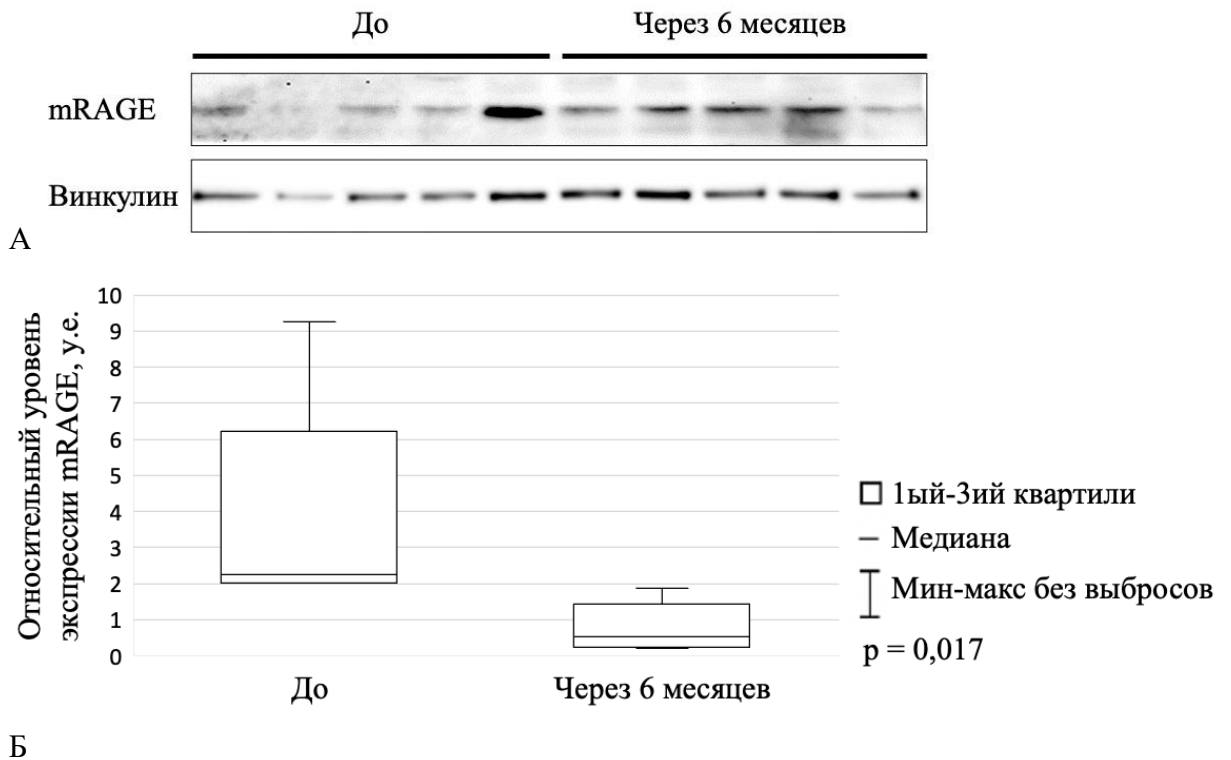


Рисунок 16 — Количественное определение уровней рецептора mRAGE в бежевых адипоцитах методом иммуноблоттинга на фоне терапии семаглутидом

А) репрезентативные иммуноблоттинги экспрессии mRAGE на фоне терапии семаглутидом, n = 5

Б) количественный анализ уровня mRAGE на фоне терапии семаглутидом, n = 5

p — критерий Вилкоксона.

3.5.2 Заключение по подразделу 3.5.1

Таким образом, нами показано, что семаглутид снижает экспрессию mRAGE в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ через 6 месяцев после начала терапии; изменение экспрессии данного рецептора в группе БО не выявлено.

3.5.3 Оценка активирующего фосфорилирования киназ JNK1/2 в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной жировой ткани до и через 6 месяцев после вмешательства

Экспрессия mRAGE приводит к активации AP-1 зависимого сигнального каскада, являющегося одним из основных путей воспалительного процесса в клетках. AP-1 представляет собой транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию провоспалительных цитокинов и других генов воспаления. Активность данного транскрипционного фактора регулируют протеинкиназы JNK1/2. Для оценки уровня активности данного воспалительного пути провели анализ активационного фосфорилирования.

БО в белых и бежевых адипоцитах в течение 6 месяцев не вызывает изменений в уровне фосфорилирования JNK1/2-T183/Y185 и экспрессии JNK1/2 (рисунок 17, 18, 19, 20).

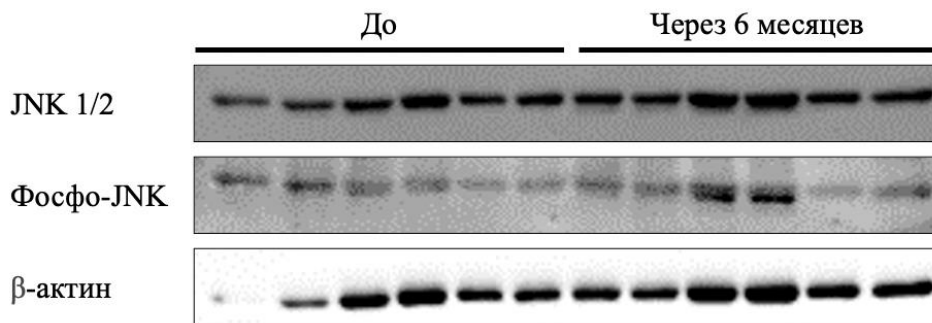


Рисунок 17 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ на фоне БО. Репрезентативные иммуноблоттинги фосфорилирования и экспрессии JNK (n = 6)

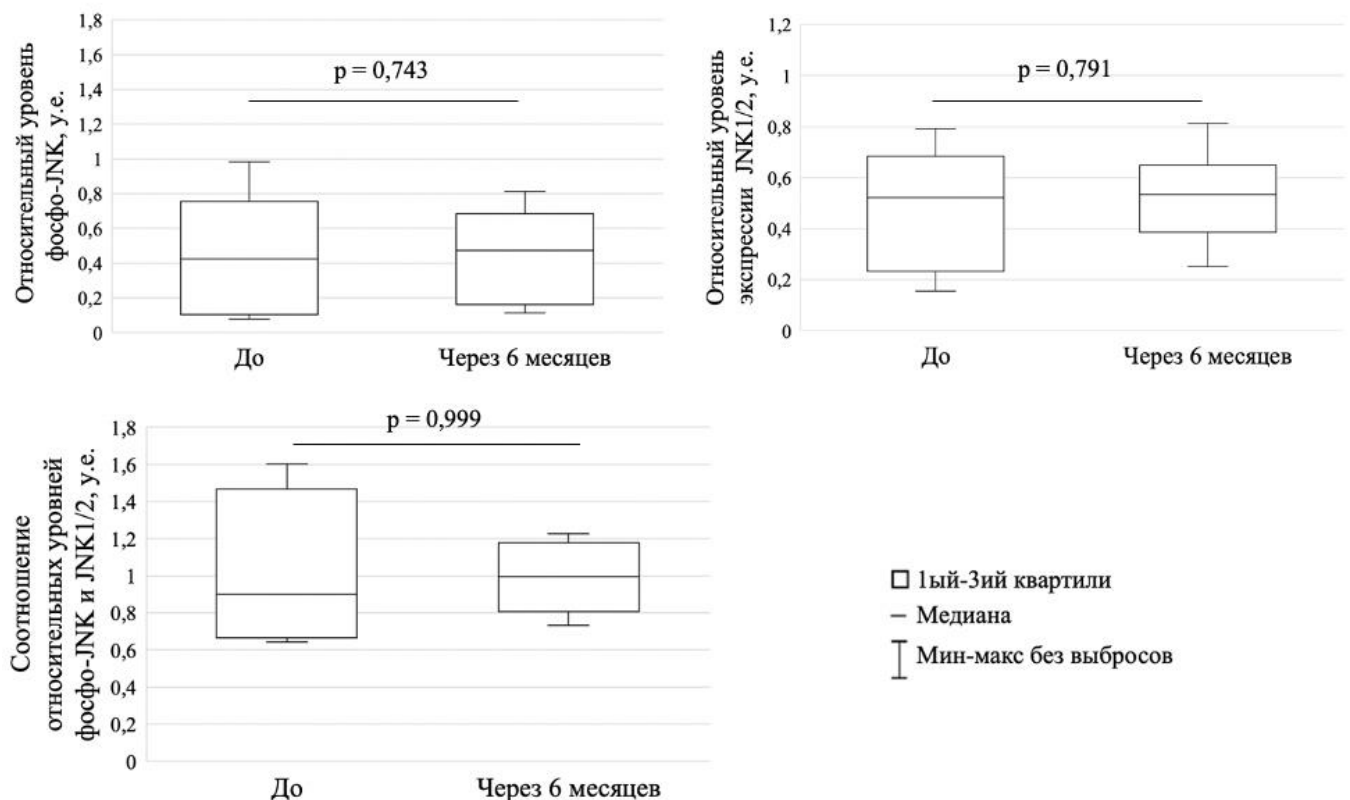


Рисунок 18 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне БО. Количественный анализ уровня экспрессии/фосфорилированной формы JNK (n = 6)

p — критерий Вилкоксона

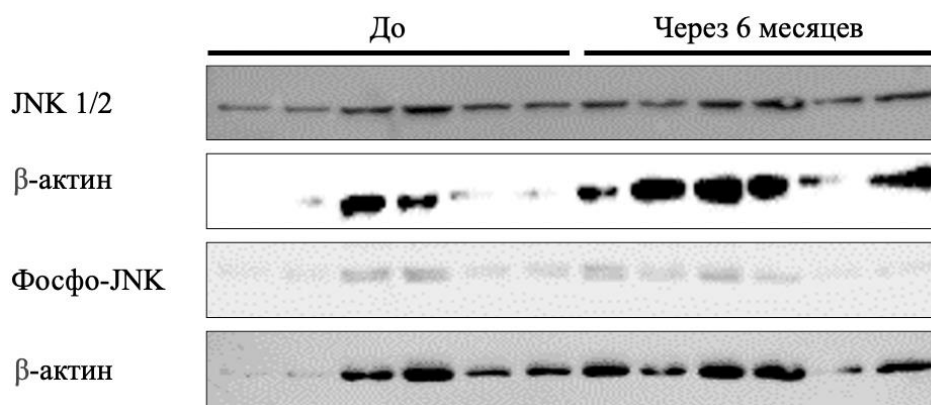


Рисунок 19 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ на фоне БО.

Репрезентативные иммуноблоттинги фосфорилирования и экспрессии JNK (n = 6)

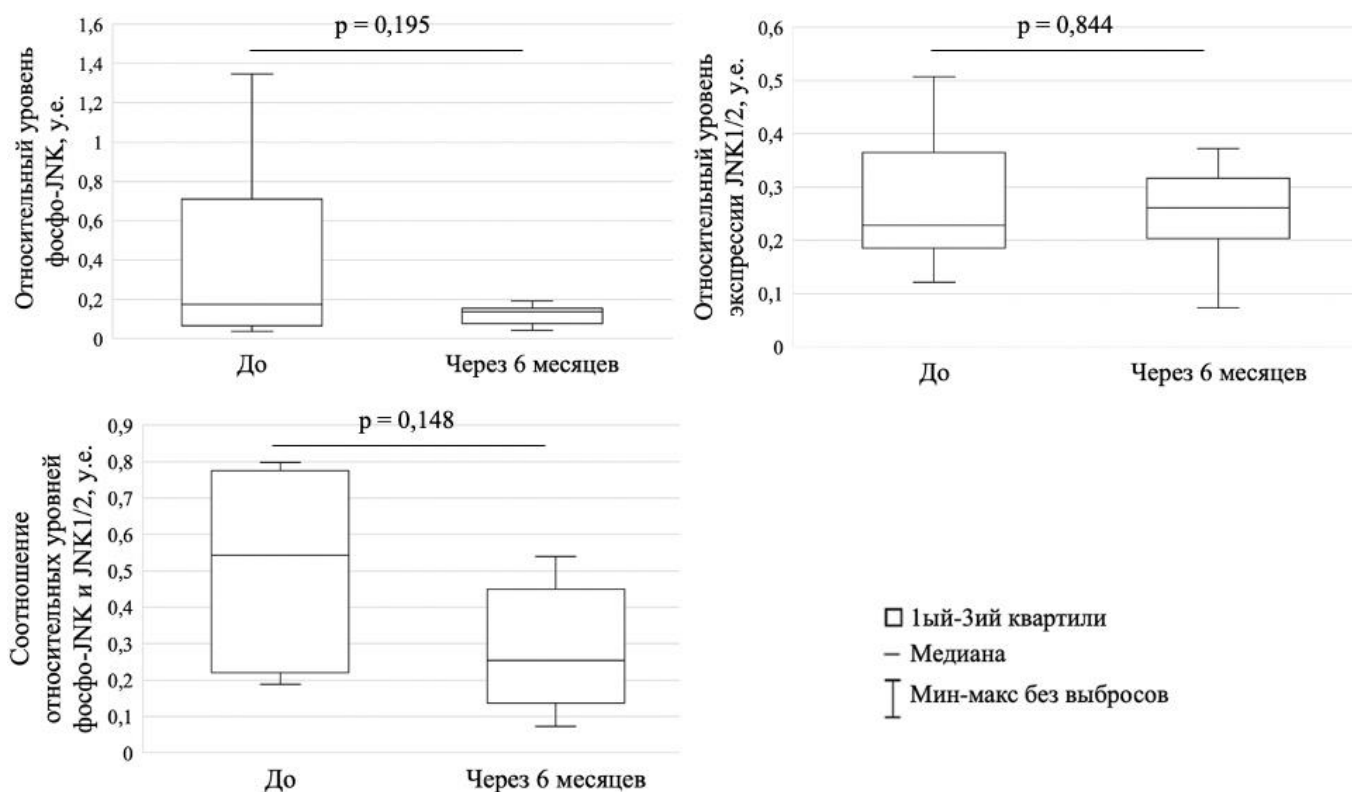


Рисунок 20 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ на фоне БО.

