

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПРОДАН АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК: 616-056.52-089:616-008.9]-074-097(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ
ПРОГНОЗУВАННЯ ВИБОРУ ТИПУ БАРІАТРИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ
У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

14.01.03 – хірургія

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Продан А. М.

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Продан А. М. Молекулярно-генетичні та біохімічні маркери прогнозування вибору типу бариатричної операції у хворих з метаболічним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Дисертація присвячена розпрацюванню і науковому обґрунтуванню стратегії хірургічного лікування хворих з метаболічним синдромом (МС) залежно від дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів та молекулярно-генетичних предикторів із застосуванням ендovasкулярної емболізації артерій шлунка та оцінки її ефективності порівняно з існуючими лапароскопічними втручаннями, направленої на попередження рецидиву ожиріння та кардіометаболічних порушень.

Робота є клініко-експериментальною. Експериментальну частину виконано на 20 щурах, в яких після змодельованого ожиріння оцінено динаміку показників прооксидантно-антиоксидантного статусу, оксидативного стресу, гормонального гомеостазу до та після бариатричної корекції – слівгастректомії (СГ) та лігування лівої шлункової артерії (ЛЛША), як експериментального прототипу емболізації.

Після ЛЛША встановлено підвищення загального вмісту нітратів і нітритів (NO_x) (69,78 %, $p < 0,05$), зниження активності NO-синтази (на 41,17 %, $p < 0,05$), рівня ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (на 49,52 %, $p < 0,05$),

$p < 0,05$) та зростання активності супероксиддисмутази (СОД) (у 1,52 раза, $p < 0,05$), вмісту відновленого глутатіону (GSH) (у 1,48 раза, $p < 0,05$), загальної антиоксидантної активності сироватки крові (ЗАА) (на 46,77 %, $p < 0,05$). Активність каталази була у 1,61 раза нижчою. Остання продемонструвала найкращий вплив на динаміку зниження рівня лептину та греліну на 14 добу та через 1 місяць ($p < 0,001$).

Для аналізу доцільності, ефективності та безпеки виконання бариатрична емболізація артерій шлунка (БЕА) експериментально виконано її у свиней в'єтнамської породи за моделлю, що виконується у клінічних умовах. Відмічено зменшення маса тіла через 1 місяць на 10,29 % ($p < 0,05$), через 3 місяці на 16,05 % ($p < 0,001$), сироваткового рівня лептину через 1 місяць на 29,59 % ($p < 0,001$), а через 3 місяці на 56,38 % ($p < 0,001$), сироваткового рівня греліну через 1 місяць на 17,13 % ($p < 0,05$), через 3 місяці на 23,79 % ($p < 0,001$) відносно доопераційного показника.

За даними морфологічного дослідження прооперованих тварин стверджено, що емболізація шлункових артерій викликала типові патологічні зміни у слизовій оболонці шлунка з формуванням ерозій та виразок, частота яких залежала від об'єму (кількості судин) емболізації. Найбільше структурних порушень відмічено у фундальному відділі та тілі шлунка. У кардіальному та антральному відділах зміни були переважно помірними десквамативними, спостерігалось посилене слизоутворення та поверхневе ерозування, асоційоване з крововиливами та запальною реакцією. Зміни структури слизової оболонки пов'язані з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла, що проявлялися повнокров'ям, стазом та агрегацією еритроцитів. У прилеглих до шлунка внутрішніх органах виникали постемболізаційні розлади мікроциркуляції, які слід трактувати як транзиторні.

Експериментальні дослідження стали теоретичним підґрунтям до впровадження емболізації артерій шлунка в клінічну практику.

Проведено оцінку молекулярно-генетичних та гормональних маркерів метаболічного синдрому та результатів їх зміни після лапароскопічних рестриктивних операцій (гастроплікація, слівгастректомія) та бариатричної емболізації для встановлення ролі останньої в структурі «метаболічної» хірургії.

Клінічна частина включала хірургічне лікування 76 пацієнтів з проявами МС. Хворі були розподілені залежно від типу бариатричного втручання – лапароскопічна слівгастректомія (ЛСГ) (n=32), лапароскопічна гастроплікація (ЛГП) (n=37), БЕА (n=7).

Доопераційно при порівнянні рівня лептину, греліну загального, адипонектину, резистину, інсуліну виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p < 0,001$), що вказує на дисбаланс обмінних процесів у пацієнтів з МС. Кореляційний аналіз зв'язку між індексом маси тіла (ІМТ), глікозильованим гемоглобіном (HbA1c) і досліджуваними гормонами показав: сильну позитивну кореляцію між лептином та ІМТ ($r = 0,787$, $p < 0,001$), середньої сили негативний зв'язок між греліном загальним та ІМТ ($r = -0,678$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між адипонектином та ІМТ ($r = -0,833$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між резистином та ІМТ ($r = 0,804$, $p < 0,001$), середній позитивний зв'язок між лептином і HbA1c ($r = 0,575$, $p < 0,001$), середній негативний зв'язок між рівнем греліну загального та HbA1c ($r = -0,536$, $p < 0,001$), середнього ступеня негативний зв'язок між рівнем адипонектину і HbA1c ($r = -0,566$, $p < 0,001$), середнього ступеня позитивний зв'язок між рівнем резистину і HbA1c ($r = 0,630$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між адипонектином і лептином ($r = -0,818$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між резистином і лептином ($r = 0,776$, $p < 0,001$).

Проведені операційні втручання мали суттєвий вплив на динаміку орексигенних та анорексигенних гормонів. Після ЛГП через 6 місяців знизилися рівні греліну загального на 55,62 % ($p < 0,001$), лептину на 31,04 %

($p=0,032$), резистину на 20,95 % ($p=0,0002$), інсуліну на 38,97 % ($p<0,001$), HbA1c на 19,05 % ($p=0,0008$), а також зріс адипонектин на 39,15 % ($p=0,0176$). Після ЛСГ за аналогічний період відмічено зменшення показників греліну загального на 69,73 % ($p<0,001$), лептину на 47,73 % ($p=0,0001$), резистину на 21,72 % ($p=0,002$), інсуліну на 39,54 % ($p<0,001$), HbA1c на 12,60 % ($p=0,0012$) та зростання концентрації адипонектину на 43,05 % ($p=0,007$). Найкращі показники відмічено у групі БЕА: зменшення греліну на 74,49 % ($p<0,001$), лептину на 24,72 % ($p=0,0280$), резистину на 13,19 % ($p=0,0173$), інсуліну на 28,07 % ($p=0,0015$) HbA1c на 11,73 % ($p=0,0037$). Встановлено зростання рівня адипонектину на 40,0 % ($p=0,015$). Дані результати вказують на те, що за впливом на маркери МС емболізація артерій шлунка є ефективним методом бариатричної хірургії на рівні із класичними рестриктивними типами операцій.

Проведений аналіз алельного стану поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) встановив, що в осіб української популяції тільки при порівнянні алелі G гена рецептора лептину (rs1137101) та алелі T гену греліну (rs696217) виявлено статистично значущі відмінності між групою пацієнтів із МС і контрольною групою ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно).

Після ЛСГ констатовано достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p=0,042$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 14,26 % ($p<0,001$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 19,59 % ($p<0,001$) через 1 рік. Кращі показники зменшення ІМТ встановлено серед носіїв алелі T ($p=0,047$) – відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 4,79 % ($p=0,012$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 12,03 % ($p=0,0003$) через 1 рік після БЕА. Після ЛСГ встановлено достовірне зменшення рівня загального греліну у носіїв

алелі Т (на 46,75 %, $p < 0,001$) проти алелі G через 6 місяців, а після БЕА – зменшення рівня загального греліну (на 43,25 %, $p = 0,0004$), резистину (на 25,45 %, $p = 0,0002$) та HbA1c, % (на 13,25 %, $p = 0,014$). Носійство алелі Т гену GHRL (rs696217) слід вважати предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка.

Після ЛСГ середній ІМТ через 3 місяці знизився на 5,91 кг/м², через 6 місяців – на 10,15 кг/м², а через рік – на 14,59 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 12,74 через 3 місяці, 21,34 – через 6 місяців, 30,65 – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 57,88 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Після ЛГП середній ІМТ через 3 місяці знизився на 4,21 кг/м², через 6 місяців – на 6,34 кг/м², а через рік – на 7,90 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 10,81 через 3 місяці, 16,06 – через 6 місяців, 19,76 – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 43,47 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Після БЕА середній ІМТ через 3 місяці знизився на 2,11 кг/м², через 6 місяців – на 3,87 кг/м², а через рік – на 5,03 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 5,36 через 3 місяці, 9,98 – через 6 місяців, 13,06 – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 31,55 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Післяопераційні ускладнення після ЛСГ відмічено у 7,15 % пацієнтів, після ЛГП – у 4,32 %, після БЕА – у 3,94 %. Вказані результати демонструють переваги рестриктивних операцій у зменшенні власне маси тіла, тоді як бариатрична емболізація в даному випадку демонструє більший вплив на нормалізацію проявів метаболічного синдрому.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше в Україні проведений аналіз алельного стану поліморфізму генів ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729), LEPR (rs1137100), LEPR (rs1137101),

LEPR (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL (rs696217) встановив статистично значущі відмінності між групою пацієнтів із МС і контрольною групою при порівнянні алелі А та G гена рецептора лептину (rs1137101) та алелі Т гену греліну (rs696217) ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно).

За допомогою бінарної логістичної регресії встановлено, що наявність алелі Т гену GHRL (rs696217) збільшувала ризик розвитку МС у 3,027 рази ($p=0,029$), а наявність алелі G гену LEPR (rs1137101) – у 2,650 рази ($p=0,002$).

Уперше встановлено, що носійство алелі Т гену GHRL (rs696217) є предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального та відсотку надлишкової маси тіла у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка.

Уперше за допомогою регресійного аналізу отримано ROC криві, які характеризують мінімальні концентрації лептину, греліну, адипонектину, резистину в прогнозуванні ймовірності розвитку МС. Специфічність і чутливість їх склали від 77,4 % до 100 % залежно від досліджуваного гормонального маркера ($p<0,001$).

