

*А.А. Хакимий<sup>1</sup>, Ж. Декенова<sup>1</sup>, М.А. Вульф<sup>1</sup>, Е.В. Кириенкова<sup>1</sup>,  
Г.Л. Кузнецов<sup>2</sup>, Н.И. Миронюк<sup>1</sup>, Л.С. Литвинова<sup>1</sup>*

## **ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ЛЮДЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ ДО И ПОСЛЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,  
г. Калининград, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ Калининградской области «Центральная городская клиническая больница»,  
г. Калининград, Российская Федерация

**Резюме.** Ожирение является мировой эпидемией современного человечества и серьезной проблемой общественного здравоохранения. Повышение числа людей, страдающих ожирением, увеличивает у них риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2 типа, некоторых видов рака. В развитии патологий, сопряженных с метаболической дисфункцией, значительную роль отводят развитию субклинического воспаления в жировой ткани, а также нарушению гуморальной регуляции углеводного обмена (УО). Если консервативные методы оказались неэффективными или недостаточно результативными, наиболее продуктивным/действенным хирургическим методом борьбы с ожирением является лапароскопическое гастрешунтирование (ГШ). Статья посвящена анализу изменения содержания гормонов гастрешунтирующей зоны – инсулина, грелина, инкретин, а также адипокина лептина и провоспалительных молекул в крови до и через 18 месяцев после гастрешунтирования, с оценкой ее эффективности в лечении ожирения и СД 2 типа. **Материалы и методы.** В комплексном исследовании приняли участие 53 человека, которые были разделены на 4 группы: условно здоровые доноры, пациенты с ожирением до ГШ, пациенты после ГШ с разным индексом массы тела (ИМТ): >35 и <30 кг/м<sup>2</sup>. Анализ показателей углеводного и липидного обменов в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6, TNF $\alpha$ ) осуществлялось твердофазным иммуноферментным «сэндвичевым» методом (ELISA), согласно протоколу производителя. Уровень лептина, инсулина, грелина, GIP, GLP-1 в плазме измеряли методом проточной флуориметрии с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexProHuman Diabetes 10-Plex Assay, Bio-Rad, США). **Результаты.** Исследование метаболических показателей у больных ожирением через 18 мес после ГШ свидетельствует о значительных изменениях гуморальной регуляции УО в сравнении с пациентами до операции. Так, снижение уровня провоспалительных молекул – IL-6, TNF $\alpha$  и СРБ в крови у пациентов после ГШ указывает на регрессию субклинического воспаления в жировой ткани; снижение уровня лептина и инсулина в крови после ГШ относительно дооперационного уровня является следствием восстановления чувствительности тканей к инсулину. С помощью анализа изменения содержания гормонов гастрешунтирующей зоны – инсулина, грелина, инкретин, а также адипокина лептина и провоспалительных молекул в крови, нами были интерпретированы механизмы нарушения пищевого поведения у больных ожирением до операции и их последующее восстановление после ГШ. На основании полученных данных выдвинута гипотеза о влиянии процесса активного липолиза на поддержание чувства насыщения у прооперированных пациентов, достигших ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> через 18 мес после ГШ.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, гастрешунтирование, пищевое поведение

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Литвинова Лариса Сергеевна

larisalitvinova@yandex.ru

Дата поступления 17.07.2023

Образец цитирования:

Хахимий А.А., Декенова Ж., Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Кузнецов Г.Л., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Изменение содержания гормонов гастропанкреатодуоденальной зоны и цитокинов в крови у людей с ожирением до и после гастрощунтирования [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 4, с. 211–221, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-211-221

## Введение

Ожирение, хроническое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в организме [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более половины взрослого населения мира имеет избыточный вес, а более 1,9 миллиарда человек страдает от ожирения [2]. Ожирение является серьезной причиной многочисленных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, рак, психические расстройства и др., что сокращает продолжительность жизни. В связи с этим, отмечается острая необходимость в исследовании детальных механизмов развития и прогрессирования ожирения, а также в разработке новых подходов к его лечению и профилактике. Снижение веса при ожирении может достигаться разными методами лечения. На данный момент, активно используется хирургический подход, если консервативные методы оказались неэффективными или недостаточно результативными. Наиболее эффективной бариатрической операцией является лапароскопическое гастрощунтирование (ГШ) [3]. В статье представлены результаты эффективности проведения данной операции у больных ожирением. Механизмы изменения энергетического гомеостаза у больных ожирением с СД 2 типа и без него, а также нормализации показателей углеводного обмена при хирургическом лечении до конца не изучены. Патогенез ожирения является многофакторным процессом, в реализации которого играют роль генетическая предрасположенность, гормональные расстройства и нарушения пищевого поведения. Гормональные расстройства индуцируются, в том числе, вследствие развития субклинического воспаления в жировой ткани и повышения уровня провоспалительных медиаторов в кровотоке. В модуляции пищевого поведения принимают участие большое количество гастропанкреатодуоденальных гормонов и адипокинов, отвечающих за подавление чувства голода и развитие насыщения. Учитывая вышесказанное, целью настоящей статьи явилась оценка изменения содержания гормонов гастропанкреатодуоденальной зоны — инсулина, грелина, инкретинов, а также адипокина лептина и провоспалительных молекул в крови до и через 18 месяцев после гастрощунтирования, с оценкой ее эффективности в лечении ожирения и СД 2 типа.