Количественный анализ уровня экспрессии/фосфорилированной формы JNK (n = 6)

p — критерий Вилкоксона

Терапия семаглутидом в белых адипоцитах в течение 6 месяцев приводит к снижению концентрации фосфорилированной формы JNK1/2-T183/Y185, при неизменном уровне JNK1/2 (рисунок 21, 22).

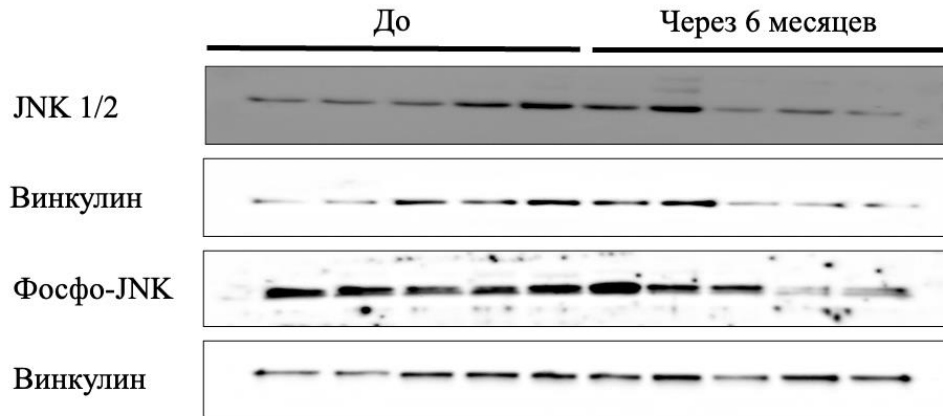


Рисунок 21— Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом. Репрезентативные иммуноблоттинги фосфорилирования и экспрессии JNK (n = 5)

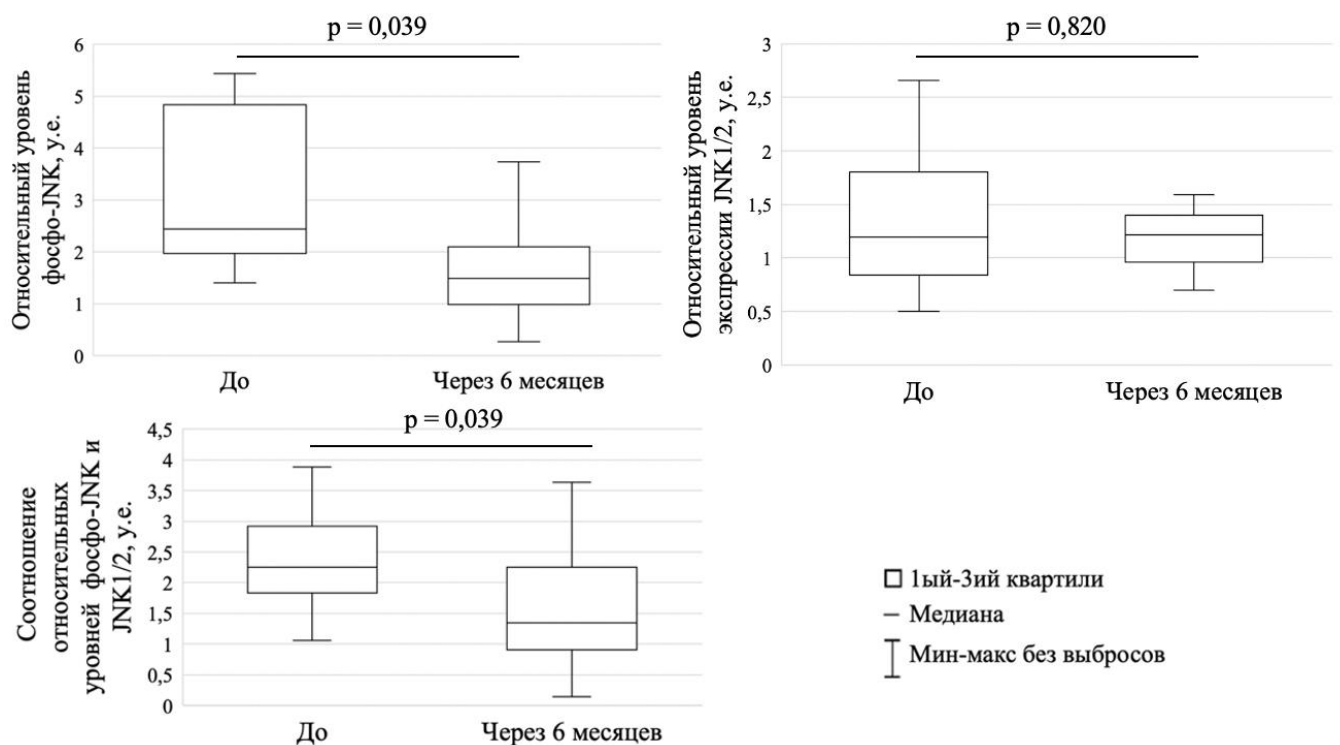


Рисунок 22 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом. Количественный анализ уровня экспрессии/фосфорилированной формы JNK (n = 5)

p — критерий Вилкоксона

Терапия семаглутидом в бежевых адипоцитах в течение 6 месяцев приводит к росту фосфорилирования JNK1/2-T183/Y185 и экспрессии JNK1/2 (рисунок 23, 24).

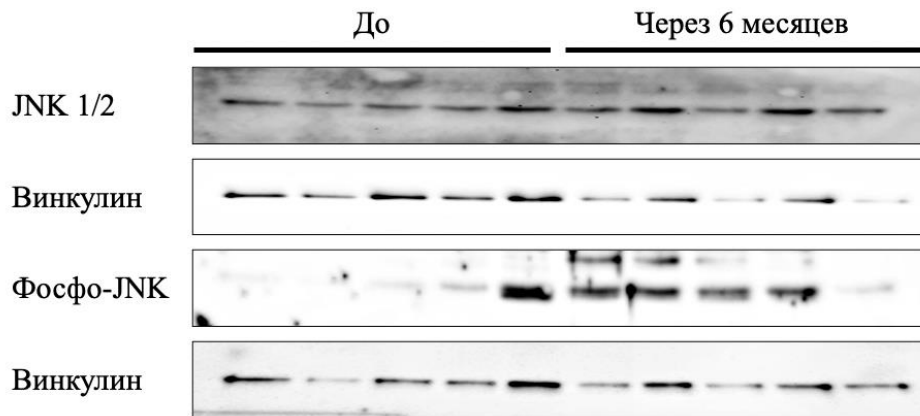


Рисунок 23 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом. Репрезентативные иммуоблоттинги фосфорилирования и экспрессии JNK (n = 5)

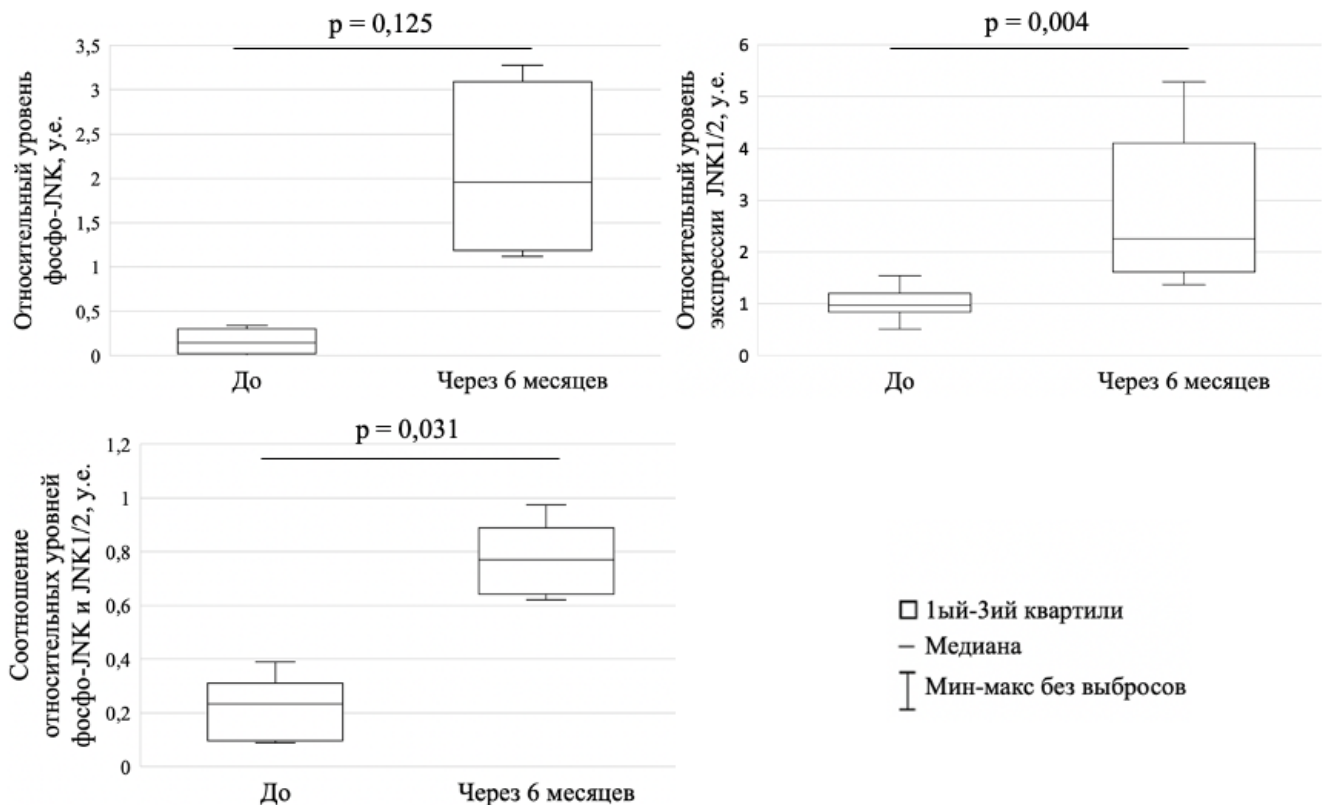


Рисунок 24 — Оценка уровня экспрессии киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 (фосфо-JNK) в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом. Количественный анализ уровня экспрессии/фосфорилированной формы JNK (n = 5)
p — критерий Вилкоксона

3.5.4 Заключение по подразделу 3.5.3

Анализ экспрессии протеинкиназ JNK1/2 и уровня активирующего фосфорилирования JNK1/2-T183/Y185 в бежевых и белых адипоцитах, полученных из МСК биоптатов подкожной ЖТ, показал отсутствие влияния эффектов БО на провоспалительный сигнальный путь JNK в двух типах адипоцитов и разнонаправленное влияние семаглутида на бежевые и белые адипоциты: повышение уровня фосфорилированных и общих форм протеинкиназ JNK1/2 в бежевых адипоцитах и снижение их уровней в белых адипоцитах. Разнонаправленные изменения, вызванные семаглутидом, на разные типы адипоцитов, выполняющих разные функции, вероятно, могут отражать влияние семаглутида не только на воспалительный сигнальный каскад JNK, но и на метаболизм адипоцитов.

3.5.5 Оценка уровней цитокинов в секретах белых и бежевых адипоцитов, полученных из МСК ЖТ, на фоне терапии семаглутидом и бариатрической операции

Нами получено, что обе группы исследования исходно сопоставимы по уровням секретируемых цитокинов в белых и бежевых адипоцитах, что позволило провести межгрупповой сравнительный анализ уровней цитокинов, полученных после вмешательств (таблицы 63, 64).

В ходе анализа полученных нами данных выявлено, что уровни цитокинов до и после обоих видов вмешательств достоверно не изменяются в секретах белых и бежевых адипоцитов, полученных из МСК ЖТ (таблицы 65, 66, 67, 68, 69, 70). Однако при межгрупповом сравнении исходов лечения выявлено, что на уровне статистической тенденции имеются различия в уровне ряда показателей.

В секретах адипоцитов, полученных из МСК белой и бежевой ЖТ, на фоне терапии семаглутидом выявлен более низкий уровень TNF- α по сравнению с группой БО. TNF- α является цитокином, секретируемым ЖТ, M1-макрофагами и другими иммунными клетками, который, согласно ряду исследований, играет важную роль в воспалении и метаболических нарушениях, связанных с ожирением, в частности, в ИР и сердечно-сосудистом риске. При этом в секрете белой ЖТ на фоне БО через 6 месяцев показатель TNF- β (LT α) ниже, чем в группе сравнения. В секрете бежевой ЖТ на фоне БО через 6 месяцев показатели TNF- β , IL-6, VEGF, GRO α ниже, чем в группе сравнения. LT α является провоспалительным цитокином, членом семейства TNF, синтезируемым в основном активированными Т- и В-лимфоцитами. LT α может способствовать воспалению путем индукции хемокинов, однако механизмы, посредством которых LT α способствует воспалению, до сих пор недостаточно изучены. Повышенный уровень

провоспалительного цитокина IL-6, синтезируемого иммунными клетками и адипоцитами, способствует системной ИР, связанной с ожирением и СД2. VEGF является одним из адипокинов, синтезируемых адипоцитами в ответ на гипоксию. Основная функция VEGF — ангиогенез, признанный важнейшим фактором увеличения кровеносных капилляров в ЖТ путем стимуляции роста эндотелиальных клеток. Однако подавление VEGF может вызывать развитие бежевых адипоцитов, что подчеркивает его роль в термогенезе. Таким образом, VEGF играет важную роль в регуляции функции ЖТ, влияя на такие процессы, как ангиогенез и метаболический гомеостаз. Различные эффекты VEGF на ЖТ, вероятно, зависят от состояния ЖТ при различных заболеваниях и еще требуют изучения. GRO-α является провоспалительным цитокином, синтезируемым в ответ на гипоксию и ответственным за ангиогенез, его участие в функционировании ЖТ к настоящему моменту полностью неизвестно.