Уперше в Україні науково доведено ефективність БЕА у пацієнтів із МС: зниження середнього ІМТ на $(5,03\pm 0,23)$ кг/м², відсотку загальної та надлишкової маси на 13,06 % та 31,55 % відповідно, через 1 рік після операції.

Уперше в Україні встановлено ефективність БЕА в зменшенні проявів МС за рахунок зниження рівнів лептину на 24,72 % ($p=0,0280$), загального греліну на 74,49 % ($p<0,0001$), резистину на 20,95 % ($p=0,0002$), HbA1c на 11,73 % ($p=0,0037$), інсуліну на 28,07 % ($p=0,0015$) та підвищення рівня адипонектину на 40,0 % ($p=0,0015$) через 6 місяців після операції.

Науково підтверджено позитивний вплив бариатричних рестриктивних лапароскопічних операцій та БЕА на рівень маркерів оксидативного стресу із позитивним впливом останньої на процеси зниження окислених ліпопротеїнів низької щільності ($p < 0,001$), МДА ($p = 0,0002$), ЗАА,% ($p = 0,0019$).

Доповнено наукові дані, щодо динаміки показників прооксидантно-антиоксидантного статусу, оксидативного стресу, гормонального гомеостазу в експериментальних тварин за умов МС до та після його бариатричної корекції. Після ЛЛША покращення було статистично значимо достовірним за всіма досліджуваними показниками (каталаза, GSH, ЗАА, ТБК-АП ($p < 0,05$)).

Показано, що експериментальна емболізація навіть трьох судин шлунка призводила до помірних змін структури слизової оболонки, пов'язаних з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла. У прилеглих до шлунка внутрішніх органах (печінка, дванадцятипала кишка, селезінка, підшлункова залоза) виникали транзиторні розлади мікроциркуляції.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано технологічну безпечність, визначено показання, стандартизовано методику виконання БЕА у пацієнтів із МС. Бариатрична емболізація судин шлунка є високоефективним методом операційного лікування пацієнтів з:

– 1 ступенем ожиріння ($IMT < 35 \text{ кг/м}^2$) з вираженими проявами МС (за даними дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів, підвищених показників глікемічного профілю (HbA1c, інсулін, глікемія), високим систолічним артеріальним тиском, явищами диспное 3–4 ступеня);

– 2 ступенем ожиріння ($IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$) з вираженими явищами серцево-легеневої дисфункції та дуже високим кардіо-васкулярним ризиком периопераційних ускладнень, як перший етап бариатричної корекції перед

виконанням лапароскопічних рестриктивних чи мальдсорбційних варіантів операцій, для зменшення надлишкової маси тіла та проявів МС.

Визначено основні переваги БЕА порівняно з іншими типами бариатричних операційних втручань, а саме: мінімальна інвазивність, потенційна безпечність, збереження анатомічно нормально-функціонуючого шлунка, незначне та поодинокі післяопераційне виразкування шлунка, помірний вплив на моторику шлунка, суттєвий вплив на рівень орексигенних та анорексигенних гормонів (лептин, грелін, адипонектин, резистин), що беруть участь у регуляції апетиту, переважно відсутність необхідності у перебуванні на стаціонарному лікуванні, низький рівень локальних (3,94 %) і відсутність загальних ускладнень.

За результатами оцінювання якості життя згідно з опитувальником SF-36 встановлено достатню ефективність та високу задоволеність перебігом післяопераційного періоду після БЕА за рахунок відсутності загального знечуження для проведення операції, короткого терміну стаціонарного лікування, найнижчого рівня периопераційних ускладнень.

Ключові слова: метаболічний синдром, лапароскопія, слівгастректомія, гатросплікація, емболізація артерій шлунка, лептин, грелін загальний, адипонектин, резистин, інсулін, HbA1c, гени ADIPOQ 11391, 11377, LEPR K109R, Q223R, K656N, LEP G2548A, GHRL C214A, якість життя.

ANNOTATION

Prodan A. M. Molecular-genetic and biochemical markers for predicting the choice of bariatric surgery type in patients with metabolic syndrome. – A qualifying scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.03 "Surgery" (22 "Healthcare"). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

This dissertation is dedicated to developing and scientific substantiation of a surgical treatment strategy for patients with metabolic syndrome (MS) based on the imbalance of orexigenic and anorexigenic hormones and molecular-genetic predictors. The approach involves the use of endovascular embolization of gastric arteries. It assesses its effectiveness in comparison with existing laparoscopic interventions aimed at preventing the recurrence of obesity and cardiometabolic disorders.

The research is clinical-experimental. The experimental part was conducted on 20 rats, in which, after the induction of obesity, the dynamics of prooxidant-antioxidant status indicators, oxidative stress, and hormonal homeostasis were evaluated before and after bariatric correction – sleeve gastrectomy (SG) and left gastric artery ligation (LGAL), as an experimental prototype of embolization.

Following LGAL, an increase in NO_x levels (by 69.78 %, $p < 0.05$) and superoxide dismutase (SOD) activity (1.52-fold, $p < 0.05$) was observed, along with a reduction in NO synthase (by 41.17 %, $p < 0.05$), TBA-reactive products (TBA-RP) (by 49.52 %, $p < 0.05$), reduced glutathione (GSH) content (1.48-fold, $p < 0.05$), and total antioxidant activity (TAA) of blood serum (by 46.77 %, $p < 0.05$). Catalase activity was 1.61 times lower. The findings indicated the most significant effect on leptin and ghrelin reduction dynamics on day 14 and at one month ($p < 0.001$).

To assess the feasibility, efficacy, and safety of bariatric gastric artery embolization (GAE), the procedure was experimentally performed on Vietnamese pigs following a model applied in clinical practice. A reduction in body weight was noted: 10.29 % at one month ($p < 0.05$) and 16.05 % at three months ($p < 0.001$). Serum leptin levels decreased by 29.59 % at one month ($p < 0.001$) and by 56.38 % at three months ($p < 0.001$), while serum ghrelin levels dropped by 17.13 % at one

month ($p < 0.05$) and by 23.79 % at three months ($p < 0.001$) compared to preoperative levels.

Morphological analysis of the operated animals confirmed that gastric artery embolization induced typical pathological changes in the gastric mucosa, leading to erosions and ulcers, with the severity correlated to the extent of embolization (number of vessels). The fundic and gastric body areas found the most pronounced structural disruptions. At the same time, changes in the cardia and antrum were mainly moderate, featuring desquamation, increased mucus production, superficial erosion, hemorrhages, and inflammatory reactions. Mucosal structural alterations were associated with reactive disturbances in the microcirculation system, manifesting as congestion, stasis, and erythrocyte aggregation. Post-embolization microcirculatory disturbances were observed in adjacent internal organs, which were deemed transient.

These experimental studies provided a theoretical basis for introducing gastric artery embolization into clinical practice. An assessment of molecular-genetic and hormonal markers of metabolic syndrome and their changes after laparoscopic restrictive surgeries (gastroplasty, sleeve gastrectomy) and bariatric embolization was conducted to elucidate the role of embolization in "metabolic" surgery.

The clinical part involved the surgical treatment of 76 patients with manifestations of metabolic syndrome (MS). The patients were divided according to the type of bariatric intervention: laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) ($n=32$), laparoscopic gastroplasty (LGP) ($n=37$), and gastric artery embolization (GAE) ($n=7$).

Preoperatively, comparisons of leptin, total ghrelin, adiponectin, resistin, and insulin levels revealed statistically significant differences depending on the degree of obesity ($p < 0.001$), indicating a metabolic imbalance in patients with MS. Correlation analysis showed a strong positive correlation between leptin and BMI ($r=0.787$, $p < 0.001$), a moderate negative correlation between total ghrelin and BMI

($r=-0.678$, $p<0.001$), a strong negative correlation between adiponectin and BMI ($r=-0.833$, $p<0.001$), a strong positive correlation between resistin and BMI ($r=0.804$, $p<0.001$), a moderate positive correlation between leptin and HbA1c ($r=0.575$, $p<0.001$), a mild negative correlation between total ghrelin and HbA1c ($r=-0.536$, $p<0.001$), a moderate negative correlation between adiponectin and HbA1c ($r=-0.566$, $p<0.001$), a moderate positive correlation between resistin and HbA1c ($r=0.630$, $p<0.001$), a strong negative correlation between adiponectin and leptin ($r=-0.818$, $p<0.001$), and a strong positive correlation between resistin and leptin ($r=0.776$, $p<0.001$).

The surgical interventions significantly impacted the dynamics of orexigenic and anorexigenic hormones. Six months after LGP, levels of total ghrelin decreased by 55.62 % ($p<0.001$), leptin by 31.04 % ($p=0.032$), resistin by 20.95 % ($p=0.0002$), insulin by 38.97 % ($p<0.001$), and HbA1c by 19.05 % ($p=0.0008$), while adiponectin increased by 39.15 % ($p=0.0176$). Similarly, after LSG over the same period, total ghrelin levels decreased by 69.73 % ($p<0.001$), leptin by 47.73 % ($p=0.0001$), resistin by 21.72 % ($p=0.002$), insulin by 39.54 % ($p<0.001$), HbA1c by 12.60 % ($p=0.0012$), and adiponectin increased by 43.05 % ($p=0.007$). The best outcomes were observed in the GAE group, with reductions in ghrelin by 74.49 % ($p<0.001$), leptin by 24.72 % ($p=0.0280$), resistin by 13.19 % ($p=0.0173$), insulin by 28.07 % ($p=0.0015$), HbA1c by 11.73 % ($p=0.0037$), and an increase in adiponectin by 40.0 % ($p=0.015$).

These results indicate that gastric artery embolization is an effective bariatric surgery method comparable to classic restrictive types' impact on MS markers.

Analysis of the allelic state of gene polymorphisms ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), and GHRL C214A (rs696217) found that, among the Ukrainian population, statistically significant differences were observed only for the G allele of the leptin

receptor gene (rs1137101) and the T allele of the ghrelin gene (rs696217) between the MS patient group and the control group ($p=0.009$, $p=0.013$, $p=0.031$, respectively).