## Материалы и методы

В комплексном исследовании приняли участие 53 человека. Из них: 19 больных ожирением, 14 из которых имели диагноз СД 2 типа (ИМТ  $43,98 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>, 14 женщин и 5 мужчин,  $48 \pm 2,2$  лет) до проведения хирургического вмешательства, 9 пациентов через 18 мес после проведения ГШ (ИМТ  $28,74 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>, 5 женщин и 4 мужчин,  $28,74 \pm 0,29$  лет) и 10 пациентов через 18 мес после ГШ (ИМТ  $37,45 \pm 0,84$  кг/м<sup>2</sup>, 5 женщин и 5 мужчин,  $44 \pm 3,3$  лет). В группу контроля были включены 15 условно здоровых донора с нормальным ИМТ ( $22,76 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>).

Все пациенты с ожирением прекращали прием лекарственных препаратов, влияющих на параметры углеводного и липидного обменов за 36 часов до оперативного вмешательства. Взятие образцов венозной крови для оценки параметров осуществляли накануне плановых лапароскопических операций. Диагноз ожирение, СД 2-го типа и гипертоническая болезнь (ГБ) устанавливали на основании детального клинико-инструментального обследования в специализированном стационаре, руководствуясь критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013). Информированное согласие было подписано всеми пациентами. Верификацию диагноза и набор пациентов в группы исследования проводили в Областной клинической больнице г. Калининграда.

Протокол исследования утвердил Локальный этический комитет Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (протокол №1 БФУ им. И. Канта от 21 июня 2022 г.). Анализ показателей углеводного и липидного обменов в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-180 (Furuno Electric Company, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Holzheim, Germany). Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле: КА = (общий холестерин-ЛПВП) / ЛПВП, референсные значения 2-3 усл. ед. Определение содержания провоспалительных молекул (IL-6, TNF $\alpha$ ) осуществлялось твердофазным иммуноферментным «сэндвичевым» методом (ELISA), согласно протоколу производителя. Уровень лептина, инсулина, грелина, GIP, GLP-1 в плазме измеряли методом проточной флюориметрии (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexProHuman Diabetes 10-Plex Assay, Bio-Rad, США). Статистическую обработку результатов осуществляли в программе GraphPad Prism 9.4.1. (GraphPad Software, США). Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Данные анализировали на наличие достоверных различий с использованием непараметрического теста Краскела–Уоллиса. Корреляционные связи между изучаемыми показателями определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Достоверными считали различия при уровне  $p < 0,05$ . Для визуализации данных использовали программу GraphPad Prism 9.4.