Таблица 63 — Динамика цитокинов в секретоме бежевых адипоцитов, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне БО

| Показатель | До БО (n = 6) | 6 месяцев после БО (n = 6) | p ¹ | p ₀ |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Eotaxin, пг/мл | 5,96 [5,96; 5,96] | 13,09 [8,86; 18,36] | 0,371 | 0,010 |
| GROα, пг/мл | 679,27 [632,67; 1008,52] | 674,03 [482,64; 699,73] | 0,371 | 0,015 |
| IL-6, пг/мл | 803,87 [709,63; 849,76] | 1459,50 [1305,70; 1541,32] | 0,371 | 0,020 |
| IL-8, пг/мл | 1062,20 [856,83; 1676,10] | 2099,86 [1505,43; 2189,33] | 0,371 | 0,025 |
| MCP-1, пг/мл | 2212,30 [1546,05; 2428,23] | 2437,05 [1581,51; 3506,55] | 0,371 | 0,030 |
| MCP-3, пг/мл | 50,12 [38,25; 50,12] | 58,61 [58,61; 72,11] | 0,134 | 0,005 |
| RANTES, пг/мл | 16,02 [8,96; 17,11] | 10,15 [6,88; 14,39] | 1,000 | 0,040 |
| TNF-α, пг/мл | 2,15 [2,15; 2,20] | 2,31 [2,27; 2,37] | 0,371 | 0,035 |
| TNF-β, пг/мл | 11,50 [11,50; 17,67] | 8,47 [6,47; 13,54] | 1,000 | 0,045 |
| VEGF, пг/мл | 105,82 [74,90; 169,95] | 63,07 [40,75; 92,46] | 1,000 | 0,050 |

Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p₀). БО — бариатрическая операция

Таблица 64 — Динамика цитокинов в секретоме бежевых адипоцитов, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом

| Показатель | До МТ (n = 5) | 6 месяцев МТ (n = 5) | p ¹ | p ₀ |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Eotaxin, пг/мл | 4,35 [4,35; 9,65] | 5,07 [4,35; 9,65] | 0,480 | 0,005 |
| GRO α , пг/мл | 1670,33 [1028,61; 312,05] | 1579,17 [1347,20; 2227,06] | 0,480 | 0,010 |
| IL-6, пг/мл | 1821,49 [947,87; 2695,12] | 2379,74 [1784,36; 2385,64] | 0,480 | 0,015 |
| IL-8, пг/мл | 2226, 62 [2000,34; 3815,65] | 2771,70 [1943, 54; 3167,99] | 0,480 | 0,020 |
| MCP-1, пг/мл | 1095,21 [1024,70; 2612,63] | 1997,99 [1428,47; 2144,32] | 1,000 | 0,045 |
| MCP-3, пг/мл | 58,86 [23,11; 82,44] | 50,63 [39,81; 69,68] | 1,000 | 0,050 |
| RANTES, пг/мл | 122,87 [26,25; 219,49] | 27,36 [19,69; 67,38] | 0,480 | 0,025 |
| TNF- α , пг/мл | 1,13 [0,68; 2,15] | 0,93 [0,84; 0,96] | 0,480 | 0,030 |
| TNF- β , пг/мл | 27,53 [24,39; 30,67] | 28,58 [22,83; 41,68] | 0,480 | 0,035 |
| VEGF, пг/мл | 255,31 [179,39; 331,23] | 285,80 [226,02; 384,49] | 0,480 | 0,040 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). МТ — медикаментозная терапия | | | | |

Таблица 65 — Межгрупповое сравнение исходных профилей цитокинов в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, до вмешательств

| Показатель | До БО (n = 6) | До МТ (n = 5) | p ¹ | p ₀ |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Eotaxin, пг/мл | 5,96 [5,96; 5,96] | 4,35 [4,35; 9,65] | 0,571 | 0,045 |
| GRO α , пг/мл | 679,27 [632,67; 1008,52] | 1670,33 [1028,61; 2312,05] | 0,190 | 0,020 |
| IL-6, пг/мл | 803,87 [709,63; 849,76] | 1821,49 [947,87; 2695,12] | 0,190 | 0,025 |
| IL-8, пг/мл | 1062,20 [856,83; 1676,10] | 2226, 62 [2000,34; 3815,65] | 0,071 | 0,005 |
| MCP-1, пг/мл | 2212,30 [1546,05; 2428,23] | 1095,21 [1024,70; 2612,63] | 0,571 | 0,050 |

Продолжение таблицы 65

| | | | | |
|--|------------------------|-------------------------|-------|-------|
| MCP-3, пг/мл | 50,12 [38,25; 50,12] | 58,86 [23,11; 82,44] | 0,393 | 0,040 |
| RANTES, пг/мл | 16,02 [8,96; 17,11] | 122,87 [26,25; 219,49] | 0,190 | 0,030 |
| TNF- α , пг/мл | 2,15 [2,15; 2,20] | 1,13 [0,68; 2,15] | 0,072 | 0,010 |
| TNF- β , пг/мл | 11,50 [11,50; 17,67] | 27,53 [24,39; 30,67] | 0,095 | 0,015 |
| VEGF, пг/мл | 105,82 [74,90; 169,95] | 255,31 [179,39; 331,23] | 0,190 | 0,035 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). БО — бариатрическая операция; МТ — медикаментозная терапия | | | | |

Таблица 66 — Межгрупповое сравнение профилей секреции в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, на фоне БО и терапии семаглутида

| Показатель | 6 месяцев после БО (n = 6) | 6 месяцев МТ (n = 5) | p^1 | p_0 |
|---|-------------------------------|-----------------------------|--------|-------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| Eotaxin, пг/мл | 13,09 [8,86; 18,36] | 5,07 [4,35; 9,65] | 0,393 | 0,040 |
| GRO α , пг/мл | 674,03 [482,64; 699,73] | 1579,17 [1347,20; 2227,06] | 0,036* | 0,005 |
| IL-6, пг/мл | 1459,50 [1305,70; 1541,32] | 2379,74 [1784,36; 2385,64] | 0,036* | 0,010 |
| IL-8, пг/мл | 2099,86 [1505,43; 2189,33] | 2771,70 [1943, 54; 3167,99] | 0,250 | 0,035 |
| MCP-1, пг/мл | 2437,05 [1581,51; 3506,55] | 1997,99 [1428,47; 2144,32] | 0,571 | 0,045 |
| MCP-3, пг/мл | 58,61 [58,61; 72,11] | 50,63 [39,81; 69,68] | 0,571 | 0,050 |
| RANTES, пг/мл | 10,15 [6,88; 14,39] | 27,36 [19,69; 67,38] | 0,143 | 0,030 |
| TNF- α , пг/мл | 2,31 [2,27; 2,37] | 0,93 [0,84; 0,96] | 0,036* | 0,015 |
| TNF- β , пг/мл | 8,47 [6,47; 13,54] | 28,58 [22,83; 41,68] | 0,036* | 0,020 |
| VEGF, пг/мл | 63,07 [40,75; 92,46] | 285,80 [226,02; 384,49] | 0,036* | 0,025 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. БО — бариатрическая операция; МТ — медикаментозная терапия | | | | |

Таблица 67 — Динамика цитокинов в секрете белых адипоцитов, полученных из подкожной ЖТ, на фоне БО

| Показатель | До БО (n = 6) | 6 месяцев после БО (n = 5) | p ¹ | p ₀ |
|---|---------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| GROa, пг/мл | 704,29 [616,73; 1829,72] | 832,86 [722,11; 1011,05] | 0,371 | 0,010 |
| IL-6, пг/мл | 926,45 [516,80; 1484,26] | 1169,86 [1084,74; 1231,62] | 0,371 | 0,015 |
| IL-8, пг/мл | 1674,11 [939,33; 3879,47] | 1732,21 [1675,11; 2027,83] | 0,371 | 0,020 |
| MCP-1, пг/мл | 2061,41 [995,86; 2226,13] | 1821,54 [1359,52; 2281,39] | 1,000 | 0,04 |
| MCP-3, пг/мл | 38,24 [33,3; 38,24] | 46,80 [38,24; 51,73] | 0,074 | 0,005 |
| RANTES, пг/мл | 11,93 [5,83; 19,86] | 9,91 [7,10; 10,60] | 1,000 | 0,045 |
| TNF-α, пг/мл | 2,27 [2,02; 2,38] | 2,21 [2,16; 2,21] | 0,371 | 0,025 |
| TNF-β, пг/мл | 10,50 [9,48; 11,50] | 8,47 [6,47 6; 9,47] | 0,371 | 0,030 |
| VEGF, пг/мл | 87,98 [57,20; 139,33] | 60,24 [38,86; 70,40] | 0,371 | 0,035 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). БО — бариатрическая операция | | | | |

Таблица 68 — Динамика провоспалительных цитокинов в секрете белых адипоцитов, полученных из подкожной ЖТ, на фоне терапии семаглутидом

| Показатель | До МТ (n = 5) | 6 месяцев МТ (n = 5) | p ¹ | p ₀ |
|---------------|---------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| GROa, пг/мл | 742,36 [261,83; 1613,50] | 1590,24 [1241,34; 2363,25] | 1,000 | 0,030 |
| IL-6, пг/мл | 463,45 [281,73; 1578,08] | 1722,91 [998,99; 2094,16] | 0,248 | 0,005 |
| IL-8, пг/мл | 1158,87 [579,64; 1737,54] | 2476,43 [1750,60; 5302,48] | 0,248 | 0,010 |
| MCP-1, пг/мл | 575,33 [285,51; 1210,93] | 1321,61 [767,68; 1673,82] | 1,000 | 0,035 |
| MCP-3, пг/мл | 53,09 [46,09; 58,86] | 69,48 [58,86; 130,02] | 0,480 | 0,025 |
| RANTES, пг/мл | 12,40 [3,34; 13,98] | 11,06 [6,04; 12,08] | 1,000 | 0,040 |

Продолжение таблицы 68

| | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------|-------|-------|
| TNF- α , пг/мл | 0,70 [0,44; 2,22] | 0,73 [0,72; 1,13] | 1,000 | 0,045 |
| TNF- β , пг/мл | 8,28 [9,48; 11,50] | 20,22 [14,5; 21,78] | 0,248 | 0,015 |
| VEGF, пг/мл | 59,26 [23,57; 161,24] | 160,71 [119,63; 229,32] | 0,248 | 0,020 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. 1 — критерий Вилкоксона. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). МТ — медикаментозная терапия | | | | |

Таблица 69 — Межгрупповое сравнение исходных профилей цитокинов в секрете белых адипоцитов, полученных из подкожной ЖТ, до вмешательств

| Показатель | До БО (n = 6) | До МТ (n = 5) | p^1 | p_0 |
|---|---------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | Ме [Q1; Q3] | Ме [Q1; Q3] | | |
| GRO α , пг/мл | 704,29 [616,73; 1829,72] | 742,36 [261,83; 1613,50] | 0,786 | 0,030 |
| IL-6, пг/мл | 926,45 [516,80; 1484,26] | 463,45 [281,73; 1578,08] | 0,571 | 0,015 |
| IL-8, пг/мл | 1674,11 [939,33; 3879,47] | 1158,87 [579,64; 1737,54] | 0,571 | 0,020 |
| MCP-1, пг/мл | 2061,41 [995,86; 2226,13] | 575,33 [285,51; 1210,93] | 0,143 | 0,006 |
| MCP-3, пг/мл | 38,24 [33,3; 38,24] | 53,09 [46,09; 58,86] | 0,786 | 0,035 |
| RANTES, пг/мл | 11,93 [5,83; 19,86] | 12,40 [3,34; 13,98] | 0,786 | 0,040 |
| TNF- α , пг/мл | 2,27 [2,02; 2,38] | 0,70 [0,44; 2,22] | 0,143 | 0,010 |
| TNF- β , пг/мл | 10,50 [9,48; 11,50] | 8,28 [9,48; 11,50] | 0,571 | 0,025 |
| VEGF, пг/мл | 87,98 [57,20; 139,33] | 59,26 [23,57; 161,24] | 1,00 | 0,045 |
| Примечание: Ме [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p_0). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. БО — бариатрическая операция; МТ — медикаментозная терапия | | | | |