Following LSG, carriers of the T allele demonstrated significantly better reductions in BMI compared to G allele carriers ($p=0.042$), with an increase in the percentage of total weight loss (TWL) by 14.26 % ($p<0.001$) and percentage of excess weight loss (EWL) by 19.59 % ($p<0.001$) after one year. Better BMI reduction results were also found among T allele carriers in terms of TWL (4.79 %, $p=0.012$) and EWL (12.03%, $p=0.0003$) one year after GAE. Six months post-LSG, T allele carriers showed a significant reduction in total ghrelin levels by 46.75 % ($p<0.001$) compared to G allele carriers, while after GAE, reductions in total ghrelin (43.25 %, $p=0.0004$), resistin (25.45 %, $p=0.0002$), and HbA1c (13.25 %, $p=0.014$) were observed. The T allele of the GHRL gene (rs696217) should be considered a predictor of better reduction in total ghrelin levels in patients undergoing surgeries that target ghrelin-producing stomach zones.

Following LSG, the mean BMI decreased by 5.91 kg/m² after 3 months, 10.15 kg/m² after 6 months, and 14.59 kg/m² after one year. The percentage of total weight loss was 12.74 % after 3 months, 21.34 % after 6 months, and 30.65 % after one year. Excess weight was reduced by 57.88 % after one year.

Following LGP, the mean BMI decreased by 4.21 kg/m² after 3 months, 6.34 kg/m² after 6 months, and 7.90 kg/m² after one year. Total weight loss percentages were 10.81 % after 3 months, 16.06 % after 6 months, and 19.76 % after one year, with excess weight reduced by 43.47 % after one year.

Following GAE, the mean BMI decreased by 2.11 kg/m² after 3 months, 3.87 kg/m² after 6 months, and 5.03 kg/m² after one year. Total weight loss percentages were 5.36 % after 3 months, 9.98 % after 6 months, and 13.06 % after one year, with excess weight reduced by 31.55 % after one year.

Postoperative complications occurred in 7.15 % of patients after LSG, 4.32 % after LGP, and 3.94 % after GAE. These results highlight the advantages of restrictive surgeries in reducing body weight, while gastric artery embolization shows greater efficacy in normalizing MS manifestations.

Scientific Novelty of the Results. For the first time in Ukraine, an analysis of the allelic state of gene polymorphisms ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729), LEPR (rs1137100), LEPR (rs1137101), LEPR (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), and GHRL (rs696217) revealed statistically significant differences between the MS patient group and the control group when comparing the A and G alleles of the leptin receptor gene (rs1137101) and the T allele of the ghrelin gene (rs696217) ($p=0.009$, $p=0.013$, $p=0.031$, respectively).

Using binary logistic regression, it was found that the presence of the T allele of the GHRL gene (rs696217) increased the risk of MS development by 3.027 times ($p=0.029$), and the G allele of the LEPR gene (rs1137101) by 2.650 times ($p=0.002$).

For the first time, it was established that the T allele of the GHRL gene (rs696217) is a predictor of better outcomes in reducing total ghrelin levels and percentage of excess body weight in patients undergoing surgeries that target the ghrelin-producing stomach zone.

For the first time, ROC curves were derived using regression analysis to characterize the minimum concentrations of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin in predicting the probability of MS development and depending on the hormonal marker, specificity, and sensitivity ranged from 77.4 % to 100 % ($p<0.001$).

For the first time in Ukraine, the effectiveness of gastric artery embolization (GAE) has been scientifically proven in patients with metabolic syndrome (MS), resulting in a decrease in mean BMI by (5.03 ± 0.23) kg/m², along with reductions in total and excess body weight by 13.06 % and 31.55 %, respectively, one year post-surgery. Additionally, GAE has been demonstrated to significantly reduce MS

manifestations by lowering leptin levels by 24.72 % ($p=0.0280$), total ghrelin by 74.49 % ($p<0.0001$), resistin by 20.95 % ($p=0.0002$), HbA1c by 11.73 % ($p=0.0037$), insulin by 28.07 % ($p=0.0015$), and increasing adiponectin by 40.0 % ($p=0.0015$) six months post-surgery.

Scientific evidence has shown the positive impact of bariatric restrictive laparoscopic surgeries and GAE on oxidative stress markers, with the latter having a significant effect on reducing oxidized low-density lipoproteins ($p<0.001$), MDA ($p=0.0002$) and total antioxidant activity (TAA, $p=0.0019$).

The study expands scientific knowledge on the dynamics of prooxidant-antioxidant status, oxidative stress, and hormonal homeostasis indicators in experimental animals under MS conditions before and after bariatric correction. After laparoscopic sleeve gastrectomy, statistically significant improvements were observed in all studied indicators (catalase, GSH, TAA, TBA-RS, $p<0.05$).

It has been shown that experimental embolization of even three stomach vessels leads to moderate changes in mucosal structure related to reactive disorders in the microcirculatory system. Transient microcirculatory disorders were also observed in adjacent organs (liver, duodenum, spleen, pancreas).

Practical Significance of the Results. The technological safety, indications, and standardized methodology for performing GAE in MS patients have been established. Gastric artery embolization is an effective surgical treatment option for patients with:

- Obesity grade 1 (BMI <35 kg/m²) with pronounced MS symptoms (evident from orexigenic and anorexigenic hormone imbalance, elevated glycemic profile indicators, high systolic blood pressure, and dyspnea grades 3–4);
- Obesity grade 2 (BMI ≥ 35 kg/m²) with severe cardiorespiratory dysfunction and very high cardiovascular risk of perioperative complications as an

initial stage of bariatric correction before performing laparoscopic restrictive or malabsorptive surgeries to reduce excess body weight and MS symptoms.

The main advantages of GAE over other bariatric interventions have been identified, including minimal invasiveness, potential safety, preservation of anatomically functional stomach structure, minimal and rare postoperative gastric ulceration, moderate effect on stomach motility, substantial impact on appetite-regulating hormones (leptin, ghrelin, adiponectin, resistin), reduced need for hospitalization, low incidence of local complications (3.94 %), and absence of general complications.

Quality of life assessment based on the SF-36 questionnaire indicated sufficient effectiveness and high satisfaction with the postoperative period following GAE due to the absence of general anesthesia, short hospital stay, and the lowest rate of perioperative complications.

Keywords: metabolic syndrome, laparoscopy, sleeve gastrectomy, gastropliation, gastric artery embolization, leptin, total ghrelin, adiponectin, resistin, insulin, HbA1c, genes ADIPOQ 11391, 11377, LEPR K109R, Q223R, K656N, LEP G2548A, GHRL C214A, quality of life.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Prodan, A., & Dzhyvak, V. G. (2022). Metabolic syndrome: Correlation between main hormones and oxidative stress parameters. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 29(2), 214-219. <https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1095> (**SCOPUS, Q4**)
2. Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>

3. Dzubanovsky, I. Y., Havrysh, Y. I., Prodan, A. M., & Halei, M. M. (2022). Laparoscopic Sleeve Gastrectomy And Gastric Plication: Influence On The Main Indicators Of Hormonal Homeostasis In Metabolic Syndrome. *Art of Medicine*, 40-43. <https://doi:10.21802/artm.2022.4.24.40>
4. Dziubanovskyi, I. Y., Pidruchna, S. R., Prodan, A.M., Melnyk, N. A., & Palytsya, L. M. (2021). Dynamics of antioxidant status and nitrogen oxide systems in rats with metabolic syndrome after bariatric surgeries. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 28(3), 268-274. <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1040> (**SCOPUS, Q4**)
5. Дзюбановський, І. Я., Продан, А.М., & Романюк, Л. М. (2021). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 30-34. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12757>
6. Дзюбановський, І. Я., Підручна, С. Р., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2021). Зміни адипоцитокінів та рівня греліну в експериментальних тварин із метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 81–84. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12803>
7. Дзюбановський І. Я., Продан А.М., Кріцак М. Ю., & Маслій Б. М. (2022). Баріатрична емболізація артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*, (1), 36-39. <https://doi:10.11603/2414-4533.2022.1.12916>
8. Dziubanovskyi IY, Prodan AM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Dzhyvak VG, Nikitina IM. (2022). Pathogenetic aspects of metabolic syndrome in experimental animals. *Wiad Lek*.75(2):514-519. <https://doi:10.36740/WLek202202134> (**SCOPUS, Q4**)
9. Dziubanovskyi, I. Y., Prodan, A. M., Pidruchna, S. R., Melnyk, N. A., & Yaroshenko, T. Y. (2022). Changes in the lipid profile of animals with simulated metabolic syndrome. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 35–38. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12731>

10. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2022). Хірургічна корекція рівня адипокінів та греліну в щурів із метаболічним синдромом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (4), 31–36. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12713>
11. Продан, А. М. Аналіз результатів та післяопераційних ускладнень після різних типів бариатричних операцій. (2023). *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 14(32), 1030-37. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1030-1037](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1030-1037)
12. Продан, А., & Дживак, В. (2023). Якість життя після бариатричних операцій. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 22(4), 28-31. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.43>
13. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Морфологічні зміни внутрішніх органів після емболізації лівої артерії шлунка в експерименті. *Буковинський медичний вісник*, 27(4 (108)), 74-77. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.14>.
14. Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2023). Bariatric surgery impact upon oxidative stress markers. *East Ukr Med J.* 11(4), 453-60. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):453-460](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):453-460) (**SCOPUS, Q4**)
15. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Grytsenko, S., & Voloshyn, S. (2023). Effect of the GHRL gene (rs696217) polymorphism on the metabolic disorders in patients with obesity in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 173-182. <https://doi:10.2478/enr-2023-0021> (**SCOPUS, Q3**).
16. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Pidruchna, S., & Voloshyn, S. (2023). GHRL, LEP, LEPR genes polymorphism and their association with the metabolic syndrome in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 269-278. <https://doi:10.2478/enr-2023-0030> (**SCOPUS, Q3**).

17. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Маслій, Б. Я. (2023). КТ-ангіографічна анатомія черевного стовбура та варіації відходження лівої шлункової артерії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 24–27. <https://doi:10.11603/2414-4533.2023.3.1414>
18. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Гістологічний аналіз шлунка після емболізації артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 35–38. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.4.14345>
19. Prodan, A., Kamyshnyi, O., & Dzhyvak, V. (2023). Interrelation of the main hormonal markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*, 37(1), 190-198. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.37.01.015>
20. Prodan, A. M. (2024). Predicting the probability of developing obesity depending on leptin and leptin receptor polymorphisms. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 46-53. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14597>.
21. Продан А.М., Дзюбановський І.Я., Камишний О.М. (2024). Вплив поліморфізму генів греліну та лептину на результати бариатричних операційних втручань. *Харківська хірургічна школа*. 1(124), 14-18. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2024.03>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Дзюбановський, І. Я., & Продан, А. М. (2022). Лапароскопічна слів-резекція та гастроплікація: вплив на основні показники гормонального гомеостазу при метаболічному синдромі. Матеріали міжнародного медичного науково-практичного форуму VI Прикарпатський хірургічний форум, Івано-Франківськ, 16.
23. Продан, А. М. (2023). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. Матеріали

підсумкової LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль, 155–156.

24. Продан, А. М. (2024). Розробка показань до вибору бариатричного операційного втручання за даними біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів хворих на ожиріння. Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль, 241–242.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 СПІРНІ І НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ І ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	39
1.1 Метаболічний синдром та роль основних гормональних маркерів в його патогенезі	39
1.2 Молекулярно-генетичні маркери метаболічного синдрому	52
1.3 Роль генетичних маркерів у втраті маси та метаболічному синдромі після бариатричної хірургії	65
1.4 Ускладнення та недоліки лапароскопічних бариатричних операцій та імплантація емболізації артерій шлунка	72
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	81
2.1 Загальна характеристика пацієнтів	81
2.2 Методи операційних втручань у клінічних умовах	90
2.3 Методи оцінки антропометричних показників у клінічних умовах	91
2.4 Оцінка якості життя пацієнтів	94
2.5 Методики дослідження ліпідного спектру крові у клінічних умовах	95
2.6 Методи визначення гормональних маркерів метаболічного синдрому у клінічних умовах	96
2.7 Методи визначення маркерів оксидативного стресу у клінічних умовах	96
2.8 Методика виконання комп'ютерно-томографічної ангиографії у клінічних умовах	97

2.9	Методики моделювання метаболічного синдрому та способи виконання та оцінки результатів бариатричних операцій у експериментальних умовах	98
2.10	Методи дослідження біохімічних показників метаболічного синдрому та оксидативного стресу в експериментальних умовах	102
2.11	Методика визначення одонуклетидного поліморфізму генів	104
2.12	Методи статистичної обробки	106
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ДО ТА ПІСЛЯ ЙОГО БАРИАТРИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ		109
3.1	Оцінка змін прооксидантно-антиоксидантного статусу та оксидативного стресу за умов метаболічного синдрому	109
3.2	Зміни адипокінів та рівня греліну у тварин з модельованим метаболічним синдромом	116
3.3	Зміни ліпідного профілю у тварин з модельованим метаболічним синдромом	121
3.4	Бариатрична корекція порушень про- та антиоксидантного статусу та системи оксиду азоту у тварин з модельованим метаболічним синдромом	124
3.5	Бариатрична корекція рівня адипокінів та греліну у тварин з модельованим метаболічним синдромом	131
РОЗДІЛ 4 ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІСЛЯ РІЗНИХ ТИПІВ БАРИАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ		138
4.1	Оцінка впливу гормональних маркерів на ймовірність розвитку метаболічного синдрому	138

4.2 Динаміка зміни гормональних маркерів метаболічного синдрому після різних типів бариатричних операцій	167
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ДО ТА ПІСЛЯ БАРІАТРИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ	175
РОЗДІЛ 6 КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ БАРІАТРИЧНОЇ ЕМБОЛІЗАЦІЇ АРТЕРІЙ ШЛУНКА	186
6.1 Топографо-анатомічні особливості будови черевного стовбура та варіанти відходження шлункових артерій	186
6.2 Баріатрична емболізація артерій шлунка в експерименті	192
6.3 Гістологічний аналіз слизової оболонки шлунка та суміжних органів панкреато-дуоденальної зони після емболізації шлункових артерій	195
РОЗДІЛ 7 АЛЕЛЬНИЙ СТАН ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ADIPOQ 11391 (RS17300539), ADIPOQ 11377 (RS266729), LEPR K109R (RS1137100), LEPR Q223R (RS1137101), LEPR K656N (RS1805094), LEP G2548A (RS7799039), GHRL C214A (RS696217) У СТРУКТУРІ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ	213
7.1 Поліморфізм генів ADIPOQ, LEPR, LEP, GHRL у структурі чинників розвитку метаболічного синдрому	213
7.2 Вплив поліморфізму генів ADIPOQ, LEPR, LEP, GHRL на результати бариатричних операцій	266
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ РІЗНИХ ТИПІВ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ	277
8.1 Безпосередні результати виконання різних типів бариатричних операцій	277

	24
8.2 Оцінка якості життя оперованих пацієнтів	296
РОЗДІЛ 9 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	300
ВИСНОВКИ	338
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	348
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	349
ДОДАТКИ	389

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ARC	– дугоподібне ядро
СГ	– слівгастректомія
GSH	– відновлений глутатіон
GWAS	– genome-wide association study
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
IFSO	– міжнародна федерація бариатричної та метаболічної хірургії
LEPR	– рецептор лептину
MC1R, MC4R	– рецептори меланокортину
NOS	– загальна активність NO-синтази
NOx	– загальний вміст нітратів і нітритів
Ox-LDL	– окислений холестерин ліпопротеїнів низької щільності
PVA	– частинки полівінілового спирту
SNP	– однонуклеотидні поліморфізми
% BMT	– відсоток втрати маси тіла
% BНMT	– відсоток втрати надлишку маси тіла
АГ	– артеріальна гіпертензія
АФК	– активні форми кисню
БЕА	– бариатрична емболізація артерій шлунка
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ДПК	– дванадцятипала кишка
ЗАА	– загальна антиоксидантна активність сироватки крові
ЗХ	– загальний холестерин
ІВ	– ідеальна вага
ІР	– інсулінорезистентність
ІТС	– індекс талія/стегно

КА	– коефіцієнт атерогенності
КТ	– активність каталази
ЛГП	– лапароскопічна гастроплікація
ЛЛША	– лігування лівої шлункової артерії
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛР	– лептинорезистентність
ЛСГ	– лапароскопічна слів-гастректомія
МДА	– малоновий діальдегід
МС	– метаболічний синдром
НЕЖК	– неетерифіковані жирні кислоти
ОС	– оксидативний стрес
ОТ	– окружність талії
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
САТ	– середній артеріальний тиск
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК-АП	– ТБК-активні продукти
ТГ	– тригліцериди
УЗД ОЧП	– ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
ФГДС	– фіброгастродуоденскопія
ЦД2	– цукровий діабету 2 типу
ЦП	– церулоплазмін

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Метаболічний синдром – це поєднання спадкових обмінних порушень, що включають підвищений артеріальний тиск, гіперглікемію, ожиріння та дисліпідемію, які в кінцевому результаті призводять до розвитку серцево-судинних ускладнень і цукрового діабету 2 типу [1].

В усьому світі за різними даними від 650 млн [2] до 2 млрд [3] дорослих осіб мають надмірну масу тіла або ожиріння, що досягає рівня епідемії [4]. Загалом в українській популяції розповсюдженість надмірної маси тіла сягає рівня 29,7 % серед жінок і 14,8 % серед чоловіків, а у контексті українців працездатного віку ожиріння мають 30 % дорослого населення у віковому діапазоні 25–30 років і понад 50 % у віці 45–50 років. [5]. В Україні частота метаболічного синдрому варіює від 20 % до 35 % [6].

Індекс маси тіла (ІМТ) понад 27 кг/м² асоціюється з високим ризиком летальності [7] та виникненням атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД2), тромбоемболії, печінкового стеатозу та ін. [8-10] Глобальні витрати на лікування ускладнень, пов'язаних з ожирінням, до 2025 року становитимуть 1,2 трильйони доларів [11].

Ожиріння в змішаній популяції базується на моногенній, синдромній та полігенній класифікаціях [12]. Лептин і грелін є двома ключовими пептидами, що регулюють апетит і енергетичний баланс. Показано, що загальні поліморфізми в генах, які кодують ці пептиди пов'язані з масою тіла, різними маркерами метаболічного синдрому [13]. На сьогодні поліморфізми обох генів лептину, рецепторів лептину (G2548A, K109R, Q223R, K656N) [14, 15] та греліну (rs696217, rs3491341, rs2075356) [16] були вивчені в різних популяціях на предмет їх потенційного зв'язку з ожирінням та частково впливу на результати бариатричних операцій.

Зміна способу життя та консервативне лікування ожиріння мають короткотривалий ефект, оскільки людина перебуває у постійній боротьбі з природними гомеостатичними процесами, які направлені на протидію зниженню маси тіла [17]. Рецидив ожиріння у таких пацієнтів спостерігається у 95 % випадків [18]. Хірургічні методи корекції метаболічного синдрому на сьогодні представлені значною кількістю лапароскопічних рестриктивних та мальдсорбтивних операцій. Згідно з рекомендаціями Міжнародних асоціацій ендокринологів, пацієнтам з ІМТ більше 40 кг/м^2 , а також при ІМТ від $35,0 \text{ кг/м}^2$ до $39,9 \text{ кг/м}^2$ та метаболічному синдромі показано проведення хірургічного лікування ожиріння із застосуванням мініінвазивних технологій [19].

Лапароскопічні операційні втручання такі, як рукавна резекція шлунка чи повздожня плікація великої кривизни шлунка є «яскравими» представниками рестриктивної «хірургії ожиріння». Однак, можна відмітити проблеми розвитку післяопераційних ускладнень після виконання операцій рестриктивного типу у вигляді розвитку або погіршення перебігу симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та рефлюкс-езофагіту [20, 21].