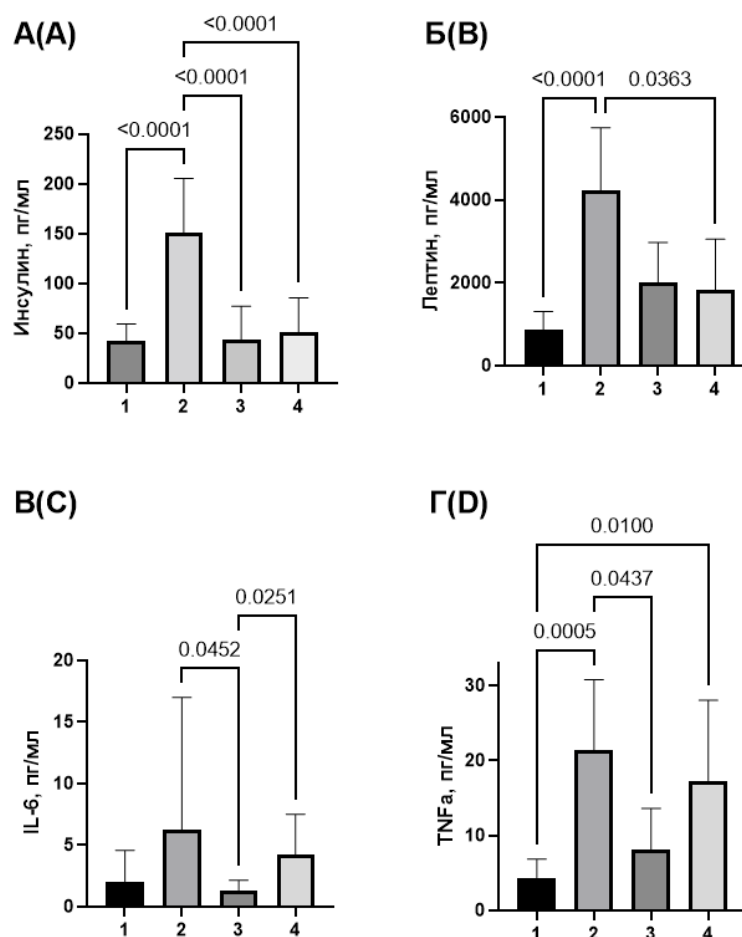


Рисунок 1. Динамика изменения инсулина, лептина, грелина, провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ ) у больных ожирением до и через 18 месяцев после ГШ.

Figure 1. Dynamics of changes in insulin, leptin, ghrelin, pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ ) in obese patients before and 18 months after gastric bypass.

Примечание: А – динамика инсулина, Б – динамика лептина, В – динамика IL-6, Г – динамика TNF $\alpha$ , 1 – группа контроля, 2 – больные ожирением до ГШ с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, 3 – больные ожирением после ГШ с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>, 4 – больные ожирением после ГШ с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>

Note: A – insulin dynamics, B – leptin dynamics, C – IL-6 dynamics, D – TNF $\alpha$  dynamics, 1 – control group, 2 – obese patients before gastric bypass with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 3 – obese patients after gastric bypass

with BMI<30 kg/m<sup>2</sup>, 4 – obese patients after gastric bypass with BMI>35 kg/m<sup>2</sup>.

Таблица

Клинические и лабораторные характеристики исследуемых групп

Table

Clinical and laboratory characteristics of the study groups

Показатели/ Indicators		Условно здоровые доноры (1)/ Healthy donors (1) n=15	Больные ожирением до ГШ (2) с ИМТ>30 кг/ м <sup>2</sup> / Obese patients before gastric bypass with BMI>30 kg/m <sup>2</sup> до (2) n=19	Больные ожирением после ГШ с ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup> (3)/ Obese patients after gastric bypass with BMI<30 kg/m <sup>2</sup> (3) n=9	Больные ожирением после ГШ с ИМТ>35 кг/м <sup>2</sup> (4)/ Obese patients after gastric bypass with BMI>35 kg/m <sup>2</sup> (4) n=10
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>		22,76±0,47	43,98±1,62 p1-2<0,05	28,74±0,29 p2-3=0,01	37,45±0,84 p1-4<0,05
Возраст, лет/ Age, years		40±1	48±2,21	38±2,45	44±3,37
Пол/ Sex	мужчины/ men	7	9	4	5
	женщины/ women	8	10	5	5
Наличие СД 2-го типа/ Type 2 diabetes		0	14	0	2
Наличие ГБ/ Hypertension		0	18	0	4
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l (до 0,9 ммоль/л)		1,79±0,11	1,3±0,06 p1-2<0,05	1,49±0,15	1,38±0,08
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L (до 3,4 ммоль/л)		2,99±0,16	3,53±0,24	2,8±0,22	2,3±0,16 p2-4<0,05
КА, усл. ед. / IA, units (до 3,9 усл. ед.)		2,3±0,23	3,91±0,37 p1-2=0,01	2,4±0,24	2,3±0,21 p2-4<0,05
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l (3,9-6,4 ммоль/л)		5,35±0,08	7,02±0,48 p1-2<0,05	5,2±0,11 p2-3<0,05	5,4±0,15 p2-4<0,05
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l (до 5,2 ммоль/л)		5,56±0,21	6,3±0,34	5±0,28	4,4±0,26 p1-4<0,05 p2-4<0,05
С-реактивный белок, мг/л / CRP, mg/l (до 6 мг/л)		2,6±0,17	7±1,23 p1-2=0,02	2,4±0,43 p2-3<0,05	2,2±0,22 p2-4<0,05
GIP, нг/мл		51,76 (36,77±69,9)	88,13 (52,25±147,2)	42,21 (39,49±69,68)	49,03 (42,66±61,37)
GLP-1, нг/мл		13,27 (5,9±29)	37,27 (16,26±84,88)	35,54 (16,25±47,7)	25,23 (17,6±33,52)
Грелин, нг/мл / Ghrelin, ng/ml		3590±837,8	7565±3500	2897±754,2	1430±342,4