Таблица 70 — Межгрупповое сравнение профилей цитокинов в секрете белых адипоцитов, полученных из подкожной ЖТ, на фоне БО и терапии семаглутидом

| Показатель | 6 месяцев после БО (n = 6) | 6 месяцев МТ (n = 5) | p ¹ | p ₀ |
|---|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Me [Q1; Q3] | Me [Q1; Q3] | | |
| GROa, пг/мл | 832,86 [722,11; 1011,05] | 1590,24 [1241,34; 2363,25] | 0,071 | 0,015 |
| IL-6, пг/мл | 1169,86 [1084,74; 1231,62] | 1722,91 [998,99; 2094,16] | 0,392 | 0,040 |
| IL-8, пг/мл | 1732,21 [1675,11; 2027,83] | 2476,43 [1750,60; 5302,48] | 0,250 | 0,030 |
| MCP-1, пг/мл | 1821,54 [1359,52; 2281,39] | 1321,61 [767,68; 1673,82] | 0,250 | 0,035 |
| MCP-3, пг/мл | 46,80 [38,24; 51,73] | 69,48 [58,86; 130,02] | 0,143 | 0,025 |
| RANTES, пг/мл | 9,91 [7,10; 10,60] | 11,06 [6,04; 12,08] | 0,786 | 0,045 |
| TNF-α, пг/мл | 2,21 [2,16; 2,21] | 0,73 [0,72; 1,13] | 0,036* | 0,005 |
| TNF-β, пг/мл | 8,47 [6,47; 9,47] | 20,22 [14,5; 21,78] | 0,036* | 0,010 |
| VEGF, пг/мл | 60,24 [38,86; 70,40] | 160,71 [119,63; 229,32] | 0,071 | 0,020 |
| Примечание: Me [Q1; Q3] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. 1 — U-критерий. Для коррекции проблемы множественных сравнений применена поправка Бенджамини-Хохберга (p ₀). * — изменение показателя на уровне статистической тенденции. БО — бариатрическая операция; МТ — медикаментозная терапия | | | | |

3.5.6 Заключение по подразделу 3.5.5

Отсутствие изменений в профиле цитокинов в секретах бежевых и белых адипоцитов, полученных из МСК подкожной ЖТ, может свидетельствовать о неугасающем уровне воспаления в подкожной ЖТ через 6 месяцев на фоне вмешательств. Однако при межгрупповом сравнении уровней цитокинов на фоне вмешательств более низкий уровень одного из ключевых провоспалительных цитокинов TNF-α в группе семаглутида все же свидетельствует о более противовоспалительном эффекте семаглутида на белые адипоциты, полученных из МСК подкожной ЖТ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с парадоксальным ростом распространенности ожирения и СД 2 необходимо выявление не только «пусковых» механизмов развития данных состояний, но и определение эффективных стратегий борьбы с этими социально-значимыми заболеваниями.

В нашем исследовании мы изучали две сопоставимые группы пациентов с СД 2 и ожирением ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$). 29 пациентам был проведен один тип БО — ГШ с наложением одного анастомоза, 25 пациентам к текущей сахароснижающей терапии был назначен семаглутид.

Считается, что AGEs вносит вклад в развитие СД 2 и ДО посредством нарушения функции вне-, внутриклеточных белков и активации рецептора mRAGE, за которой следует запуск воспалительной реакции и повышение уровня окислительного стресса. Однако, несмотря на эффективность и популяризацию данных методов лечения СД 2 и ожирения, количество исследований по данной тематике, проведенных с участием лиц с СД 2, остается ограниченным. В связи с этим мы провели комплексное исследование динамики изменений уровней лигандов рецептора mRAGE (AGEs, HMGB1, EN-RAGE) и его растворимых изоформ (esRAGE, sRAGE) на фоне БО и терапии семаглутидом. В ходе исследования мы также оценивали динамику композиционного состава тела и показателей углеводного, липидного обменов, а также ИР (с помощью клэмп-теста и HOMA-IR). В нашем исследовании показано, что через 6 месяцев после БО наблюдается повышение уровня AGEs и снижение esRAGE, особенно у людей, у которых операция оказалось наиболее эффективной (отмечено повышение AGEs в группе снижения массы более чем на 20% и в группе достижения ремиссии СД 2). Мы не ожидали получить такой результат, поскольку на фоне БО выявлено не только значительное снижение массы тела, но и улучшение ряда метаболических показателей, включая гликированного гемоглобина, глюкозу, мочевую кислоту, триглицеридов, а также показателей ИР. Таким образом, в данном случае повышение AGEs не связано с ухудшением метаболического статуса пациента. Насколько нам известно, в литературе не описаны изменения уровней AGEs после БО и МТ препаратами группы арГПП-1 у лиц с СД 2. Однако существуют данные о динамике уровней циркулирующих AGEs у людей с ожирением без СД 2 после БО и диетических вмешательств: в обоих случаях вмешательство приводит к снижению концентрации AGEs. Тем не менее, в исследовании Sánchez E. и соавт. было выявлено, что уровень AGEs, измеренных с помощью аутофлуоресценции в коже, не снизился через 5 лет после БО, что не противоречит результатам, полученным в нашем исследовании [157].

Одной из гипотез, объясняющих повышение уровня AGEs, может быть увеличение окислительного стресса, поскольку исследование Nosso G. и соавт. показало повышение окислительного стресса после проведенной БО у пациентов, достигших ремиссии СД 2 [158].

Повышение уровня AGEs в краткосрочной перспективе может не оказывать негативного влияния ввиду более значимого положительного воздействия других факторов (изменение гормонального статуса, значительного снижения массы тела, повышение уровня желчных кислот и др.) на метаболический статус пациентов на фоне БО. Однако мы наблюдаем схожую реакцию и у пациентов, которым была назначена терапия семаглутидом, на фоне которой достигнуто снижение массы тела более чем на 5%. В настоящий момент сложно предположить возможные механизмы данного феномена, что требует проведения дальнейших исследований. Тем не менее, вне зависимости от причин, приводящих к повышению AGEs, мы не можем предсказать долгосрочное влияние AGEs на организм. Однако, принимая во внимание физиологию системы AGEs-mRAGE, врачам клинической практики необходимо учитывать существующие риски прогрессирования ДО и возникновения рецидива СД 2 даже в случае достижения ремиссии СД 2 после БО.

В нашем исследовании получено, что исходные уровни изоформы esRAGE коррелируют с изменением ИМТ, массы тела и ОТ как в группе БО, так и в группе МТ. Связь между изменением esRAGE и массой тела также отражена в других исследованиях. Нами выявлено, что esRAGE может являться прогностическим маркером снижения массы тела при БО и терапии семаглутидом: более высокие исходные уровни esRAGE связаны с большей вероятностью достижения целевого снижения массы тела. Ранее было установлено, что sRAGE может служить маркером снижения массы тела и улучшения ИР на фоне низкокалорийной диеты [159]. Кроме того, более высокие уровни циркулирующих изоформ sRAGE связаны с лучшим метаболическим статусом пациентов [160]. Это подтверждается, в частности, данными, демонстрирующими, что уровень sRAGE снижается при воспалительных состояниях, таких как СД 2, ИБС и нейродегенеративные заболевания [161], в то время как лечение рекомбинантным sRAGE оказывает положительное влияние на атеросклеротические поражения сосудов и сосудистую дисфункцию в экспериментальных моделях с СД 2 и ИБС [162]. В связи с этим возможно предположить возможность использования изоформ sRAGE в качестве терапевтической мишени для разработки новых препаратов, усиливающих эффективность БО или МТ.

С помощью ROC-анализов определены отрезные точки уровня esRAGE, предсказывающие эффективность методов лечения в отношении снижения массы тела, что в перспективе может являться основой для маршрутизации пациентов, поскольку в нашем исследовании только у 56% пациентов достигнуто снижение массы тела более чем на 5% на фоне

МТ, что свидетельствует о том, что в 44% случаев терапия семаглутидом может быть неэффективной для снижения массы тела.

Несмотря на то что терапия семаглутидом показала меньший эффект в отношении снижения массы тела по сравнению с БО, в общей группе МТ выявлено снижение уровня EN-RAGE, что может быть связано со снижением риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Известно, что БО позволяет достичь ремиссии СД 2 в 30-80% случаев. В нашем исследовании после ГШ с наложением одного анастомоза ремиссия СД 2 в течение полугода была достигнута у 45% испытуемых. Наше исследование позволило создать математическую модель прогнозирования возникновения ремиссии СД 2 в течение 6 месяцев после данного типа операции, что может способствовать персонализации лечения пациентов, поскольку разные типы операции могут приводить к неоднородным результатам. Существующие шкалы и модели прогнозирования развития ремиссии СД 2 были построены на основании результатов сразу нескольких типов операции или ГШ по Ру. Например, в исследовании Ершовой Е.В. показано, что билиопанкреатическое шунтирование приводит к статистически значимому снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов через 6 месяцев после вмешательства, а в нашем исследовании ГШ с наложением одного анастомоза приводит только к изменению триглицеридов в липидном профиле [163]. Разнородность результатов различных типов БО отражена как минимум в двух метаанализах [123, 164]. Кроме того, нами выявлен новый прогностический маркер развития ремиссии СД, а именно уровень циркулирующих AGEs: более низкий уровень AGEs связан с большей вероятностью достижения ремиссии СД 2.

Известно, что ультрапереработанная пища и продукты, подвергнутые термической обработке высокого температурного режима, содержат повышенный уровень dAGEs. Всасывание dAGEs в пищеварительном тракте приводит к повышению уровня AGEs в организме. Поскольку уровень AGEs является модифицируемым фактором, разработка нормированного суточного количества dAGEs, особенно для пациентов с ожирением, может представлять дополнительные возможности для предоперационной подготовки пациентов перед БО и профилактики развития или прогрессирования СД 2.

Мы получили более скромные результаты в снижении массы тела и достижении ремиссии СД 2 в группе МТ. Однако, несмотря на это, влияние МТ на многие показатели не уступает эффекту БО. Нами выявлено, что на фоне терапии семаглутидом отмечается снижение триглицеридов и АЛТ. До нашего исследования уже были продемонстрированы метаболические эффекты терапии семаглутидом. Например, в исследовании Ghosn W. и соавт. наблюдалось значительное снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Кроме того, у пациентов с

диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени также наблюдалось значительное снижение АЛТ и АСТ на фоне терапии семаглутидом [165]. Результаты, полученные Niu и соавт., предполагают, что семаглутид способен уменьшать стеатоз и фиброз гепатоцитов, отложение липидов и повреждение митохондрий [166].

Дополнительный благоприятный эффект БО проявляется в снижении уровня мочевой кислоты, что, вероятно, связано с более значительным снижением массы тела по сравнению с группой МТ.

Примечательно, что при сравнении исходов БО и МТ через 6 месяцев после вмешательств не отмечено разницы в показателях лигандов и изоформ RAGE, показателей липидного обмена и ферментов печени.

В нашем исследовании терапия семаглутидом вызывает снижение активации одних из ключевых сигнальных путей воспаления: RAGE и JNK в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ. Это согласуется с результатами клинической части работы, в которой мы получили снижение уровней лигандов RAGE у общей группы пациентов: AGEs и EN-RAGE в сыворотке крови. Влияние терапии семаглутидом на путь JNK в ЖТ в литературе не описано, но было оценено в другом исследовании на мышинной модели судорог, где семаглутид снижал активность путей воспаления, включая p38 MAPK, c-Jun-Nf-κB p65, в тканях мозга крыс. Снижение экспрессии mRAGE на фоне терапии арГПП-1 также было продемонстрировано в исследованиях на эндотелиальных клетках и клетках печени, но на адипоцитах, насколько нам известно, подобное исследование проведено впервые [167, 168].

Однако мы получили обратную реакцию в бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ: терапия семаглутидом вызывает повышение активирующего фосфорилирования JNK1/2-T183/Y185 и уровня JNK1/2. Стоит отметить, что в литературе были описаны различные механизмы, вызывающие активацию пути JNK при ожирении и СД 2 [169].

Фактором активации JNK является повышение экспрессии mRAGE, возникшей вследствие связывания mRAGE со своими лигандами. Однако в нашем исследовании показано снижение экспрессии mRAGE в белых и бежевых адипоцитах подкожной ЖТ на фоне терапии семаглутидом.

В свою очередь, другим механизмов активации JNK может являться избыток свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, что способно перегрузить окислительную способность клеток, приводя к образованию АФК в электрон-транспортной цепи митохондрий и активации JNK. СЖК также могут активировать JNK через рецепторы врожденной иммунной системы, таких как TLR и NOD, которые связаны с развитием ИР и дисфункцией β-клеток. Ранее нами было показано, что терапия семаглутидом снижает захват глюкозы адипоцитами и увеличивает липолиз в белых и бежевых адипоцитах, дифференцированных из МСК подкожной ЖТ. Об этом

косвенно может свидетельствовать уменьшение размера липидных капель с увеличением доли липидных капель размером <20 мкм и повышение экспрессии гормон-чувствительной липазы. Кроме того, терапия семаглутидом повышала термогенез в бежевых адипоцитах [170].

Таким образом, мы предполагаем, что активация пути JNK, несмотря на снижение экспрессии mRAGE, в бежевых адипоцитах связана с повышением СЖК. Продуктами липолиза являются СЖК и глицерол, СЖК необходимы для процесса термогенеза, но, вероятно, в процессе липолиза бежевых адипоцитов высвобождают такое количество СЖК, что их расход на термогенеза не полностью покрывает их избыток, и часть СЖК связывается с рецепторами TLR4 и NOD, вызывая активацию JNK. Однако сложно оценить негативный потенциал активации JNK в бежевых адипоцитах в условиях *in vivo* из-за анатомических и физиологических особенностей бежевой ЖТ в организме человека.

Несмотря на снижение массы тела в группе БО, изменений экспрессии mRAGE и JNK не выявлено. На наш взгляд, этому может способствовать повышение уровня AGEs, которые являются лигандами mRAGE, в сыворотке крови после БО по сравнению с исходным уровнем, что было продемонстрировано в клинической части исследования.