Водночас існує і ряд інших проблем бариатричних лапароскопічних втручань, які залишаються невирішеними, оскільки вони є інвазивними та асоціюються з ризиками, що пов'язані із власне операцією, загальним знечуленням та післяопераційним періодом відновлення [22, 23]. Як альтернатива лапароскопічного втручання була запропонована інноваційна хірургічна технологія – рентгенендоваскулярна бариатрична емболізація артерій шлунка (БЕА) [24], яка полягає у введенні сферичних емболів в *arteria gastrica sinistra* і/або *arteria gastroepiploica* [25].

Підсумовуючи слід відмітити, що в Україні на сьогодні не проводилося дослідження генотипових особливостей метаболічного синдрому та відповідно оцінки впливу молекулярно-генетичних предикторів на результати бариатричної хірургії. Показання для використання бариатричної

емболізації є нечіткими, немає зрозумілих алгоритмів та інструкцій для її застосування. Крім цього, не проводилися комплексні дослідження ефективності бариатричної емболізації у пацієнтів з метаболічним синдромом, що обґрунтовує необхідність порівняння її ефективності з класичними бариатричними лапароскопічними операціями на основі аналізу молекулярно-генетичних та біохімічних критеріїв.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Розробка і впровадження мініінвазивних інноваційних технологій в плановій та ургентній хірургії» (номер державної реєстрації 0122U000037) та «Новітні методи хірургічного лікування метаболічного синдрому» (номер державної реєстрації 0123U100300). Дисертант є відповідальним виконавцем вказаних НДР.

Мета дослідження: розпрацювати і науково обґрунтувати нову стратегію хірургічного лікування хворих з метаболічним синдромом залежно від дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів із застосуванням мініінвазивної ендovasкулярної емболізації артерій шлунка та оцінити її ефективність порівняно з існуючими лапароскопічними втручаннями, направленими на попередження рецидиву ожиріння та кардіометаболічних порушень.

Завдання дослідження:

1. Експериментально оцінити показники прооксидантно-антиоксидантного статусу, оксидативного стресу, гормонального гомеостазу за умов змодельованого метаболічного синдрому до та після бариатричних операцій.

2. Вивчити морфо-структурні зміни шлунка після проведеної бариатричної емболізації артерій шлунка і ступінь постемболізаційної ішемії

суміжних органів панкреато-дуоденальної зони залежно від обсягу емболізованого артеріального русла в експерименті.

3. За даними комп'ютерно-томографічної ангіографії клінічно проаналізувати варіанти будови черевного стовбура та варіації відходження лівої шлункової артерії.

4. Проаналізувати динаміку дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів у пацієнтів з метаболічним синдромом до та після бариатричних операцій.

5. Проаналізувати динамічні зміни показників системного оксидативного стресу у пацієнтів із метаболічним синдромом після бариатричної його корекції в ранньому післяопераційному періоді.

6. Встановити алельний стан поліморфізму генів ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729), LEPR (rs1137100), LEPR (rs1137101), LEPR (rs1805094), LEP (rs7799039), GHRL (rs696217) та їх специфічність у розвитку метаболічного синдрому в українській популяції.

7. Оцінити вплив генотипових поліморфізмів ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729), LEPR (rs1137101), GHRL (rs696217) на ефективність різних типів бариатричних операцій у пацієнтів з метаболічним синдромом.

8. Провести порівняльну оцінку ефективності класичних лапароскопічних рестриктивних бариатричних операцій та бариатричної емболізації у пацієнтів з метаболічним синдромом для визначення ймовірних предикторів виникнення рецидиву ожиріння та/або кардіометаболічних порушень у таких пацієнтів.

9. Оцінити якість життя пацієнтів після проведених бариатричних операцій за допомогою опитувальника SF-36.

Об'єкт дослідження: метаболічний синдром, ожиріння, лапароскопічні бариатричні операції, емболізація артерій шлунка, прогнозування безпеки та ефективності бариатричної емболізації, якість життя пацієнтів після бариатричних операцій.

Предмет дослідження: молекулярно-генетичні механізми розвитку метаболічного синдрому з врахуванням поліморфізму генів ADIPOQ 11391, ADIPOQ 11377, LEPR K109R, LEPR Q223R, LEPR K656N, LEP G2548A, GHRL C214A, патогенез порушення рівномаси між орексигенними й анорексигенними гормонами та розвитку оксидативного стресу до і після бариатричної корекції.

Методи дослідження: клінічні (вимірювання антропометричних показників – зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, окружність стегон, САТ, діагностика стану супутньої патології), біохімічні (визначення сироваткових рівнів адипонектину, греліну загального, резистину, лептину, інсуліну, HbA1c, маркерів оксидативного стресу, прооксидатно-антиоксидантного захисту в клінічних та експериментальних умовах), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція для визначення алельного поліморфізму генів ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729), LEPR (rs1137100), LEPR (rs1137101), LEPR (rs1805094), LEP (rs7799039), GHRL (rs696217)), інструментальні (УЗД ОЧП, ФГДС, КТ-ангіографія), морфологічні (гістологічне (в експерименті) визначення ступеня постемболізаційної ішемії шлунка, печінки, ДПК, підшлункової залози, селезінки), статистично-аналітичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота є комплексним дослідженням, спрямованим на покращення результатів операційних втручань у хворих з метаболічним синдромом шляхом оцінки ефективності існуючих лапароскопічних та інноваційного методу бариатричної емболізації судин шлунка залежно від змін гормональних і молекулярно-генетичних маркерів, направлених на попередження рецидиву ожиріння та кардіометаболічних порушень, в результаті якого отримано наукові дані, а саме:

– уперше в Україні проведено оцінку алельного стану поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R

(rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217). При цьому тільки при порівнянні алелі А та G гена рецептора лептину (rs1137101) та алелі Т гену греліну (rs696217) виявлено статистично значущі відмінності між групою пацієнтів із метаболічним синдромом і контрольною групою ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно), які доцільно враховувати при оцінці ефективності бариатричних операцій. Для решти алелей генів rs1137100, rs1805094, rs7799039 не підтверджено статистичної різниці в їх частоті розподілу серед осіб української популяції;

– уперше встановлено при порівнянні алелі А rs1137101 та алелі Т rs696217 статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p<0,001$). Крім цього, у носіїв алелі Т гену GHRL C214A (rs696217) серед пацієнтів із метаболічним синдромом спостерігали достовірно вищий рівень резистину ($p=0,021$) та нижчий рівень адипонектину ($p=0,045$) порівняно із пацієнтами, що були носіями алелі G;

– уперше в українській популяції встановлено достовірне переважання гомозиготного варіанту генотипу GG (rs1137101) (на 21,3 % частіше, $p=0,08$) та гетерозиготного варіанту генотипу GT (rs696217) (на 14,3 % частіше, $p=0,041$) у пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно з особами без ожиріння. Крім цього, при порівнянні генотипу GG (rs1137101) виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p=0,002$);

– уперше в українській популяції встановлено статистично достовірно нижчі показники адипонектину у пацієнтів із GG гомозиготним варіантом генотипу гену рецептора лептину (rs1137101) порівняно з AA і AG генотипами ($p=0,003$ і $p=0,025$ відповідно), достовірно вищі показники рівня резистину в осіб із GG варіантом проти AA і AG генотипами ($p=0,001$, $p=0,013$ відповідно), достовірно вищі показники рівня греліну загального у хворих із GG генотипом порівняно із AA варіантом ($p=0,009$) та достовірно

вищі показники сироваткового рівня лептину за умови генотипу GG проти генотипів AA і AG ($p=0,0001$, $p=0,003$ відповідно);

– уперше встановлено, що в носіїв алелі T гену GHRL (rs696217) після лапароскопічної слівгастректомії констатовано достовірно кращі показники зменшення ІМТ порівняно з носіями алелі G ($p=0,042$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 14,26 % ($p<0,001$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 19,59 % ($p<0,001$) через 1 рік. Кращі показники зменшення ІМТ встановлено серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p=0,047$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 4,79 % ($p=0,012$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 12,03 % ($p=0,0003$) через 1 рік після проведеної бариатричної емболізації артерій шлунка. Після рукавної резекції шлунка встановлено достовірне зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 46,75 %, $p<0,001$) проти носіїв алелі G через 6 місяців. Після бариатричної емболізації артерій шлунка встановлено зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 43,25 %, $p=0,0004$), резистину (на 25,45 %, $p=0,0002$) та HbA1c, % (на 13,25 %, $p=0,014$) проти носіїв алелі G. Таким чином носійство алелі T гену GHRL (rs696217) слід вважати предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка (слівгастректомія, емболізація артерій шлунка);

– доповнено наукові дані, в яких стверджено виражений гормональний дисбаланс у пацієнтів із метаболічним синдромом за рівнями лептину, греліну загального, резистину та адипонектину порівняно із пацієнтами з групи контролю ($p<0,001$);

– уперше за допомогою регресійного аналізу отримано ROC криві, що дають достовірні мінімальні концентрації лептину, греліну, адипонектину, резистину для прогнозування ймовірності розвитку метаболічного синдрому.