Примечание: p1 – достоверность различий по сравнению с группой 1 (группа контроля); p2 – достоверность различий по сравнению с группой 2 (группа с ожирением до ГШ с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>); p3 – достоверность различий по сравнению с группой 3 (группа с ожирением после ГШ с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup>); p4 – достоверность различий по сравнению с группой 4 (группа с ожирением после ГШ с ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup>); p<0,05, значимость определена при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Note: p1 – reliability of differences compared to group 1 (control group); p2 – reliability of differences compared to group 2 (obese group before gastric bypass with BMI>30kg/m<sup>2</sup>); p3 – reliability of differences compared to group 3 (obese group after gastric bypass with BMI<30kg/m<sup>2</sup>); p4 – reliability of differences compared to group 4 (group with obesity after gastric bypass with BMI>35 kg/m<sup>2</sup>); p<0.05, significance was determined using the nonparametric Kraskell-Wallis test.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что хирургическое лечение больных ожирением приводило к значительному снижению ИМТ. Так, через 18 мес после операции обследованные пациенты были разделены на 2 группы: первая группа с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> и вторая с ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup> (таблица).

Показатели сыровоточного уровня глюкозы в обеих группах прооперированных достоверно снижа-

лись в сравнении с показателями до операции и не отличались от показателей в группе контроля (таблица). Становится очевидным, что в связи с хирургическим вмешательством объем желудка уменьшается и количество потребляемой пищи становится меньше, что, в совокупности с исключением грелин-продуцирующей зоны (дно желудка) из пищеварения [4], приводит к раннему насыщению и прекращению приема пищи. Таким образом, разрывается “порочный круг” нарушения углеводного обмена при ожирении, что может указывать на существование зависимости состояния УО от структурно-функциональных особенностей ЖКТ.

Известно, что у здоровых людей уровень грелина повышается в ответ на понижение уровня глюкозы в крови, что приводит к возникновению чувства голода [5]. Мы предполагаем, что регистрируемое нами в группе больных ожирением (до ГШ) резкое повышение уровня грелина в крови может быть следствием нарушения передачи тормозных сигналов из центра насыщения в грелиновую зону желудка, что приводит к постоянно повышенному уровню грелина в циркуляции и формированию у этой категории пациентов навязчивого чувства голода.

У обеих групп пациентов с разным ИМТ через 18 мес после ГШ наблюдалась тенденция к снижению уровня грелина в крови. Мы предполагаем, что это может свидетельствовать о восстановлении проведения тормозных сигналов в грелиновую зону желудка, результатом которого является нормализация пищевого поведения у пациентов после ГШ.

Оценка содержания инсулина в крови позволила выявить его повышение (в сравнении с контролем) у больных ожирением до проведения ГШ (таблица). Данный факт может указывать на развитие инсулинорезистентности на фоне ожирения, что приводит к постоянно повышенным уровням глюкозы и инсулина в крови. Согласно данным литературы, чувство насыщения в условиях физиологической нормы возникает при повышении уровня глюкозы в крови [6], тогда как в группе больных ожирением с нарушениями углеводного обмена, несмотря на постоянно повышенный уровень глюкозы, чувство голода сохраняется. Вышесказанное позволяет предположить, что высокий уровень инсулина в циркуляции у больных ожирением оказывает прямое воздействие на центр голода, приводя к его активации [6].

Через 18 мес после ГШ в обеих группах было выявлено достоверное снижение уровня инсулина в крови относительно его дооперационных значений (рисунок 1). Эти данные свидетельствуют о восстановлении чувствительности клеток к инсулину, а также об уменьшении воздействия инсулина на центр голода, и как следствие — о восстановлении у прооперированных лиц пищевого поведения.

Исследование уровня лептина у больных до операции выявило значительное его повышение в сравнении с контролем. У прооперированных пациентов с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> через 18 мес данный показатель достоверно снижался относительно исходных значений (рисунок 1). Снижение уровня лептина у данной категории лиц объясняет механизм восстановления чувствительности клеток к инсулину после хирургического лечения, учитывая важную роль лептина в развитии инсулинорезистентности при ожирении. Так, лептин регулирует пищевое поведение, влияя на центр насыщения пищеварительного центра гипоталамуса и вызывает чувство насыщения [7]. В инсулинозависимых тканях (мышцы и ЖТ) лептин повышает чувствительность клеток к инсулину. При ожирении наблюдается снижение чувствительности нейронов пищевого центра к лептину, развивается так называемая лептинорезистентность. Нарушается пищевое поведение, неизбежно сопровождающееся гипергликемией и гиперинсулинемией, что способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа [8].

Известно, что уровень инкретинов (GIP, GLP-1) у здоровых людей рефлекторно возрастает при приеме пищи. Инкретины способствуют повышению продукции инсулина и возникновению чувства насыщения [9]. Мы предполагаем, что в группе больных ожирением, вследствие частых и обильных приёмов пищи, наблюдается стойкое повышение содержания GIP и GLP-1 в крови (таблица), что способствует развитию резистентности к инкретинам бета-клеток поджелудочной железы и центра насыщения, и как результат — возникает расстройство пищевого поведения и стойкое повышение уровня инсулина [9].