Также не выявлено изменений в профиле секреции цитокинов адипоцитами белой и бежевой ЖТ на фоне двух вмешательств в течение 6 месяцев. Кроме того, полученные результаты подчеркивают сложность регуляции секреции различных цитокинов и их зависимость от различных стимулов и сигнальных каскадов. Даже в условиях терапии семаглутидом, которая показала снижение активности ключевых воспалительных сигнальных каскадов — RAGE и JNK, уровень цитокинов в период наблюдения остался неизменным. Мы предполагаем, что полученные результаты могут быть связаны с недостаточной мощностью исследования (с учетом количества включенного биоматериала) и с увеличением объема выборки может быть достигнута статистическая значимость. Также полученные результаты могут быть связаны с периодом наблюдения (6 месяцев от начала вмешательства), поскольку, возможно, для отражения изменений в профиле секретируемых цитокинов требуется больше времени. Однако наши результаты подтверждаются исследованием, в котором оценивали воспаление подкожной ЖТ через 1, 3 и 6 месяцев после БО. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на снижение степени ИР и гликемии, экспрессия провоспалительных генов не остается неизменной или снижается, а, напротив, повышается по сравнению с исходным уровнем [171].

При межгрупповом сравнении исходов лечения в секретоме бежевых адипоцитов на фоне БО по сравнению с терапией семаглутидом наблюдаются на уровне статистической тенденции изменения с тенденцией в противовоспалительном направлении, проявляющиеся в более низких уровнях VEGF, GROa, IL-6, TNF- β , которые могут быть связаны с уменьшением гипоксии адипоцитов вследствие более выраженного влияния БО на снижение объема ЖТ. В другом

исследовании подкожной ЖТ через 3 месяца после шунтирующего типа БО выявлено снижение экспрессии генов MCP-1 и индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α). Связь между HIF-1 α и VEGF хорошо известна: HIF-1 α действует как ключевой регулятор экспрессии VEGF [172].

Тем не менее, при межгрупповом сравнении после вмешательств уровня TNF- α , ключевого воспалительного цитокина, мы обнаружили, что в секрете белых и бежевых адипоцитов уровень TNF- α ниже в группе семаглутида (на уровне статистической тенденции).

Все выявленные различия в профиле цитокинов могут быть связаны как с разным процентом снижения общей жировой массы в результате двух методов лечения, так и с другими изменениями, вызванными анатомической модификацией желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются после БО, например, дополнительной активацией, помимо рецепторов ГПП-1, других гормонов [173], повышением уровня желчных кислот, изменением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью, изменением кишечной микробиоты [174], а также полученными нами результатами, касающимися активности RAGE и уровней его лигандов.

Подводя итог результатам молекулярно-клеточной части исследования, можно сказать, что терапия семаглутидом снижает воспалительный потенциал белой ЖТ (оцененный по активности сигнального пути JNK, экспрессии mRAGE в адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, и уровню цитокина TNF- α) в большей степени, чем БО. При этом БО продемонстрировала более выраженный противовоспалительный эффект по уровню цитокинов в адипоцитах бежевой ЖТ.

На фоне БО не отмечено ни снижение активности одних из ключевых провоспалительных сигнальных каскадов, ни изменения в профиле секреции адипоцитов, что свидетельствует о сохранении провоспалительного потенциала ЖТ даже в условиях значимого снижения массы тела и достижения улучшения гликемического контроля, что может выступать одной из причин рецидива СД, прогрессирования ДО и рецидивного набора массы тела в будущем.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из ограничений нашего исследования является небольшой объем выборки пациентов, включенных в исследование. В связи с чем полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов с СД 2 в целом, однако исследование достаточно широко отражает изменения, происходящие в метаболическом статусе у пациентов с СД 2 и ожирением с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$. Разностороннее обследование пациентов на фоне БО и терапии семаглутидом подчеркивает высокую научную и клиническую значимость исследования. Однако для получения более полных результатов с достаточной статистической мощностью необходимы будущие исследования с большим размером выборки, для направления проведения которых открыты новые возможные предикторы ремиссии СД 2 на фоне ГШ с наложением одного анастомоза и предиктор снижения массы тела на фоне операции и терапии семаглутидом.

Вторым ограничением нашего исследования является статистическая тенденция к большему количеству жира, большей ОТ в группе БО и тенденция к более молодому возрасту в группе БО, нежели в группе МТ, что в большей степени обусловлено направлением лечащих врачей на тот или иной вид лечения пациентов. Однако ввиду отсутствия статистически значимых различий и различий на уровне статистической тенденции между такими важными изучаемыми характеристиками пациентов, как биохимические показатели, состояние углеводного обмена и инсулинсекреторного потенциала β -клеток, показатели ИР и оси AGEs-RAGE, мы считаем исходные тенденции к различию между группами включенных в исследование пациентов незначимыми.

Кроме того, критерии исключения для групп БО и МТ отличались. Для группы МТ были введены дополнительные критерии исключения, обусловленные инструкцией по применению препарата семаглутид (Оземпик®, NOVO NORDISK A/S, Дания), такие как медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе (в том числе в семейном), множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, печеночная недостаточность тяжелой степени и хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA). Однако среди пациентов из группы БО не было пациентов с вышеперечисленными заболеваниями, что может свидетельствовать о сопоставимости групп.

Также важно отметить, что динамика снижения массы тела после БО и на фоне терапии семаглутидом различается. В первые полгода у пациентов после БО наблюдается активное снижение массы тела — до 30% от исходной, и масса тела продолжает снижаться в дальнейшем. В то же время у пациентов на фоне терапии семаглутидом снижение массы тела происходит

менее активно, и эффективным считается снижение на 5–10% от исходной массы тела в течение первых 3–6 месяцев. Учитывая эту разницу, мы подчеркиваем, что важно продолжать исследования на фоне двух эффективных методов снижения массы тела в более длительном периоде для выявления наиболее персонализированных стратегий борьбы с такими социально значимыми заболеваниями, как ожирение и СД 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и СД 2 – два взаимосвязанных метаболических заболевания. Избыток ЖТ посредством различных механизмов способствует развитию системной ИР и СД 2. Одним из таких механизмов является сигнальный путь RAGE, активация которого способствует нарастанию уровня воспаления. AGEs, являясь лигандами рецептора mRAGE, также задействованы в патогенезе ДО за счет повреждения нормальной структуры макромолекул (при их взаимодействии) и активации сигнального пути RAGE.

Терапия препаратами группы арГПП-1 или бариатрическая хирургия являются эффективными методами лечения СД 2, поскольку приводят не только к коррекции гипергликемии, но и к снижению массы тела.

Проведенное исследование позволяет сравнить эффекты двух видов терапии СД 2 и ожирения. Мы постарались комплексно оценить изменения, происходящие на фоне терапии семаглутидом или БО (ГШ с наложением одного анастомоза) в течение первых 6 месяцев, с использованием антропометрических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-клеточных методов. В нашем исследовании мы изучали динамику композиционного состава тела, метаболических показателей крови, уровней лигандов mRAGE в сыворотке крови и воспалительного потенциала подкожной ЖТ. Новизна работы заключается в изучении изменений в оси AGEs-RAGE, являющейся одним из патогенетических звеньев СД 2, ДО и феномена «метаболической памяти».

В ходе исследования мы установили, что оба изучаемых метода лечения СД 2 снижают выраженность ИР, улучшают метаболические характеристики пациентов и приводят к снижению массы тела, при этом БО более эффективна в % снижении массы тела и достижении ремиссии СД 2. Через 6 месяцев ремиссии СД 2 в результате БО достигает 45% пациентов, терапии семаглутидом — 8% пациентов. Медиана снижения массы тела через 6 месяцев после БО — 26% [21; 31], после терапии семаглутидом — 7% [3; 12]. Данные результаты представляют не только научную новизну, но и могут быть использованы в практической медицине для определения оптимальных терапевтических подходов после проведенной БО. Кроме того, впервые нами выявлено, что уровень esRAGE в сыворотке крови может быть использован в качестве прогностического маркера снижения массы тела как на фоне БО, так и терапии семаглутидом. Выявление предиктора снижения массы тела открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению ожирения у пациентов с СД 2 и ИМТ более 35 кг/м². Стоит отметить, что выявленная взаимосвязь между растворимой изоформой рецептора RAGE (в частности, esRAGE) с изменением массы тела требует проведения дальнейших исследований,

результатом которых может являться получение новых терапевтических мишеней для лечения ожирения.

Оценка изменения уровня AGEs в сыворотке крови показала, что, несмотря на снижение массы тела и даже достижение ремиссии СД 2, уровень AGEs не снижается, а, более того, повышается, что является отражением феномена «метаболической памяти» и требует дальнейшего изучения.

Изучение воспалительного потенциала подкожной ЖТ показало, что в группе БО не выявлено изменений в уровне экспрессии рецептора mRAGE, провоспалительных киназ JNK1/2 и уровне их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185 в белых и бежевых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ. На фоне БО и терапии семаглутидом в течение 6 месяцев изменений в профиле секреции цитокинов белыми и бежевыми адипоцитами подкожной ЖТ не выявлено. Однако терапия семаглутидом в белых адипоцитах, полученных из МСК подкожной ЖТ, приводит к снижению экспрессии рецептора mRAGE, уровня фосфорилирования JNK1/2-T183/Y185, что косвенно может указывать на противовоспалительный эффект семаглутида. Воздействия БО и семаглутида на ЖТ, по всей видимости, имеют свои особенности и требуют проведения дальнейших исследований на более крупных выборках и в более длительном периоде наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СД 2 и ожирением бариатрическая операция эффективнее терапии семаглутидом в отношении снижения инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гликемии, коррекции массы тела и улучшения композиционного состава тела. Однако при межгрупповом сравнении уровней секретируемых цитокинов в белых и бежевых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани пациентов через 6 месяцев после вмешательств, различий, достигших уровня статистической значимости, не выявлено.

2. Оба метода лечения (семаглутид и бариатрическая операция) не сопровождались ожидаемым снижением уровня циркулирующих AGEs, несмотря на достижение нормогликемии и эффективное снижение массы тела, что свидетельствует о продолжающейся гиперактивации этого механизма уже независимо от уровня гликемии.

3. Выявлен предиктор снижения массы тела, изоформа рецептора mRAGE – esRAGE, как на фоне лечения семаглутидом, так и в результате бариатрической операции. При исходном уровне esRAGE более 18,303 нг/мл можно прогнозировать снижение массы тела более 5% в течение 6 месяцев на фоне терапии семаглутидом с вероятностью 100% (95% ДИ (69,7%; 100%)); при исходном уровне esRAGE более 16,39 нг/мл можно прогнозировать снижение массы тела более 20% через 6 месяцев после гастрощунтирования с наложением одного анастомоза с вероятностью 94% (95% ДИ (77%; 100%)).

4. В белых и бежевых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани, через 6 месяцев после бариатрической операции сохраняется уровень воспаления, о чем свидетельствует отсутствие снижения экспрессии рецептора mRAGE, киназ JNK1/2 и уровня их фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185, а также отсутствие снижения уровней секретируемых цитокинов в белых и бежевых адипоцитах.

5. В белых адипоцитах, полученных из мезенхимных стромальных клеток подкожной жировой ткани, через 6 месяцев лечения семаглутидом обнаружен противовоспалительный эффект, а именно снижение экспрессии рецептора mRAGE и уровня фосфорилированных форм JNK1/2-T183/Y185. Однако не выявлено изменений в профиле секретируемых цитокинов в белых и бежевых адипоцитах.

6. Выявлен новый предиктор развития ремиссии СД 2 после бариатрической операции: у пациентов с AGEs < 234,717 нг/мл вероятность наступления ремиссии СД 2 через 6 месяцев — 88% (95%-й ДИ: 52–99%). Также выявлены предикторы отсутствия ремиссии СД 2 после бариатрической операции: у пациентов с уровнем HbA1c \geq 7,35% вероятность отсутствия наступления ремиссии СД 2 через 6 месяцев — 80% (95%-й ДИ: 59–93%), с продолжительностью СД 2 < 7,5 лет — 88% (95%-й ДИ: 69–97%), у пациентов возраста 57,5 лет и старше — 100%

(95%-й ДИ: 65 – 100%), у пациентов с максимальным снижением массы тела в анамнезе < 16 кг — 85% (95%-й ДИ: 61 – 97%), с иммунореактивным инсулином $< 22,8$ мЕд/л — 77% (95%-й ДИ: 58–88%).

7. Построена математическая модель, позволяющая прогнозировать ремиссию СД 2 через 6 месяцев после гастрощунтирования с наложением одного анастомоза с вероятностью 76–99% (95% ДИ (76%;99%)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется после валидации использование разработанной математической модели, включающей 5 признаков (иммунореактивный инсулин, HbA1c, глюкоза, возраст, максимальное снижение массы тела до вмешательства), для прогнозирования наступления ремиссии СД 2 у пациентов с ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ в течение первых 6 месяцев после бариатрической операции (гастрошунтирования с наложением одного анастомоза).

2. С целью прогнозирования снижения массы тела у пациентов с СД 2 и ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ как после гастрошунтирования с наложением одного анастомоза, так и терапии семаглутидом 1 мг/нед. возможно определение уровня esRAGE в сыворотке крови исходно. При исходном уровне esRAGE выше 18,303 нг/мл с вероятностью 100% в течение 6 месяцев на фоне терапии семаглутидом будет достигнуто снижение массы тела более 5% от исходной, при исходном уровне esRAGE выше 16,39 нг/мл с вероятностью 94% в течение 6 месяцев после БО будет достигнуто снижение массы тела более 20% от исходной.