Специфічність і чутливість даного аналізу складала від 77,4 % до 100 % залежно від досліджуваного гормонального маркера, ($p < 0,001$);

– уперше в Україні на доказовому рівні оцінено ефективність виконання бариатричної емболізації артерій шлунка у пацієнтів із метаболічним синдромом. Стверджено зниження середнього ІМТ через 3 місяці на $2,11 \text{ кг/м}^2$, через 6 місяців на $3,87 \text{ кг/м}^2$, а через рік після проведення оперативного втручання на $5,03 \text{ кг/м}^2$. Відсоток загальної втрати маси тіла складав 5,36 % через 3 місяці, 9,98 % через 6 місяців, 13,06 % через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 31,55 % надлишкової маси через 1 рік після операції;

– уперше в Україні встановлено ефективність бариатричної емболізації в зменшенні проявів метаболічного синдрому за рахунок достовірного зниження сироваткового рівня лептину на 24,72 % ($p = 0,0280$), загального греліну на 74,49 % ($p < 0,0001$), резистину на 20,95 % ($p = 0,0002$), HbA1c на 11,73 % ($p = 0,0037$), інсуліну на 28,07 % ($p = 0,0015$) та підвищення адипонектину на 40,0 % ($p = 0,0015$) через 6 місяців після виконаної операції. Нормалізацію САТ відмічено у 85,71 % пацієнтів ($p < 0,05$);

– доповнено наукові дані, щодо позитивного впливу бариатричних рестриктивних лапароскопічних операцій та бариатричної емболізації артерій шлунка на рівень оксидативного стресу після проведених операцій. Продемонстровано значно вираженіший позитивний вплив емболізації артерій шлунка на процеси зниження рівня окислених ЛПНЩ ($p < 0,001$), рівня МДА ($p = 0,0002$), загальної антиоксидантної активності ($p = 0,0019$) порівняно із лапароскопічними операціями за рахунок зменшення проявів МС та меншої операційної «травми»;

– доповнено наукові дані щодо оцінки динаміки показників прооксидантно-антиоксидантного статусу, оксидативного стресу, гормонального гомеостазу в експериментальних тварин за умов метаболічного синдрому до та після його бариатричної корекції. У групі

щурів, яким проводили ЛЛША, покращення стану про- та антиоксидантної системи та системи оксиду азоту було статистично значимо достовірним за всіма досліджуваними показниками (каталаза, GSH, загальна антиоксидантна активність, ТБК-АП ($p < 0,05$);

– доповнено наукові дані щодо безпечності та ефективності бариатричної емболізації у лікуванні проявів метаболічного синдрому. Так встановлено, в експерименті, за допомогою морфологічного дослідження, що емболізація навіть трьох судин шлунка призводила до помірних змін структури слизової оболонки, пов'язаних з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла. У прилеглих до шлунка внутрішніх органах (печінка, ДПК, селезінка, підшлункова залоза) виникали розлади мікроциркуляції, дистрофічні зміни та ознаки шоквої реакції, які можна вважати транзиторними.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота містить практичні результати оцінки впливу молекулярно-генетичних та біохімічних маркерів метаболічного синдрому на результати проведення класичних лапароскопічних методів (слівгастректомія, гастроплікація) та бариатричної емболізації артерій шлунка.

Обґрунтовано технологічну безпечність, визначено показання, стандартизовано методику виконання емболізації лівої шлункової артерії у пацієнтів із метаболічним синдромом. Бариатрична емболізація судин шлунка є високоефективним методом операційного лікування пацієнтів з:

– 1 ступенем ожиріння (ІМТ до 35 кг/м^2) з вираженими проявами метаболічного синдрому (за даними дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів, підвищених показників глікемічного профілю (HbA1c, інсулін, глікемія), високим САТ, явищами диспноє 3–4 ступеня);

– 2 ступенем ожиріння (ІМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$) з вираженими явищами серцево-легеневої дисфункції та дуже високим кардіо-васкулярним ризиком периопераційних ускладнень, як перший етап бариатричної корекції перед

виконанням лапроскопічних рестриктивних чи мальдсорбційних варіантів операцій, для зменшення надлишкової маси тіла та проявів метаболічного синдрому.

Визначено основні переваги бариатричної емболізації артерій шлунка порівняно з іншими типами бариатричних операційних втручань, а саме: мінімальна інвазивність, потенційна безпечність, збереження анатомічно нормально-функціонуючого шлунка, незначне та поодинокі післяопераційне виразкування шлунка, помірний вплив на моторику шлунка, суттєвий вплив на рівень орексигенних та анорексигенних гормонів (лептин, грелін, адипонектин, резистин), що беруть участь у регуляції апетиту, переважно відсутність необхідності у перебуванні на стаціонарному лікуванні, низький рівень локальних (3,94 %) і відсутність загальних ускладнень.

За результатами оцінювання якості життя згідно з опитувальником SF-36 встановлено достатню ефективність та високу задоволеність перебігом післяопераційного періоду після бариатричної емболізації артерій шлунка за рахунок відсутності загального знечулення для проведення операції, короткого терміну стаціонарного лікування, найнижчого рівня периопераційних ускладнень.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічних відділень: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР, ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та у навчальний процес кафедри хірургії факультету післядипломної освіти, кафедри загальної хірургії та кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, а також кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Внесок автора є основним і полягає у виборі напрямку, об'єму і методів дослідження. Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, сформульовано мету і завдання дослідження, патентно-інформаційний пошук; відпрацьовано методику обстеження хворих і самостійно проведено клінічні спеціальні дослідження; виконано експериментальну частину роботи. Дисертант самостійно пролікував 76 пацієнтів із обстежених. Автором особисто проведено статистичну обробку даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основні ідеї і матеріали належать дисертанту. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено результати досліджень здобувача. У дисертації не використано ідеї та розробки, що належать співавторам наукових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: Міжнародному науково-практичному форумі «VI Прикарпатський хірургічний форум» (м. Яремче, 3–4 листопада 2022 року), VII Міжнародному медичному науково-практичному конгресі «Медицина України – європейський вибір» (м. Яремче, 26–27 жовтня 2023 року), підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16–17 червня 2023 року), підсумковій LXVII науково-практичній конференції, присвяченій 170-літньому ювілею Івана Горбачевського, «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13–14 червня 2024 року), 21-й Українській школі-семінарі з міжнародною участю «Мініінвазивні технології в сучасній хірургії. Досягнення та перспективи інтервенційної радіології» (м. Славсько, 8–10 лютого 2024 року).

Публікації. За темою дисертації надруковано 24 наукових праць, з них 21 стаття (13 – у фахових виданнях України, 6 – у виданнях, що індексуються в базі Scopus (2 статті – Q3, 4 статті – Q4), 2 – у закордонних виданнях) та 3 публікації у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 404 сторінках і складається із вступу, 9 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (330 найменувань) і додатків. Робота містить 123 рисунки і 79 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 55 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СПІРНІ І НЕВИРШЕНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ І ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Метаболічний синдром та роль основних гормональних маркерів в його патогенезі

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність метаболічних порушень, які включають інсулінорезистентність (ІР) (гіперглікемію, порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу), ожиріння (порушення співвідношення талії та стегон або зростання індексу маси тіла), дисліпідемію (гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)) та артеріальну гіпертензію [26]. Він тісно пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Патогенез МС включає, як генетичні, так і набуті фактори, які відіграють роль, що у кінцевому шляху призводить до ССЗ. МС останнім часом стає все більш актуальним через експоненційне зростання ожиріння в усьому світі.

Поширеність МС різна в усьому світі і часто відповідає поширеності власне ожиріння. Існують великі розбіжності в поширеності залежно від віку, статі, етнічної приналежності та критеріїв, які використовуються для діагностики [27]. МС вражає п'яту чи більше частину населення США та приблизно чверть населення Європи. У Південно-Східній Азії поширеність МС дещо нижча, але вона швидко рухається до показників західних країн.

На основі даних від NCD Risk Factor Collaboration, у 2016 році майже 2 мільярди дорослих (39 % дорослого населення світу) мали надлишкову масу (визначену індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м²), 671 мільйон (12 %

дорослого населення світу) з яких мали ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – це втричі більше, ніж поширеність ожиріння з 1975 року [28].

Хоча темпи зростання ожиріння, схоже, зменшуються в більшості країн з високим рівнем доходу, воно продовжує зростати в багатьох країнах з середнім та низьким рівнем доходу, а тому поширеність залишається високою в усьому світі. Якщо поточні тенденції збережуться, очікується, що 1 мільярд дорослих (майже 20 % населення світу) матиме ожиріння до 2025 року. Особливу тривогу викликає глобальне зростання ожиріння серед дітей та підлітків; більше 7 % мали ожиріння у 2016 році порівняно з менш ніж 1 % у 1975 році.

До 2050 року понад 462 мільйони нових випадків серцево-судинних захворювань і 212 мільйонів нових випадків діабету відбудуться через надмірну вагу та ожиріння [29]. Соціально-економічна значимість проблеми визначається загрозою інвалідності пацієнтів молодого працездатного віку і зниженням загальної тривалості життя в зв'язку з частим розвитком тяжких супутніх патологій. Глобальні витрати на лікування ускладнень, пов'язаних з ожирінням до 2025 року становитимуть 1,2 трильйони доларів.

Ожиріння, як зовнішній вияв МС, – це дисбаланс між спожитою і витраченою енергією, який регулюється нервовим і гормональним механізмом. Це відбувається, коли вивільняються прозапальні клітини, такі як цитокіни, що виробляються імунними клітинами та адипоцитами. Як тільки споживана енергія перевищує витрачену, зайві калорії потім зберігаються в жировій тканині у вигляді тригліцеридів. Кількість накопиченої енергії (жирової тканини) визначається ліпостатом, який потім адекватно регулює кількість їжі, яку ми їмо, і кількість калорій, які ми спалюємо.

Досі ведуться дискусії, щодо того чи утворюють різні елементи МС самі по собі різні патології чи підпадають під загальний, більш широкий

патогенний процес. Серед запропонованих механізмів головними на сьогодні є ІР, хронічне запалення та нейрогормональна активація [30].

Центральне ожиріння заповнене активними коричневими адипоцитами, які є метаболічно активними і, як було підтверджено, мають сильний зв'язок з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, гіпертонією та атеросклеротичним захворюванням серця, ніж ожиріння. Останнє, особливо за наявності підвищеного вмісту вісцерального жиру, підвищує ризик ряду несприятливих метаболічних наслідків для здоров'я, включаючи дисглікемію або явний цукровий діабет II типу, дисліпідемію та гіпертонію.

Широкі розбіжності в географічному розподілі МС підкреслюють важливість факторів навколишнього середовища та способу життя, таких як споживання надлишкових калорій і недостатня фізична активність, як основних факторів [31]. Було продемонстровано, що вісцеральне ожиріння є основним тригером для більшості шляхів, залучених до МС, що підкреслює важливість високого споживання калорій, як основного причинного фактора. З усіх запропонованих механізмів ІР, нейрогормональна активація та хронічне запалення є головними ініціаторами прогресування МС.