Через 18 мес после ГШ в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению уровня инкретинов (таблица). Полученные нами данные свидетельствуют о восстановлении чувствительности бета-клеток поджелудочной железы и центра насыщения к инкретинам.

Основываясь на вышеизложенных результатах, мы предполагаем, что у больных ожирением наблюдается «комплексное чувство голода», которое зависит от многих факторов, в том числе: на-

рушения передачи тормозных сигналов от центра насыщения к грелиновой зоне желудка; развития лептино-, инкретино- и инсулинорезистентности (рисунок 2). Есть основание полагать, что основным звеном патогенеза в формировании «комплексного чувства голода» является ожирение и связанные с ним изменения гуморальной регуляции организма. Устранение ожирения способно разорвать порочный круг развития «комплексного чувства голода».

Логично, что значительное снижение ИМТ после ГШ происходит, в том числе, за счет активного липолиза. Выделяют два основных механизма непосредственного воздействия липолиза на УО. В норме, глюкоза превращается в пируват для образования Ацетил-КоА, который, участвует в ЦТК в образовании жирных кислот, а при увеличении потребления глюкозы - в образовании кетогенных аминокислот. Однако при активном процессе липолиза потребность организма в Ацетил-КоА восполняется при помощи СЖК; при этом потребность в пирувате, образованном в процессе распада глюкозы снижается, вследствие чего увеличивается глюконеогенез и уменьшается гликолиз, что приводит к повышению/поддержанию уровня глюкозы в крови [10].

Уменьшение объема жировой ткани способствует регрессии метаболического (субклинического) воспаления в жировой ткани. Согласно данным литературы, снижение продукции ИЛ-6 приводит к повышению чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину, следствием чего является снижение уровня глюкозы в крови [11]. В группе у прооперированных пациентов с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> нами была выявлена негативная взаимосвязь ИЛ-6 с глюкозой ( $r=-0,73, p<0,05$ ) (рисунок 2). Мы предполагаем, что причиной может являться активный процесс липолиза у этих пациентов: окисление высвобожденных СЖК приводит к повышению уровня Ацетил-КоА, и как следствие — чувствительность тканей к инсулину снижается, а уровень глюкозы в циркуляции возрастает.

Известно, что снижение уровня глюкозы в крови рефлекторно способствует повышению секреции грелинпродуцирующей зоной желудка – грелина [11]. В ходе нашего исследования у прооперированных пациентов с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> были выявлены позитивные корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 с грелином ( $r=0,76, p<0,05$ ) (рисунок 2). Мы предполагаем, что пациенты после ГШ с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup> дольше не ощущают чувство голода, как уже упоминалось ранее, вследствие наличия у них процесса активного липолиза.

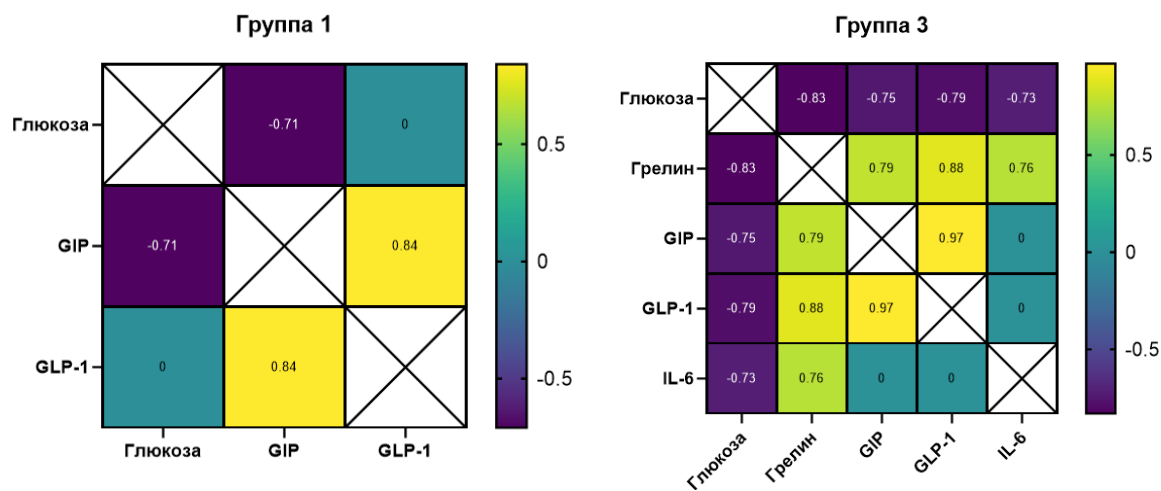


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи у пациентов в группе 1 (контрольной группе) и группе 3 (больные ожирением после ГШ с ИМТ< 30 кг/м<sup>2</sup>) между адипокинами, гормонами гастропанкреатодуоденальной зоны и биохимическими показателями.