3. Поскольку уровень AGEs в сыворотке крови может являться предиктором развития ремиссии СД 2 после бариатрической операции, целесообразно провести исследования для разработки рекомендаций по питанию, направленных на снижение уровня циркулирующих AGEs у пациентов с СД 2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- АФК — активные формы кислорода
- БО — бариатрическая операция
- ГШ — гастрощунтирование
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДН — диабетическая нейропатия
- ДО — диабетические осложнения
- ДР — диабетическая ретинопатия
- Ж — женщины
- ЖТ — жировая ткань
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИМТ — индекс массы тела
- ИР — инсулинорезистентность
- ИРИ — иммунореактивный инсулин
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- М — мужчины
- МСК — мезенхимные стромальные клетки
- МТ — медикаментозная терапия
- Ось AGEs-RAGE — биологическая система, которая включает взаимодействие AGEs с их рецепторами (mRAGE, sRAGE)
- Ось AGEs-mRAGE — биологическая система, которая включает взаимодействие AGEs с рецепторами mRAGE
- ОТ — окружность талии
- РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов
- РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
- СД — сахарный диабет
- СД 2 — сахарный диабет 2-го типа
- СРБ — С-реактивный белок
- ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход
- ЭПР — эндоплазматический ретикулум

ADAM10 — фермент металлопротеаза, относящийся к семейству металлопротеаз ADAM
AGEs (англ. advanced glycation end products) — конечные продукты гликирования

ASMBS (англ. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) — Американское сообщество по метаболической и бариатрической хирургии

AP1 (англ. activating protein-1) — активирующий белок-1

dAGEs (англ. dietary advanced glycation end products) — пищевые конечные продукты гликирования

DCCT/EDIC (англ. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) — исследование влияния контроля гликемии при сахарном диабете на его осложнения/эпидемиологическое исследование осложнений сахарного диабета и его способов лечения

DIAPH1 — ген белка Diaphanous-1

DIRECT (DIabetes REmission Clinical Trial) — клиническое исследование ремиссии сахарного диабета

EN-RAGE/S100A12 (англ. extracellular newly identified receptor for advanced glycation end-products) - внеклеточный рецептор для конечных продуктов гликирования

Eotaxin — эотаксин

ERK — внеклеточные сигнально-регулируемые киназы

esRAGE (англ. endogenous secretory receptor for advanced glycation end products) — эндогенно секретируемый рецептор конечных продуктов гликирования

FDA (англ. Food and Drug Administration) — управление по санитарному надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами

HbA1c (англ. hemoglobin A1C) — гликированный гемоглобин

HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1) — белок из группы ядерных негистоновых белков HMG

HOMA-% β (англ. Homeostasis Model Assessment of β -cell function) — гомеостатическая модель определения функции β -клеток

HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности

ICAM (англ. intercellular adhesion molecule 1) — молекула клеточной адгезии

IFSO (англ. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders) — Международная федерация по хирургии ожирения и метаболическим нарушениям

IKK — ферментный комплекс, который является одним из основных элементов сигнального каскада NF — κ B

IL-4 — интерлейкин-4

IL-6 — интерлейкин-6

JNK (англ. c-Jun N-terminal kinases) — C-Jun n-терминальные киназы

МАРК (англ. mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая протеинкиназа

MCP-1 (англ. monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемотаксический протеин-1

MCP-3 (англ. monocyte chemoattractant protein 3) — моноцитарный хемотаксический протеин-3

Me — медиана

MMP (англ. matrix metalloproteinase) — матриксные металлопротеиназы

mRAGE (англ. membrane-bound receptor for advanced glycation end products) — рецептор конечных продуктов гликирования

Myf5 — миогенный фактор 5

N — количество наблюдений

NATION — эпидемиологическое кросс-секционное исследование по оценке распространенности СД 2 у взрослого населения Российской Федерации

NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B) — ядерный фактор-каппа В.

NIH (англ. National Institutes of Health) — национальные институты здравоохранения

NYHA (англ. New York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

Q1 — Q3 — 1-й и 3-й квартиль

RANTES — хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации

ROC-анализ — анализ характеристических кривых

S100A12, также известный как EN-RAGE, — лиганд RAGE

sRAGE (англ. soluble receptor for advanced glycation end products) — растворимый рецептор конечных продуктов гликирования

TGF-β1 (англ. Transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста-β1

TNF-α (англ. tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли-альфа

TNF-β (tumor necrosis factor-beta) — фактор некроза опухоли бета

UCP1 (англ. uncoupling protein 1) — разобщающий белок

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) — Британское проспективное исследование сахарного диабета

VEGF (англ. vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов

ZEB2 (англ. zinc finger E-box binding homeobox 2) — фактор транскрипции семейства «цинковых пальцев», управляющий эпителиально-мезенхимальным переходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // Diabetes research and clinical practice. — 2022. — Vol. 183.
2. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104-112.
3. Cole, J. B. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications / J. B. Cole, J. C. Florez // Nature Reviews Nephrology. — 2020. — Vol. 16. — № 7. — P. 377-390.
4. IDF Diabetes Atlas 2021 [Электронный ресурс] / IDF Diabetes Atlas. — URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (дата обращения: 08.09.2024).
5. Boutari, C. Obesity and diabetes / C. Boutari, A. DeMarsilis, C. S. Mantzoros // Diabetes research and clinical practice. — 2023. — Vol. 202.
6. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory / T. Yang, F. Qi, F. Guo [et al.] // Molecular medicine (Cambridge, Mass.). — 2024. — Vol. 30. — № 1.
7. Скляник, И. А. Ремиссия сахарного диабета 2-го типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Скляник Игорь Александрович. — М., 2021. — 126 с.
8. Metabolic memory: mechanisms and diseases / H. Dong, Y. Sun, L. Nie [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. — 2024. — Vol. 9. — Metabolic memory. — № 1. — P. 38.
9. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus / L. Cheng, J. Wang, H. Dai [et al.] // Adipocyte. — 2021. — Vol. 10. — Brown and beige adipose tissue. — № 1. — P. 48-65.
10. Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells / F. Louwen, A. Ritter, N. N. Kreis, J. Yuan // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2018. — Vol. 19. — № 7. — P. 888-904.
11. Pilkington, A. C. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity Overview / A. C. Pilkington, H. A. Paz, U. D. Wankhade // Frontiers in Endocrinology. — 2021. — Vol. 12.
12. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human / J. Wu, P. Boström, L. M. Sparks [et al.] // Cell. — 2012. — Vol. 150. — № 2. — P. 366-376.

13. Kusminski, C. M. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes / C. M. Kusminski, P. E. Bickel, P. E. Scherer // *Nature reviews. Drug discovery*. — 2016. — Vol. 15. — № 9. — P. 639-660.
14. Lee, S.-H. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies / S.-H. Lee, S.-Y. Park, C. S. Choi // *Diabetes & Metabolism Journal*. — 2022. — Vol. 46. — Insulin Resistance. — № 1. — P. 15-37.
15. Hotamisligil, G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // *Science (New York, N.Y.)*. — 1993. — Vol. 259. — № 5091. — P. 87-91.
16. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — № 7121. — P. 860-867.
17. Uysal, K. T. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity / K. T. Uysal, S. M. Wiesbrock, G. S. Hotamisligil // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — № 12. — P. 4832-4838.
18. Taylor, E. B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity / E. B. Taylor // *Clinical Science*. — 2021. — Vol. 135. — № 6. — P. 731-752.
19. Engin, A. Human Protein Kinases and Obesity / A. Engin [Текст : электронный] // *Obesity and Lipotoxicity : Advances in Experimental Medicine and Biology* / ред. А. В. Engin, А. Engin. — Cham : Springer International Publishing, 2017. — Vol. 960. — P. 111-134. — URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5_5 (дата обращения: 08.09.2024).
20. Shoelson, S. E. Inflammation and insulin resistance / S. E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *The Journal of clinical investigation*. — 2006. — Vol. 116. — № 7. — P. 1793-1801.
21. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation / J. Haase, U. Weyer, K. Immig [et al.] // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57. — № 3. — P. 562-571.
22. Trayhurn, P. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? / P. Trayhurn, B. Wang, I. S. Wood // *The British journal of nutrition*. — 2008. — Vol. 100. — № 2. — P. 227-235.
23. Trayhurn, P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity / P. Trayhurn // *Physiological Reviews*. — 2013. — Vol. 93. — № 1. — P. 1-21.
24. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2004. — Vol. 114. — № 12. — P. 1752-1761.

25. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M. V. Autieri, R. Scalia // *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. — 2021. — Vol. 320. — № 3. — P. C375-C391.
26. Maillard reaction products derived from food protein-derived peptides: insights into flavor and bioactivity / Y. Fu, Y. Zhang, O. P. Soladoye, R. E. Aluko // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. — 2020. — Vol. 60. — Maillard reaction products derived from food protein-derived peptides. — № 20. — P. 3429-3442.
27. Murata, M. Browning and pigmentation in food through the Maillard reaction / M. Murata // *Glycoconjugate Journal*. — 2021. — Vol. 38. — № 3. — P. 283-292.
28. Dietary Advanced Glycation Endproducts and the Gastrointestinal Tract / T. Van Der Lugt, A. Opperhuizen, A. Bast, M. F. Vrolijk // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12. — № 9. — P. 2814.
29. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: from oral intake to excretion / Z. Liang, X. Chen, L. Li [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. — 2020. — Vol. 60. — № 20. — P. 3475-3491.
30. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo / Z. Makita, H. Vlassara, A. Cerami, R. Bucala // *The Journal of Biological Chemistry*. — 1992. — Vol. 267. — № 8. — P. 5133-5138.
31. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction / W. Cai, Q.-D. Gao, L. Zhu [et al.] // *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*. — 2002. — Vol. 8. — Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods. — № 7. — P. 337-346.
32. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases / C. Y. Shen, C. H. Lu, C. H. Wu [et al.] // *Molecules (Basel, Switzerland)*. — 2020. — Vol. 25. — № 23.
33. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality / J. Chaudhuri, Y. Bains, S. Guha [et al.] // *Cell metabolism*. — 2018. — Vol. 28. — № 3. — P. 337-352.
34. Dariya, B. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy / B. Dariya, G. P. Nagaraju // *Drug discovery today*. — 2020. — Vol. 25. — № 9. — P. 1614-1623.
35. Rahbar, S. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus / S. Rahbar, O. Blumenfeld, H. M. Ranney // *Biochemical and biophysical research communications*. — 1969. — Vol. 36. — № 5. — P. 838-843.

36. Ribeiro, R. T. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions / R. T. Ribeiro, M. P. Macedo, J. F. Raposo // *Current diabetes reviews*. — 2016. — Vol. 12. — № 1. — P. 14-19.
37. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products levels are correlates of duration of type 2 diabetes / F. Heidari, S. Rabizadeh, A. Rajab [et al.] // *Life sciences*. — 2020. — Vol. 260.
38. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus / K. Nowotny, T. Jung, A. Höhn [et al.] // *Biomolecules*. — 2015. — Vol. 5. — № 1. — P. 194-222.
39. Comprehensive overview of human serum albumin glycation in diabetes mellitus / H.-Y. Qiu, N.-N. Hou, J.-F. Shi [et al.] // *World journal of diabetes*. — 2021. — Vol. 12. — № 7. — P. 1057-1069.
40. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation / G. Vistoli, D. D. Maddis, A. Cipak [et al.] // *Free radical research*. — 2013. — Vol. 47 Suppl 1. — № S1. — P. 3-27.
41. Role of advanced glycation end products in cellular signaling / C. Ott, K. Jacobs, E. Haucke [и др.] // *Redox biology*. — 2014. — Т. 2. — № 1. — P. 411-429.
42. Role of RAGE in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance / Z. Feng, Z. Du, X. Shu [et al.] // *Cell death discovery*. — 2021. — Vol. 7. — № 1.
43. Gutowska, K. Receptor for the Advanced Glycation End Products (RAGE) Pathway in Adipose Tissue Metabolism / K. Gutowska, K. Czajkowski, A. Kuryłowicz // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — № 13. — P. 10982.
44. Progress of RAGE Molecular Imaging in Alzheimer's Disease / Y. Kong, C. Liu, Y. Zhou [et al.] // *Frontiers in aging neuroscience*. — 2020. — Vol. 12.
45. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights From Human Subjects and Animal Models / L. Egaña-Gorroño, R. López-Díez, G. Yepuri [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. — 2020. — Vol. 7. — Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease. — P. 37.
46. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases / K. Byun, Y. C. Yoo, M. Son [et al.] // *Pharmacology & therapeutics*. — 2017. — Vol. 177. — P. 44-55.
47. Feng, Z. RAGE signalling in obesity and diabetes: focus on the adipose tissue macrophage / Z. Feng, L. Zhu, J. Wu // *Adipocyte*. — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 563-566.
48. AGE/RAGE/DIAPH1 axis is associated with immunometabolic markers and risk of insulin resistance in subcutaneous but not omental adipose tissue in human obesity / H. H. Ruiz,

A. Nguyen, C. Wang [et al.] // *International journal of obesity* (2005). — 2021. — Vol. 45. — № 9. — P. 2083-2094.

49. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging / J. Uribarri, W. Cai, M. Peppia [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. — 2007. — Vol. 62. — № 4. — P. 427-433.

50. Vlassara, H. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift / H. Vlassara, G. E. Striker // *Nature reviews. Endocrinology*. — 2011. — Vol. 7. — № 9. — P. 526-539.

51. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial / H. Vlassara, W. Cai, E. Tripp [et al.] // *Diabetologia*. — 2016. — Vol. 59. — № 10. — P. 2181.

52. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial / B. D. Courten, M. P. J. D. Courten, G. Soldatos [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. — 2016. — Vol. 103. — № 6. — P. 1426-1433.

53. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance / K. C. B. Tan, S. W. M. Shiu, Y. Wong, X. Tam // *Diabetes/metabolism research and reviews*. — 2011. — Vol. 27. — № 5. — P. 488-492.

54. High Serum Advanced Glycation End Products Are Associated with Decreased Insulin Secretion in Patients with Type 2 Diabetes: A Brief Report / T. Okura, E. Ueta, R. Nakamura [et al.] // *Journal of diabetes research*. — 2017. — Vol. 2017.

55. Advanced glycation end products are direct modulators of β -cell function / M. T. Coughlan, F. Y. T. Yap, D. C. K. Tong [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60. — № 10. — P. 2523-2532.

56. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis / Z. Zhao, C. Zhao, H. Z. Xu [et al.] // *Endocrinology*. — 2009. — Vol. 150. — № 6. — P. 2569-2576.

57. Advanced glycation end products activated endothelial-to-mesenchymal transition in pancreatic islet endothelial cells and triggered islet fibrosis in diabetic mice / P. S. Tsai, C. Y. Chiu, M. L. Sheu [et al.] // *Chemico-biological interactions*. — 2021. — Vol. 345.

58. Receptor for advanced glycation end products regulates adipocyte hypertrophy and insulin sensitivity in mice: involvement of Toll-like receptor 2 / M. Monden, H. Koyama, Y. Otsuka [et al.] // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62. — № 2. — P. 478-489.

59. Schmidt, A. M. 22016 ATVB Plenary Lecture: Receptor for Advanced Glycation Endproducts and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Cardiometabolic Disorders:

Spotlight on the Macrophage / A. M. Schmidt // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2017. — Vol. 37. — № 4. — P. 613-621.

60. Barlovic, D. P. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes / D. P. Barlovic, A. Soro-Paavonen, K. A. M. Jandeleit-Dahm // *Clinical science (London, England : 1979)*. — 2011. — Vol. 121. — № 2. — P. 43-55.

61. HMGB1 is secreted by 3T3-L1 adipocytes through JNK signaling and the secretion is partially inhibited by adiponectin / T. Shimizu, M. Yamakuchi, K. K. Biswas [et al.] // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. — 2016. — Vol. 24. — № 9. — P. 1913-1921.

62. Inflammation triggers high mobility group box 1 (HMGB1) secretion in adipose tissue, a potential link to obesity / M. K. Gunasekaran, W. Viranaicken, A. C. Girard [et al.] // *Cytokine*. — 2013. — Vol. 64. — № 1. — P. 103-111.

63. S100 family proteins in inflammation and beyond / G. Sreejit, M. C. Flynn, M. Patil [et al.] // *Advances in clinical chemistry*. — 2020. — Vol. 98. — P. 173-231.

64. Hofmann Bowman, M. A. S100/calgranulins EN-RAGEing the blood vessels: implications for inflammatory responses and atherosclerosis / M. A. Hofmann Bowman, A. M. Schmidt // *American Journal of Cardiovascular Disease*. — 2011. — Vol. 1. — S100/calgranulins EN-RAGEing the blood vessels. — № 1. — P. 92-100.

65. Circulating S100A12 Levels Are Associated with Progression of Abdominal Aortic Calcification in Hemodialysis Patients / B. H. Choi, H. Ro, E. S. Jung [et al.] // *PloS one*. — 2016. — Vol. 11. — № 2.

66. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and proinflammatory ligand for RAGE (EN-RAGE) are associated with carotid atherosclerosis in patients with peritoneal dialysis / J. K. Kim, S. Park, M. J. Lee [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 220. — № 1. — P. 208-214.

67. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis / Y. Mori, A. Kosaki, N. Kishimoto [et al.] // *American journal of nephrology*. — 2009. — Vol. 29. — № 1. — P. 18-24.

68. Plasma S100A12 levels and peripheral arterial disease in end-stage renal disease / Y. Shiotsu, Y. Mori, T. Hatta [et al.] // *Nephron extra*. — 2011. — Vol. 1. — № 1. — P. 242-250.

69. Elevated Circulating S100A12 Associates with Vascular Disease and Worse Clinical Outcome in Peritoneal Dialysis Patients / N. Isoyama, A. Machowska, A. R. Qureshi [et al.] // *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. — 2016. — Vol. 36. — № 3. — P. 269-276.

70. Serum S100A12 levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Zhao, M. Wu, H. Yu [et al.] // *Journal of*

investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. — 2013. — Vol. 61. — № 5. — P. 861-866.

71. S100A12 as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery disease / T. Saito, Y. Hojo, Y. Ogozawa [et al.] // Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. — 2012. — Vol. 76. — № 11. — P. 2647-2652.

72. Relationship between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), body composition and fat distribution in healthy women / E. Dozio, S. Briganti, A. Delnevo [et al.] // European journal of nutrition. — 2017. — Vol. 56. — № 8. — P. 2557-2564.

73. Association between metabolically healthy central obesity in women and levels of soluble receptor for advanced glycation end products, soluble vascular adhesion protein-1, and the activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase / I. Koborová, R. Gurecká, M. Csongová [et al.] // Croatian medical journal. — 2017. — Vol. 58. — № 2. — P. 106-116.

74. Serum Levels of sRAGE Are Associated with Body Measurements, but Not Glycemic Parameters in Patients with Prediabetes / M. Guclu, A. Ali, D. U. Eroglu [et al.] // Metabolic syndrome and related disorders. — 2016. — Vol. 14. — № 1. — P. 33-39.

75. sRAGE and Risk of Diabetes, Cardiovascular Disease, and Death / E. Selvin, M. K. Halushka, A. M. Rawlings [et al.] // Diabetes. — 2013. — Vol. 62. — № 6. — P. 2116-2121.

76. RAGE Regulates the Metabolic and Inflammatory Response to High-Fat Feeding in Mice / F. Song, C. Hurtado Del Pozo, R. Rosario [et al.] // Diabetes. — 2014. — Vol. 63. — № 6. — P. 1948-1965.

77. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes: 18 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC / The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group // Diabetes. — 2015. — Vol. 64. — Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes. — № 2. — P. 631-642.

78. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up / The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes. — № 5. — P. 686-693.

79. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study / C. L. Martin, J. W. Albers,

R. Pop-Busui, for the DCCT/EDIC Research Group // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — № 1. — P. 31-38.

80. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360. — № 2. — P. 129-139.

81. Rates and Determinants of Coronary and Abdominal Aortic Artery Calcium Progression in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) / A. Saremi, T. E. Moritz, R. J. Anderson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — № 12. — P. 2642-2647.

82. Engerman, R. L. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control / R. L. Engerman, T. S. Kern // *Diabetes*. — 1987. — Vol. 36. — № 7. — P. 808-812.

83. Kowluru, R. A. Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy: Effect of reinstitution of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats / R. A. Kowluru, S. N. Abbas, S. Odenbach // *Journal of Diabetes and its Complications*. — 2004. — Vol. 18. — № 5. — P. 282-288.

84. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications / R. Testa, A. R. Bonfigli, F. Prattichizzo [et al.] // *Nutrients*. — 2017. — Vol. 9. — № 5. — P. 437.

85. Khalid, M. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives / M. Khalid, G. Petroianu, A. Adem // *Biomolecules*. — 2022. — Vol. 12. — Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus. — № 4. — P. 542.

86. Zhang, S. The Correlation between the Level of Skin Advanced Glycation End Products in Type 2 Diabetes Mellitus and the Stages of Diabetic Retinopathy and the Types of Traditional Chinese Medicine Syndrome / S. Zhang, P. Ma, Q. Chen // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. — 2022. — Vol. 2022. — № 1. — P. 5193944.

87. Association of advanced glycation end products with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus / L. Ying, Y. Shen, Y. Zhang [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. — 2021. — Vol. 177.

88. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy / J. Xu, L. J. Chen, J. Yu [et al.] // *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. — 2018. — Vol. 48. — № 2. — P. 705-717.

89. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis / T. C. B. Moore, J. E. Moore, Y. Kaji [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. — 2003. — Vol. 44. — № 10. — P. 4457-4464.

90. RAGE plays key role in diabetic retinopathy: a review / Z. Lu, B. Fan, Y. Li, Y. Zhang // *BioMedical Engineering OnLine*. — 2023. — Vol. 22. — RAGE plays key role in diabetic retinopathy. — № 1. — P. 128.
91. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets / S. Z. Safi, R. Qvist, S. Kumar [et al.] // *BioMed research international*. — 2014. — T. 2014.
92. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy / F. Gui, Z. You, S. Fu [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. — 2020. — Vol. 11.
93. Hashim, Z. Advanced glycation end products in diabetic and non-diabetic human subjects suffering from cataract / Z. Hashim, S. Zarina // *Age (Dordrecht, Netherlands)*. — 2011. — Vol. 33. — № 3. — P. 377-384.
94. Pasupulati, A. K. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy / A. K. Pasupulati, P. S. Chitra, G. B. Reddy // *Biomolecular concepts*. — 2016. — Vol. 7. — № 5-6. — P. 293-299.
95. Advanced glycation end products and diabetic complications / V. P. Singh, A. Bali, N. Singh, A. S. Jaggi // *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. — 2014. — Vol. 18. — № 1. — P. 1-14.
96. Loeffler, I. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy: Fact or Fiction? / I. Loeffler, G. Wolf // *Cells*. — 2015. — Vol. 4. — № 4. — P. 631-652.
97. Skin Advanced Glycation End Products among Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus with or without Distal Sensorimotor Polyneuropathy / S. Papachristou, K. Pafili, G. Trypsianis [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. — 2021. — Vol. 2021. — № 1. — P. 6045677.
98. The Mechanisms of Inhibition of Advanced Glycation End Products Formation through Polyphenols in Hyperglycemic Condition / S. Khangholi, F. A. A. Majid, N. J. A. Berwary [et al.] // *Planta medica*. — 2016. — Vol. 82. — № 1-2. — P. 32-45.
99. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy / J. M. Forbes, M. E. Cooper, M. D. Oldfield, M. C. Thomas // *Current pharmaceutical design*. — 2008. — Vol. 14. — № 10.
100. Plasma carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults / R. D. Semba, S. Bandinelli, K. Sun [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2009. — Vol. 57. — № 10. — P. 1874-1880.

101. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications / J. W. L. Hartog, A. A. Voors, S. J. L. Bakker [et al.] // *European journal of heart failure*. — 2007. — Vol. 9. — № 12. — P. 1146-1155.
102. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation / S. Raposeiras-Roubín, B. K. Rodiño-Janeiro, L. Grigorian-Shamagian [et al.] // *International journal of cardiology*. — 2012. — Vol. 157. — № 3. — P. 397-402.
103. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease / B. K. Kilhovd, T. J. Berg, K. I. Birkeland [et al.] // *Diabetes care*. — 1999. — Vol. 22. — № 9. — P. 1543-1548.
104. Effect of limited solid-state glycation on the conformation of lysozyme by ESI-MS/MS peptide mapping and molecular modeling / F. K. Yeboah, I. Alli, V. A. Yaylayan [et al.] // *Bioconjugate chemistry*. — 2004. — Vol. 15. — № 1. — P. 27-34.
105. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients / K. Kiuchi, J. Nejima, T. Takano [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. — 2001. — Vol. 85. — № 1. — P. 87-91.
106. Advanced glycation end products are associated with arterial stiffness in type 1 diabetes / G. Llauroadó, V. Ceperuelo-Mallafre, C. Vilardell [et al.] // *The Journal of endocrinology*. — 2014. — Vol. 221. — № 3. — P. 405-413.
107. Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study / M. J. Noordzij, D. J. Mulder, P. H. N. Oomen [et al.] // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. — 2012. — Vol. 29. — № 12. — P. 1556-1561.
108. Rhee, S. Y. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications / S. Y. Rhee, Y. S. Kim // *Diabetes and Metabolism Journal*. — 2018. — Vol. 42. — № 3. — P. 188-195.
109. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes / R. Candido, J. M. Forbes, M. C. Thomas [et al.] // *Circulation research*. — 2003. — Vol. 92. — № 7. — P. 785-792.
110. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles / H. M. Knott, B. E. Brown, M. J. Davies, R. T. Dean // *European Journal of Biochemistry*. — 2003. — Vol. 270. — № 17. — P. 3572-3582.
111. Impact of in vivo glycation of LDL on platelet aggregation and monocyte chemotaxis in diabetic psammomys obesus / M. Zoltowska, E. Delvin, E. Ziv [et al.] // *Lipids*. — 2004. — Vol. 39. — № 1. — P. 81-85.