Вважається, що опосередковане ІР збільшення циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК) відіграє ключову роль у патогенезі МС [32]. Інсулін збільшує засвоєння глюкози в м'язах і печінці, а також пригнічує ліполіз і глюконеогенез печінки. Інсулінорезистентність жирової тканини погіршує опосередковане інсуліном інгібування ліполізу, що призводить до збільшення циркулюючих ВЖК, які додатково пригнічують антиліполітичний ефект інсуліну. ВЖК пригнічують активацію протеїнкінази в м'язах, що призводить до зниження поглинання глюкози. Вони підвищують активацію протеїнкінази в печінці, що сприяє глюконеогенезу та ліпогенезу. Чистим ефектом є створення гіперінсулінічного стану для підтримки евглікемії. Згодом компенсація не вдається, і секреція інсуліну зменшується.

ВЖК також ліпотоксичні для β -клітин підшлункової залози, викликаючи зниження секреції інсуліну.

ІР також сприяє розвитку артеріальної гіпертензії через втрату судинорозширювального ефекту інсуліну та вазоконстрикції, викликані ВЖК [33]. Додаткові механізми включають посилення симпатичної активації та реабсорбції натрію в нирках. ІР також викликає підвищення в'язкості сироватки, індукцію протромботичного стану та вивільнення прозапальних цитокінів з жирової тканини, що сприяє підвищенню ризику ССЗ.

Відкладення вісцерального жиру сприяють ІР більше, ніж підшкірний жир, оскільки вісцеральний ліполіз призводить до збільшення надходження ВЖК до печінки через спланхнічну циркуляцію. Збільшення ВЖК призводить до посилення синтезу тригліцеридів і вироблення в печінці аполіпропротеїну В, що містить багаті тригліцедами ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ). Підвищення вмісту невеликого щільного холестерину ЛПНЩ і зниження холестерину ЛПВЩ є непрямыми наслідками інсулінорезистентності, спричиненої зміненим метаболізмом ліпідів у печінці.

Вісцеральна жирова тканина також вважається більш метаболічно активною і синтезує значно більшу кількість біологічно активних секреторних білків, таких як інгібітор активатора плазміногену, який сприяє протромботичного стану, і гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту, такий як фактор росту, який сприяє проліферації гладком'язових клітин і ремоделювання судин. Відкриття ендокринних та імунних властивостей адипоцитів дало значно ширше розуміння розвитку МС. Було показано, що адипокіни, що вивільняються з вісцеральної жирової тканини, безпосередньо впливають на прояви МС та його перебіг.

Адипоцитокіни, що виділяються жировою тканиною, відіграють важливу роль у накопиченні, споживанні їжі, витраті енергії, метаболізмі ліпідів і глюкози. Дія адипоцитокінів реалізується на центральному і

периферичному рівнях з регуляцією функції різних органів і тканин. Виділяють специфічні (лептин, адипонектин), що є справжніми адипокінами та неспецифічні, які секретуються тільки при дисфункції жирової тканини. Також адипокіни поділяють відносно інсуліну на антагоністи (резистин, ФНП- α , ІЛ-6) а також сенсibiliзатори (лептин та адипонектин). Доведена їх ключова роль у регуляції функції печінки, підшлункової залози, метаболізмі глюкози, жирів, чутливості тканин до інсуліну, а порушення їх балансу лежить в основі МС [34].

Лептин, гормон масою 160 кДа, який виробляється і виділяється жировою тканиною в прямій залежності від кількості жиру в організмі [35]. Він діє, як ключова сигнальна молекула метаболічного статусу та опосередковує різні процеси, такі як енергетичний гомеостаз і нейроендокринні функції [36]. Лептин виділяється у кров в основному адипоцитами білої жирової тканини відповідно до харчової поведінки людини. Тип його секреції – пульсовий з коливаннями протягом доби де максимальний рівень у крові спостерігається після 22.00–03.00, а мінімальний в обід.

Роль лептину в регуляції енергетичного гомеостазу була продемонстрована шляхом спостереження за пацієнтами з дефіцитом лептину, у яких у дитинстві розвивається гіперфагія та ожиріння. Однак більшість людей із ожирінням не мають дефіциту гена лептину, і рівні лептину в крові є підвищеними порівняно з такими у осіб без ожиріння. Лептинові рецептори кодуються геном (*db gene*), виявлено довгу і коротку його ізоформи [37] та розташовуються в вентромедіальному гіпоталамусі та аркуатному ядрі, центрах голоду та насичення [38]. Також незначну їх кількість виявлено у периферичних тканинах, а саме печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, ендометрії, трофобластах плаценти.

Патогенетична роль лептину у регуляції всіх видів енергетичного обміну пов'язана з його впливом на гепатоцити. Результати досліджень

Marino J. S. та співав. стверджують, що лептин виявляє певні антистеатогенні властивості, схожі до ефекту впливу інсуліну, а саме регулює і контролює внутрішньоклітинний гомеостаз глюкози та ВЖК, попереджує розвиток глюкотоксичності й ліпотоксикозу [39]. Тому, інсулінозалежний ефект лептину проявляється дією на процеси глікогенолізу, а глюкагоноподібна його дія – на глюконеогенез, змінюючи процеси окиснення вуглеводів на окиснення ліпідів.

Фізіологічна концентрація лептину сироватки крові пригнічує експресію мРНК препроінсуліну та другу фазу інсулінової секреції. Ці ефекти пояснюють, один з можливих ефектів інгібіторної дії жирової тканини для уникнення надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини (глюкагоноподібний пептид-1) та глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії [40].

Крім цього, лептин є доволі активним супресором третьої сигнальної системи цитокінів. Гіперлептинемія та резистентність до лептину [41] супроводжується змінами в експресії гена, що кодує фермент глюконеогенезу фосфоенолпіруват- карбоксикіназу, яка потенціює процеси глюконеогенезу та глікогенолізу, сприяючи підвищенню екскреції глюкози печінкою. Тому, на печінковому рівні пригнічується дія інсуліну на процеси глюконеогенезу. У пацієнтів із печінковою формою МС розвивається компенсаторна гіперлептинемія.

З іншого боку, при ожирінні підвищення вмісту лептину сироватки крові є спричиненим резистентністю гіпоталамусу за механізмом від'ємного зворотного зв'язку або внаслідок дефектів його переходу через гематоенцефалічний бар'єр. Це означає, що менша кількість лептину досягає мозку, що призводить до зниження активації сигнального шляху для регулювання маси тіла. Декілька досліджень показали, що миші з ожирінням чутливі до інтрацеребрально-вентрикулярного, але не до підшкірного чи внутрішньочеревного або введення лептину, що вказує на те, що відсутність

активності лептину зумовлена 35 % зниженням у проникності бар'єру. Крім того, співвідношення спинномозкової рідини/сироваткового лептину у людей із ожирінням у 4–5 разів нижче.

Проте дія лептину на периферичні тканини все ж зберігається, тому можна вказувати на наявність ще й селективної ЛР. Остання розвивається поступово, активуючи власне ріст жирової тканини.

До етіологічних чинників ЛР слід відносити:

- порушення синтезу білків, які зв'язують лептин у сироватці крові;
- патологію лептинових рецепторів;
- біологічно неактивні форми лептину;
- порушення транспортування лептину через гематоенцефалічний бар'єр.

Як було відмічено порушення регуляції адипоцитокінів, таких як адипонектин, лептин і резистин, є основною причиною ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних розладів. Серед цих гормонів адипонектин демонструє сприятливий регуляторний вплив на прояви метаболічного синдрому, включаючи координацію росту жирової тканини та її васкуляризацію, зменшення запалення, покращення метаболічної гнучкості, підвищення чутливості до інсуліну, модуляцію скелетних м'язів, регуляцію серцево-судинної системи, регуляцію функції печінки, тощо [42].

Адипонектин – це адипокін масою 28 кДа, який спеціально секретується жировою тканиною, а також клітинами скелетних м'язів, кардіоміоцитами, ендотеліальними клітинами тощо. Цей гормон зазвичай сильно експресується у худих і здорових людей, а його експресія поступово зменшується зі збільшенням маси тіла.

У здорових людей із нормальним метаболізмом рівень лептину поступово зростає зі збільшенням маси та стимулює експресію мРНК адипонектину через залежну від ERK (кіназа, регульована позаклітинним сигналом) активацію STAT3 [43]. Після накопичення певного рівня жиру в

організмі залежне від лептину збільшення кавеоліну-1 викликає порушення передачі сигналів лептину, що робить лептин нездатним ініціювати вивільнення адипонектину, що в результаті призводить до зниження його рівня у людей з ожирінням.

В даний час дослідники приділяють більше уваги співвідношенню адипонектину і лептину [44]. Збільшення маси, порушення гомеостазу в жировій тканині опосередковано спричиняє гіпоксію, окислювальний стрес, запалення та фіброз, що, у свою чергу, спричиняє дисбаланс у секреції адипокінів і, отже, зниження експресії адипонектину. Масивне накопичення ліпідів викликає збільшення активних форм кисню (АФК) і НАДФН-оксидази, а також зниження експресії антиоксидантних ферментів. Окислювальний стрес пригнічує експресію мРНК PPAR γ в адипоцитах 3T3-L1, що згодом знижує експресію адипонектину.

Також чутливість до інсуліну знижується при надмірному та тривалому впливі АФК, що супроводжується порушенням метаболізму глюкози та ліпідів, таким чином додатково спричиняючи пошкодження сигналу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Це призводить до зниження NO та збільшення окисних і запальних факторів.

На сьогодні адипонектин – основний кандидат на роль протектора організму від розвитку МС. Цей ліпоцитокін володіє антиатерогенними та протизапальними властивостями. Підвищуючи експресію мРНК та як наслідок синтез білка тканинного інгібітора металопротеїнази через індукцію синтезу ІЛ-10, виявляє протекторні властивості.