Figure 2. Correlations between adipokines, hormones of the gastropancreatoduodenal zone and biochemical parameters in patients in group 1 (control group) and group 3 (obese patients after gastric bypass with BMI<30 kg/m<sup>2</sup>).

Примечание: группа 1 – контрольная группа; группа 3 – больные ожирением после ГШ с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup>. Представленные данные имеют значимость  $p<0,05$ .

Note: group 1 – control group; group 3 – obese patients after gastric bypass with BMI<30 kg/m<sup>2</sup>. The data presented have a  $p<0.05$  significance.

Подтверждением теории липолиза и его воздействия на гуморальную регуляцию чувства голода и насыщения являются полученные нами показатели липидного обмена. Так, содержание ЛПНП,

ОХ и КА в группе прооперированных с ИМТ $>$ 35 кг/м<sup>2</sup> достоверно снижалось относительно дооперационных значений (таблица).

Стоит отметить, что в группе после ГШ с ИМТ $<$ 30 кг/м<sup>2</sup> подобные изменения не прослеживались. Мы предполагаем, что, избыток Ацетил-КоА, который в большом количестве образуется в процессе активного липолиза, участвует в образовании жирных кислот, которые, в свою очередь, участвуют в образовании холестерина и липопротеидов.

У больных ожирением до хирургического лечения был выявлен повышенный уровень TNF $\alpha$ , IL-6 и СРБ в крови в сравнении с контролем ( $p=0,0005$ ), что может свидетельствовать о развитии субклинического воспаления в данной клинической группе (таблица, рисунок 1).

Через 18 мес после хирургической коррекции в группе с ИМТ $<$ 30 кг/м<sup>2</sup> было выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$  и IL-6) и СРБ на фоне нормализации уровня глюкозы у прооперированных больных, что может свидетельствовать о восстановлении чувствительности тканей к инсулину, вследствие снижения воспалительного процесса (таблица 1).

Особого внимания заслуживает тот факт, что проведенное хирургическое лечение у пациентов с ожирением приводило к улучшению их качества жизни и уменьшению коморбидных состояний, связанных с ожирением, что подтверждается снижением числа больных, страдающих повышением АД и нормализацией показателей липидного обмена (ОХ, КА и ЛПНП). В частности, до операции у 90% больных была диагностирована ГБ и у 70% – СД 2 типа. Через 18 мес в группе с ИМТ $<$ 30 кг/м<sup>2</sup> наблюдалась ремиссия ГБ и СД 2 типа, тогда как в группе прооперированных с ИМТ $>$ 35 кг/м<sup>2</sup> – наличие ГБ и СД 2 типа регистрировались у 40 и 20% больных. Показатели углеводного обмена (инсулин, глюкоза) через 18 мес у всех прооперированных снижались до референсных значений.

### Заключение

Таким образом, исследование метаболических показателей у больных ожирением через 18 мес после ГШ свидетельствует о значительных изменениях гуморальной регуляции углеводного обмена в сравнении с пациентами до операции:

- снижение уровня провоспалительных молекул (IL-6, TNF $\alpha$ ) и СРБ в крови у пациентов после ГШ свидетельствует о регрессии субклинического воспаления в жировой ткани.
- снижение уровня лептина и инсулина в крови через 18 мес после ГШ относительно дооперационного уровня свидетельствует о восстановлении чувствительности тканей к инсулину.
- через изменения уровня инсулина, лептина, грелина и инкретинов в крови у больных ожирением до и после операции были объяснены механизмы нарушения и восстановления пищевого поведения и предложена взаимосвязь между ними, названная "комплексным чувством голода" (рисунок 2).
- нивелирование коморбидных состояний пациентов в группах после ГШ (ремиссия или снижение количества пациентов, страдающих ГБ и СД2 типа).
- выдвинуто предположение о влиянии активного процесса липолиза на поддержание чувства насыщения у пациентов после операции с ИМТ $<$ 30 кг/м<sup>2</sup>.

В дальнейшем планируется расширить выборку лиц, включенных в исследование, разделить больных по степени ожирения, включить измерение СЖК в список биохимических анализов для подтверждения гипотезы об усиленном липолизе.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № FZWM-2020-0010.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по Ожирению. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов», 2020
2. ВОЗ, Ожирение и избыточный вес, 2021 [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)
3. Markus Weber, Markus K. Müller, Tanja Bucher, Stefan Wildi, Daniel Dindo, Fritz Horber; et al. Laparoscopic Gastric Bypass Is Superior to Laparoscopic Gastric Banding for Treatment of Morbid Obesity. *Ann Surg.* 2004; 240(6): 975–983. doi: 10.1097/01.sla.0000145924.64932.8f
4. Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е., Анисимова К.А., Гринева Е.Н. Эффекты бариатрических опе-

раций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? Ожирение и метаболизм. 2014; 11(4): 3-11. doi.org/10.14341/omet201443-11

5. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. Терапевтический архив. 2013; 85(4): 98-101.

6. Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В., Ткаченко Е.В.. Гормоны и типы пищевого поведения, эндоканнабиоидная система, пищевая аддикция в развитии метаболического синдрома. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2009; 1: 73-82.

7. Anthony Y. Yeung; Prasanna Tadi. Physiology, Obesity Neurohormonal Appetite And Satiety Control. StatPearls Publishing; 2023.

8. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O.. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 191–198. Published online 2019. doi: 10.2147/DMSO.S182406

9. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019;22(1):70-78. doi.org/10.14341/DM9841

10. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В.. Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена. «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» 2019.1 (5): 44-48.

11. Стафеев Ю.С., Юдаева А.Д., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфёнова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2023;26(2):192-202

#### Авторы

Хакимий Асилбек Алишер угли

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта

Студент 5 курса Высшей школы медицины

asilbekhakimii@gmail.com

Калининград, Российская Федерация

#### Декенова Жанель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта

Студентка 5 курса Высшей школы медицины

gandek601@gmail.com

Калининград, Российская Федерация

#### Вульф Мария Александровна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта

Кандидат биологических наук, ст. научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, старший преподаватель фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»

mary-jean@yandex.ru

Калининград, Российская Федерация

#### Кириенкова Елена Витальевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта

Доктор медицинских наук, ст. научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»

elenamed@list.ru

Калининград, Российская Федерация



Кузнецов Георгий Львович  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калининградской области «Центральная городская клиническая больница»  
Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии  
kuzma163@yandex.ru  
Калининград, Российская Федерация

Миронюк Наталья Ивановна  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта  
Кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»  
mugonyuk\_ni@mail.ru  
Калининград, Российская Федерация

Литвинова Лариса Сергеевна  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», БФУ им. И. Канта  
Доктор медицинских наук, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»  
larisalitvinova@yandex.ru  
Калининград, Российская Федерация

*A.A. Hakimiy<sup>1</sup>, Z. Dekenova<sup>1</sup>, M.A. Vulf<sup>1</sup>, N.I. Mironyuk<sup>1</sup>,  
E.V. Kirienkova<sup>1</sup>, G.L. Kuznetsov<sup>2</sup>, L.S. Litvinova<sup>1</sup>*

## **CHANGES IN GASTROPANCREATICODUODENAL HORMONES AND CYTOKINES IN BLOOD IN OBESE SUBJECTS BEFORE AND AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY**

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Immanuel Kant Baltic Federal University», Kaliningrad, Russian Federation

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of Health Care of Kaliningrad region «Central City Clinical Hospital», Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Obesity is a worldwide epidemic of modern humanity and a serious public health problem. The increasing number of obese people increases their risk of cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus (DM), and some types of cancer. In the development of pathologies associated with metabolic dysfunction, a significant role in the development of subclinical inflammation in adipose tissue, as well as impaired humoral regulation of carbohydrate metabolism (HMO). If conservative methods proved to be ineffective or insufficient, the most productive/effective surgical method of obesity control is laparoscopic gastric bypass surgery (GBS). The article is devoted to the analysis of changes in the content of gastropancreaticoduodenal hormones – insulin, ghrelin, and incretins, as well as adipokine leptin and proinflammatory molecules in the blood before and 18 months after gastric bypass, with an assessment of its effectiveness in the treatment of obesity and type 2 DM. **Materials and Methods.** The complex study involved 53 people who were divided into 4 groups: conditionally healthy donors, patients with obesity before GBS, patients after GBS with different body mass index (BMI): >35 and <30 kg/m<sup>2</sup>. Carbohydrate and lipid metabolism parameters in blood serum were analyzed on an automatic biochemical analyzer. Proinflammatory molecules (IL-6, TNF $\alpha$ ) were determined by solid-phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's protocol. The levels of

leptin, insulin, ghrelin, GIP, GLP-1 in plasma were measured by flow fluorimetry using commercial test systems (Bio-RIExProHuman Diabetes 10-Plex Assay, Bio-Rad, USA). **Results.** The study of metabolic parameters in obese patients 18 months after GBS indicates significant changes in humoral regulation of carbohydrate metabolism (CM) in comparison with preoperative patients. Thus, the decrease in the level of proinflammatory molecules - IL-6, TNF $\alpha$  and CRP in blood in patients after GBS indicates the regression of subclinical inflammation in adipose tissue; the decrease in the level of leptin and insulin in blood after GBS relative to the preoperative level is a consequence of the restoration of tissue sensitivity to insulin. We have interpreted the mechanisms of eating behavior disorders in obese patients before surgery and their subsequent recovery after GBS by analyzing the changes in the content of insulin, leptin, ghrelin and incretins in blood. Based on the obtained data, a hypothesis about the influence of the active process of lipolysis on the maintenance of the feeling of satiety in operated patients with BMI<30kg/m<sup>2</sup> was put forward.