112. Prasad, A. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease / A. Prasad, P. Bekker, S. Tsimikas // *Cardiology in review*. — 2012. — Vol. 20. — № 4. — P. 177-183.
113. Hogan, M. Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus / M. Hogan, A. Cerami, R. Bucala // *The Journal of clinical investigation*. — 1992. — Vol. 90. — № 3. — P. 1110-1115.
114. Stitt, A. W. Advanced glycation end products and diabetic complications / A. W. Stitt, A. J. Jenkins, M. E. Cooper // *Expert opinion on investigational drugs*. — 2002. — Vol. 11. — № 9. — P. 1205-1223.
115. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions / A. M. Schmidt, O. Hori, J. Brett [et al.] // *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. — 1994. — Vol. 14. — № 10. — P. 1521-1528.
116. Fruh, S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management / S. M. Fruh // *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. — 2017. — Vol. 29. — № S1. — P. S3-S14.
117. Weight loss required by the severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life: two-year prospective cohort study / L. M. Warkentin, S. R. Majumdar, J. A. Johnson [et al.] // *BMC Medicine*. — 2014. — Vol. 12. — Weight loss required by the severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life. — № 1. — P. 175.
118. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial / M. E. Lean, W. S. Leslie, A. C. Barnes [et al.] // *Lancet (London, England)*. — 2018. — Vol. 391. — № 10120. — P. 541-551.
119. Minimum Threshold of Bariatric Surgical Weight Loss for Initial Diabetes Remission / D. Barthold, E. Brouwer, L. J. Barton [et al.] // *Diabetes care*. — 2022. — Vol. 45. — № 1. — P. 92-99.
120. Weight change in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus and its association with remission: Comprehensive real-world data / J. Kim, B. Kim, M. K. Kim [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. — 2024. — Vol. 26. — № 2. — P. 567-575.
121. Wadden, T. A. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study / T. A. Wadden // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. — 2014. — Vol. 22. — № 1. — P. 5-13.
122. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes / G. Mingrone, S. Panunzi, A. D. Gaetano [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2012. — Vol. 366. — № 17. — P. 1577-1585.
123. Comparative effectiveness of bariatric surgeries in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials / L. Ding, Y. Fan, H. Li [et

al.] // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2020. — Vol. 21. — № 8.

124. Evaluation of Clinical Factors Predictive of Diabetes Remission Following Bariatric Surgery / I. Mateo-Gavira, E. Sánchez-Toscano, M. Á. Mayo-Ossorio [et al.] // Journal of clinical medicine. — 2021. — Vol. 10. — № 9.

125. Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: 5-Year Outcomes From a Randomized Trial / A. P. Courcoulas, J. W. Gallagher, R. H. Neiberg [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. — 2020. — Vol. 105. — № 3.

126. Prognostic Models for Predicting Remission of Diabetes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Singh, N. J. Adderley, J. Hazlehurst [et al.] // Diabetes care. — 2021. — Vol. 44. — № 11. — P. 2626-2641.

127. Diabetes remission after bariatric surgery / M. Chumakova-Orin, C. Vanetta, D. P. Moris, A. D. Guerron // World journal of diabetes. — 2021. — Vol. 12. — № 7. — P. 1093-1101.

128. Metabolic shift precedes the resolution of inflammation in a cohort of patients undergoing bariatric and metabolic surgery / J. R. Villarreal-Calderon, R. Cuellar-Tamez, E. C. Castillo [et al.] // Scientific reports. — 2021. — Vol. 11. — № 1.

129. Weight loss induced by very low calorie diet is associated with a more beneficial systemic inflammatory profile than by Roux-en-Y gastric bypass / M. A. Lips, J. B. van Klinken, H. Pijl [et al.] // Metabolism: clinical and experimental. — 2016. — Vol. 65. — № 11. — P. 1614-1620.

130. Effect of bariatric surgery on systemic and adipose tissue inflammation / V. G. Sams, C. Blackledge, N. Wijayatunga [et al.] // Surgical endoscopy. — 2016. — Vol. 30. — № 8. — P. 3499-3504.

131. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery: A Systematic Review / N. Puzziferri, T. B. Roshek, H. G. Mayo [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 312. — Long-term Follow-up After Bariatric Surgery. — № 9. — P. 934.

132. Safety of bariatric surgery in patients older than 65 years / I. Goldberg, J. Yang, L. Nie [et al.] // Surgery for Obesity and Related Diseases. — 2019. — Vol. 15. — № 8. — P. 1380-1387.

133. Phillips, B. T. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy / B. T. Phillips, S. A. Shikora // Metabolism. — 2018. — Vol. 79. — The history of metabolic and bariatric surgery. — P. 97-107.

134. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery / D. Eisenberg, S. A. Shikora, E. Aarts [et al.] // Surgery for Obesity and Related Diseases. — 2022. — Vol. 18. — 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)

and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). — № 12. — P. 1345-1356.

135. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials / N. Sattar, M. M. Y. Lee, S. L. Kristensen [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. — 2021. — Vol. 9. — № 10. — P. 653-662.

136. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / F. Marsico, S. Paolillo, P. Gargiulo [et al.] // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41. — № 35. — P. 3346-3358.

137. Samms, R. J. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? / R. J. Samms, M. P. Coghlan, K. W. Sloop // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. — 2020. — Vol. 31. — № 6. — P. 410-421.

138. Клинические рекомендации: ожирение [Электронный ресурс]. — 2020. — URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinicrecomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf (дата обращения: 08.09.2024).

139. Andersen, A. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes / A. Andersen, F. K. Knop, T. Vilsbøll // *Drugs*. — 2021. — Vol. 81. — № 9. — P. 1003-1030.

140. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists / G. Bendotti, L. Montefusco, M. E. Lunati [et al.] // *Pharmacological research*. — 2022. — Vol. 182.

141. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells / I. Hadjiyanni, K. A. Siminovitch, J. S. Danska, D. J. Drucker // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — № 4. — P. 730-740.

142. Differential importance of endothelial and hematopoietic cell GLP-1Rs for cardiometabolic versus hepatic actions of semaglutide / B. A. McLean, C. K. Wong, K. D. Kaur [et al.] // *JCI insight*. — 2021. — Vol. 6. — № 22.

143. Semaglutide effects on human epicardial and subcutaneous fat released exosomes, aortic endothelial cells and neutrophils / D. Sanchez-Lopez, A. Lestegas-Soto, D. Garcia-Vega [et al.] // *European Heart Journal*. — 2023. — Vol. 44. — № Supplement_2.

144. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network / D. García-Vega, D. Sánchez-López, G. Rodríguez-Carnero [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. — 2024. — Vol. 23. — № 1. — P. 1-18.

145. Effects of Semaglutide on Cardiac Protein Expression and Cardiac Function of Obese Mice / X. Pan, L. Yue, J. Ban [et al.] // *Journal of inflammation research*. — 2022. — Vol. 15. — P. 6409-6425.
146. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression / X. Pan, L. Yang, S. Wang [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. — 2024. — Vol. 479. — № 5. — P. 1133-1147.
147. The Cardioprotective Effects of Semaglutide Exceed Those of Dietary Weight Loss in Mice With HFpEF / C. Withaar, L. M. G. Meems, E. E. Nollet [et al.] // *JACC. Basic to translational science*. — 2023. — Vol. 8. — № 10. — P. 1298-1314.
148. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010—2022 / I. I. Dedov, M. V. Shestakova, O. K. Vikulova [et al.] // *Diabetes mellitus*. — 2023. — Vol. 26. — Diabetes mellitus in the Russian Federation. — № 2. — P. 104-123.
149. Effect of Bimagrumb vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial / S. B. Heymsfield, L. A. Coleman, R. Miller [et al.] // *JAMA Network Open*. — 2021. — Vol. 4. — Effect of Bimagrumb vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity. — № 1. — P. e2033457.
150. Comparison of Human Adipose-Derived Stem Cells Isolated from Subcutaneous, Omental, and Intrathoracic Adipose Tissue Depots for Regenerative Applications / V. Russo, C. Yu, P. Belliveau [et al.] // *Stem Cells Translational Medicine*. — 2014. — Vol. 3. — № 2. — P. 206-217.
151. Characteristics of human adipose derived stem cells in scleroderma in comparison to sex and age matched normal controls: implications for regenerative medicine / M. Griffin, C. M. Ryan, O. Pathan [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. — 2017. — Vol. 8. — Characteristics of human adipose derived stem cells in scleroderma in comparison to sex and age matched normal controls. — № 1. — P. 23.
152. Fat cells directly sense temperature to activate thermogenesis / L. Ye, J. Wu, P. Cohen [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2013. — Vol. 110. — № 30. — P. 12480-12485.
153. Isoproterenol Increases Uncoupling, Glycolysis, and Markers of Beiging in Mature 3T3-L1 Adipocytes / C. N. Miller, J.-Y. Yang, E. England [et al.] // *PLOS ONE*. — 2015. — Vol. 10. — № 9. — P. e0138344.
154. Laemmli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U. K. Laemmli // *Nature*. — 1970. — Vol. 227. — № 5259. — P. 680-685.

155. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes / M. C. Riddle, W. T. Cefalu, P. H. Evans [et al.] // *Diabetes Care*. — 2021. — Vol. 44. — Consensus Report. — № 10. — P. 2438-2444.
156. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition / I. Dedov, M. Shestakova, A. Mayorov [et al.] // *Diabetes mellitus*. — 2023. — Vol. 26. — № 2S. — P. 1-157.
157. Productos finales de glicación avanzada en la obesidad mórbida y tras la cirugía bariátrica: cuando la memoria glucémica empieza a fallar / E. Sánchez, J. A. Baena-Fustegueras, M. C. De La Fuente [и др.] // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. — 2017. — T. 64. — Productos finales de glicación avanzada en la obesidad mórbida y tras la cirugía bariátrica. — № 1. — C. 4-10.
158. Diabetes remission after bariatric surgery is characterized by high glycemic variability and high oxidative stress / G. Nosso, R. Lupoli, G. Saldalamacchia [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. — 2017. — Vol. 27. — № 11. — P. 949-955.
159. Obesity and Comorbidity: Could Simultaneous Targeting of esRAGE and sRAGE Be the Panacea? / C. Eleazu, N. Omar, O. Z. Lim [et al.] // *Frontiers in Physiology*. — 2019. — Vol. 10. — Obesity and Comorbidity. — P. 787.
160. Circulating Irisin and esRAGE as Early Biomarkers of Decline of Metabolic Health / E. Dozio, E. Vianello, C. Sitzia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9. — № 2. — P. 454.
161. Circulating soluble RAGE isoforms are attenuated in obese, impaired-glucose-tolerant individuals and are associated with the development of type 2 diabetes / E. R. Miranda, V. S. Somal, J. T. Mey [et al.] // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. — 2017. — Vol. 313. — № 6. — P. E631-E640.
162. Erusalimsky, J. D. The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes / J. D. Erusalimsky // *Redox Biology*. — 2021. — Vol. 42. — P. 101958.
163. Endocrinology Research Centre, Moscow. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery / Endocrinology Research Centre, Moscow, E. V. Ershova, Y. I. Yashkov // *Obesity and metabolism*. — 2013. — № 3. — H. 28-36.
164. Efficacy and effects of bariatric surgery in the treatment of obesity: Network meta-analysis of randomized controlled trials / C. Cosentino, C. Marchetti, M. Monami [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. — 2021. — Vol. 31. — Efficacy and effects of bariatric surgery in the treatment of obesity. — № 10. — P. 2815-2824.

165. Weight loss and cardiovascular disease risk outcomes of semaglutide: a one-year multicentered study / W. Ghosn, S. Fansa, D. Anazco [et al.] // *International Journal of Obesity*. — 2024. — Vol. 48. — Weight loss and cardiovascular disease risk outcomes of semaglutide. — № 5. — P. 662-667.
166. Semaglutide ameliorates metabolism and hepatic outcomes in an NAFLD mouse model / S. Niu, S. Chen, X. Chen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. — 2022. — Vol. 13. — P. 1046130.
167. Liraglutide inhibits receptor for advanced glycation end products (RAGE)/reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NAPDH) signaling to ameliorate non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in vivo and vitro / J. Ji, M. Feng, Y. Huang, X. Niu // *Bioengineered*. — 2022. — Vol. 13. — № 3. — P. 5091-5102.
168. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, induces ADAM10-dependent ectodomain shedding of RAGE via AMPK activation in human aortic endothelial cells / C. H. Baek, H. Kim, S. Y. Moon, W. S. Yang // *Life Sciences*. — 2022. — Vol. 292. — P. 120331.
169. Yung, J. H. M. Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes / J. H. M. Yung, A. Giacca // *Cells*. — 2020. — Vol. 9. — № 3. — P. 706.
170. Semaglutide 6-months therapy of type 2 diabetes mellitus restores adipose progenitors potential to develop metabolically active adipocytes / I. Stafeev, M. Agareva, S. Michurina [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. — 2024. — Vol. 970. — P. 176476.
171. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans / D. K. Hagman, I. Larson, J. N. Kuzma [et al.] // *Metabolism*. — 2017. — Vol. 70. — P. 12-22.
172. Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects After Surgery-Induced Weight Loss / R. Canello, C. Henegar, N. Viguerie [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — № 8. — P. 2277-2286.
173. Dimitriadis, G. K. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery / G. K. Dimitriadis, M. S. Randeva, A. D. Miras // *Current Obesity Reports*. — 2017. — Vol. 6. — № 3. — P. 253-265.
174. Mechanisms of bariatric surgery for weight loss and diabetes remission / M. Yin, Y. Wang, M. Han [et al.] // *Journal of Diabetes*. — 2023. — Vol. 15. — № 9. — P. 736-752.

ПРИЛОЖЕНИЕ
(обязательное)

Уравнение разработанной математической модели для прогнозирования наступления ремиссии СД 2 у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² в течение первых 6 месяцев после бариатрической операции (гастрошунтирования с наложением одного анастомоза):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \quad (4)$$

где $z = 46,765 + 0,246 * X(\text{ИРИ}) - 2,651 * X(\text{HbA1c}) - 2,239 * X(\text{Глюкоза}) - 0,553 * X(\text{Возраст}) + 0,414 * X(\text{Максимальное снижение массы тела до вмешательства})$

Примечание: ИРИ — иммунореактивный инсулин (мЕд/л), HbA1c — гликированный гемоглобин (%), глюкоза — глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л), возраст (лет), максимальное снижение массы тела до вмешательства (кг).