**Keywords:** obesity, metabolic syndrome, gastric bypass surgery, eating behavior

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Larisa S. Litvinova

larisalitvinova@yandex.ru

Received 17.07.2023

For citation:

Xakimiy A., Dekenova Z., Vulf M.A., Mironyuk N.I., Kirienkova E.V., Kuznetsov G.L., Litvinova L.S. Changes in gastropancreaticoduodenal hormones and cytokines in blood in obese subjects before and after gastric bypass surgery [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 211–221. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-211-221 (In Russ)

## REFERENCES

1. Obshhestvennaja organizacija «Rossijskaja asociacija jendokrinologov», Obshhestvennaja organizacija «Obshhestvo bariatricheskikh hirurgov», Clinical Recommendations for Obesity, 2020
2. VOZ, Obesity and Overweight, 2021(InRuss.). [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)
3. Markus Weber, Markus K. Müller, Tanja Bucher, Stefan Wildi, Daniel Dindo, Fritz Horber; et al. Laparoscopic Gastric Bypass Is Superior to Laparoscopic Gastric Banding for Treatment of Morbid Obesity. *Ann Surg.* 2004; 240(6): 975-983. doi: 10.1097/01.sla.0000145924.64932.8f
4. Babenko A.Ju., Nejmark A.E., Anisimova K.A., Grineva E.N. Effects of bariatric surgeries on the level of hormones regulating body weight. What is the basis of success? Obesity and metabolism=Ozhirenie i metabolism. 2014; 11(4): 3-11. doi.org/10.14341/omet201443-11 (InRuss.).
5. Tereshhenko I.V., Kajushev P.E. Ghrelin and its role in norm and pathology. Therapeutic Archive=Terapevticheskij arhiv. 2013; 85(4): 98-101. (InRuss.).
6. Zvenigorodskaja L.A., Mishhenkova T.V., Tkachenko E.V.. Hormones and types of eating behavior, endocannabinoid system, and food addiction in the development of metabolic syndrome. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)=Consilium Medicum. Gastrojenterologija (Pril.)*. 2009; 1: 73-82. (InRuss.).
7. Anthony Y. Yeung; Prasanna Tadi. *Physiology, Obesity Neurohormonal Appetite And Satiety Control*. StatPearls Publishing; 2023.
8. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O.. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 191-198. Published online 2019. doi: 10.2147/DMSO.S182406
9. Cygankova O.V., Veretjuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes Mellitus=Saharnyj diabet.* 2019;22(1):70-78. doi.org/10.14341/DM9841 (InRuss.).
10. Juzhakova A.E., Nelaeva A.A., Hasanova Ju.V. The role of adipose tissue in maintaining homeostasis of carbohydrate metabolism. «Effective pharmacotherapy. Endocrinology»=«Jeffektivnaja farmakoterapija. Jendokrinologija» 2019.1 (5): 44-48. (InRuss.).
11. Stafeev Ju.S., Judaeva A.D., Michurina S.S., Men'shikov M.Ju., Shestakova M.V., Parfjonova E.V.

Interaction of inflammation and insulin resistance: perspectives of immunoregulation as a potential tool for therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus=Saharnyj diabet.*. 2023;26(2):192-202 (InRuss.).

Authors

Asilbek A. Xakimiy  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
5th year student, Graduate School of Medicine  
asilbekhakimii@gmail.com  
Kaliningrad, Russian Federation

Zhanel Dekenova  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
5th year student, Graduate School of Medicine  
gandek601@gmail.com  
Kaliningrad, Russian Federation

Maria A. Vulf  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Senior Lecturer of the Department of Fundamental Medicine, ESC «Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO)»  
mary-jean@yandex.ru  
Kaliningrad, Russian Federation

Natalia I. Mironyuk  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist of the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies ESC «Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO)», LLitvinova@kantiana.ru or myronyuk\_ni@mail.ru;  
Kaliningrad, Russian Federation

Elena V. Kirienkova  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Center of Immunology and Cell Biotechnology, Professor of the Department of Fundamental Medicine, ESC «Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO)»  
elenamed@list.ru  
Kaliningrad, Russian Federation

Georgy L. Kuznetsov  
Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;  
Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Surgery  
kuzma163@yandex.ru  
Kaliningrad, Russian Federation

Larisa S. Litvinova  
Immanuel Kant Baltic Federal University  
Doctor of Medical Sciences, Director of the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Professor of the Department of Fundamental Medicine, ESC «Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO)»  
larisalitvinova@yandex.ru  
Kaliningrad, Russian Federation