Антиатеросклеротичні властивості адипонектину пов'язані з гальмуванням процесів проліферації гладком'язових клітин судин, сповільненням індукованої ФНП- α адгезії моноцитів до ендотелію, фагоцитозу, утворенням пінистих клітин у стінці судини, а також стимулюванням NO-продукції у культурі ендотеліальних клітин. Опосередкований через дію адипонектину вплив NO, включає ангиогенез,

мітохондріальний біогенез, вазодилатацію та регуляцію активності теломераз, а також зниження окислювального стресу та запальної інфільтрації клітин.

Крім того, адипонектин підвищує чутливість до інсуліну та покращує функцію β -клітин острівців головним чином за рахунок усунення пошкодження β -клітин, викликаного ожирінням, і відновлює функціональну цілісність β -клітин із збільшенням секреції інсуліну з острівців підшлункової залози.

Більшість досліджень показують, що гіпоадипонектинемія є типовою ознакою ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних синдромів [45]. Тим не менш, клінічні дослідження нещодавно виявили, що деякі пацієнти з ожирінням і пов'язаними з ним метаболічними синдромами мали високі рівні АДФ.

Резистин – це поліпептид масою 10 кДа, який переважно секретується адипоцитами. Секретований резистин циркулює у вигляді гомотрімерів, гомогексамерів і олігомерів з високою молекулярною масою [46]. Він індукує продукцію прозапальних цитокінів, включаючи TNF- α та IL-12 [47]. Резистин пов'язаний з резистентністю до інсуліну та розвитком цукрового діабету 2 типу, особливо в осіб із ожирінням [48].

Встановлено, що при зниженні концентрації резистину покращується обмін глюкози, як результат гальмування процесів глюконеогенезу у печінці. Цей ефект частково обумовлений збільшенням активності АМФ-активованої протеїнкінази і зниження експресії ензимів глюконеогенезу в печінці.

При інтрацеребровентрикулярному введенні рекомбінованого резистину спостерігається зниження апетиту, експресії орексигенних нейропептидів дугоподібного ядра гіпоталамусу – білку AgRP (agouti-related protein) і нейропептиду Y та підвищення експресії анорексигенного нейропептиду CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) і зменшення маси тіла. Встановлено, що печінка є головним органом-мішенню

дії резистину, який сприяє розвитку ІР на печінковому рівні у мишей, тоді як дія на людський організм його є досить сумнівною.

Грелін є відносно новим багатогранним гормоном, який, як було встановлено, має безліч фізіологічних ефектів: стимулює апетит; сприяє використанню вуглеводів як джерела палива при збереженні жиру; гальмує окислення ліпідів і сприяє ліпогенезу; стимулює секрецію і моторику шлункового соку; покращує роботу серця; знижує артеріальний тиск; і захищає нирки, серце та мозок. Грелін, унікальний пептид з 28 амінокислот, є першим ідентифікованим циркулюючим гормоном голоду. Це гормон в ендокринній системі та нейромедіатор у нервовій системі. Його також називають стимулятором секреції гормону росту або спорідненим з мотиліном пептидом [49]. Грелін має дві форми: ацилгрелін (октаноїльована форма) і дезацилгрелін (неоктаноїльована форма). Октаноїлування греліну має вирішальне значення для його фізіологічних функцій, які залежать від каталізації грелін-О-ацилтрансферази (GOAT).

Рецептори (GHSR) 1a і 1b, кодовані геном, розташованим на 3q26.31, широко поширені і знаходяться в багатьох частинах тіла. Грелін та його рецептори широко експресуються в багатьох областях мозку, гіпофізі, кишечнику, нирках, щитовидній залозі, легенях, серці, панкреатичних острівців, яєчників і яєчок, сальних залоз. GHSR1a експресується головним чином у передній долі гіпофіза, острівцях підшлункової залози, наднирковій залозі, щитовидній залозі, міокарді, дугоподібному ядрі, гіпокампі, компактній частині чорної речовини, вентральній тігментальній ділянці (VTA), ядрах шва, корі, і парафасцикулярної таламічної області.

Грелін виробляється клітинами P/D1 у людей, які розподілені по слизовій оболонці шлунка [50]. Цей окремий тип клітин шлунка є основним джерелом циркулюючого греліну [51]. Швидкість секреції, розпаду та виведення греліну визначає його рівень у крові. Ацилгрелін дезацилюється естеразами плазми, а циркулюючий грелін захоплюється його рецептором,

розкладається протеазами плазми та виводиться з сечею [52]. На синтез і секрецію греліну впливають різні умови, такі як голодування та патологічні стани. Рівень греліну в плазмі підвищується під час голодування та знижується під час годування. Доведено, що механізм підвищення рівня греліну під час голодування є норадренергічним опосередкованим. Вивільнення греліну також модулюється різними факторами, такими як пептидні гормони, моноамінергічні нейротрансмітери, глюкоза, жирні кислоти, вторинні месенджери та потенційні ефекторні ферменти. Було показано, що лептин пригнічує як секрецію греліну в шлунку, так і стимуляцію годування, викликаного греліном [53].

Грелін досягає максимального рівня під час голодування, що посилює відчуття голоду. Його рівень одразу падає після прийому їжі та розвивається насичення [54]. Грелін секретується та транспортується кров'ю, зв'язується з GHSR1a на вагусних аферентних терміналах і надсилає інформацію до центральної нервової системи (ЦНС). Потім грелін пригнічує електричну активність еферентного блукаючого нерва, надсилаючи сигнали голоду до ЦНС. У гіпоталамусі грелін діє на ARC, PVN і дорсомедіальну область через аферентний блукаючий нерв через nucleus tractus solitarius і активує нейропептид Y (NPY)/AGRP, присутні в ARC.

Зрештою, нейронні шляхи, пов'язані з годуванням, стимулюються, і апетит підвищується. ARC гіпоталамуса є основним місцем активності греліну в ЦНС [55]. Дезацил грелін безпосередньо пригнічує ARC незалежним від рецептора греліну способом, щоб послабити орексигенний ефект греліну [56].

Грелін діє на гіпоталамус і ядра стовбура мозку, щоб підвищити апетит і зменшити витрати енергії [57] і сприяти використанню вуглеводів як джерела палива, зберігаючи жир для збільшення маси тіла [58]. Внутрішньовенне або підшкірне введення греліну людям збільшує споживання їжі до 30 %, лише кількість прийомів їжі, а не розмір їжі [59].

Дослідження на лабораторних мишах показало, що антитіла проти греліну збільшують витрати енергії [60]. Це демонструє роль греліну в збалансуванні енергії як шляхом збільшення споживання калорій, так і зниження споживання енергії [61].

Рецептор греліну є важливим регулятором термогенезу [60]. Передача сигналу греліну через цей рецептор зменшує термогенез, щоб зменшити витрати енергії [62]. На додаток до зниження термогенезу, грелін також зменшує витрати енергії шляхом зниження рухової активності [63] і зниження активності симпатичної нервової системи (SNS), особливо в коричневій жировій тканині (BAT) [64].

Системне введення рекомбінантного прогреліну мишам стимулює споживання їжі в світловому циклі, впливаючи на неідентифікований рецептор, відмінний від GHSR1a, але не на збільшення маси. Це зменшує дихальний коефіцієнт, що вказує на збільшення споживання жиру та витрат енергії, що суперечить ефекту ацилгреліну [65].

Грелін індукує збільшення маси тіла шляхом збільшення ожиріння [66] незалежним від годування способом. Ремісія маси тіла після бариатричної хірургії була пов'язана зі зниженням рівня греліну [67].

Нещодавнє дослідження показало, що допоміжний білок 2 рецептора меланокортину 2 змінює передачу сигналів GHSR1a шляхом пригнічення його конститутивної активності, а також шляхом посилення його G-протеїн-залежної передачі сигналів і блокування залучення та передачі сигналів β -арестину у відповідь на грелін [68].

Грелін регулює енергетичний баланс у короткостроковій перспективі через індукцію апетиту та в довгостроковій перспективі через збільшення маси тіла та ожиріння. Під час голодування рівень греліну високий, він діє як стимулятор споживання енергії та інгібітор її витрат і, в той же час, витрачаючи калорії від споживання вуглеводів і стимулюючи вивільнення глюкози з гепатоцитів [69].

Розуміння молекулярного механізму, що лежить в основі впливу греліну на метаболізм ліпідів, створює нові стратегії для розробки та розробки відповідних терапевтичних заходів, щодо ожиріння та його супутніх захворювань [70]. Грелін сприяє ожирінню шляхом активації орексигенних нейронів гіпоталамуса, стимулює експресію білків, пов'язаних із накопиченням жиру, і збільшує ліпогенез і поглинання тригліцеридів адипоцитами, головним чином у білій жировій тканині (WAT) [71]. Крім того, грелін здійснює прямий периферичний вплив на метаболізм ліпідів, включаючи збільшення WAT і стимуляцію ліпогенезу в печінці через специфічні шляхи в ЦНС, які безпосередньо пов'язані з WAT, BAT і печінкою, тим самим безпосередньо впливаючи на метаболізм адипоцитів і печінки [72].

Грелін впливає як на екзокринну, так і на ендокринну функції печінки. У людей грелін знижує секрецію інсуліну [73]. Грелін через GHSR безпосередньо стимулює секрецію глюкагону в α -клітинах підшлункової залози [74]. Абляція греліну, GHSR або GOAT посилює вивільнення інсулін. Ця статична дія інсуліну системи грелін/GHSR може оптимізувати кількість інсуліну, що вивільняється на системну вимогу. Блокада греліну протидіє асоційованій з ожирінням непереносимості глюкози [75]. Видалення греліну у мишей із ожирінням знижує гіперглікемію та посилює індуковану глюкозою секрецію інсуліну, тим самим покращуючи чутливість до інсуліну в периферичних тканинах [76].

Антагонізм рецептора греліну може мати терапевтичне значення для підвищення рівня глюкози в крові при діабеті 2 типу [77]. У трансгенних мишей, що зв'язують жирні кислоти з протеїном греліну, було виявлено збільшення концентрації дезацилгреліну в плазмі крові, а рівень глюкози був значно нижчим, ніж у контрольної групи після введення глюкози. Ці миші мали більшу гіпоглікемічну відповідь на введення інсуліну [78]. Це

показує його роль у покращенні толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну.

1.2 Молекулярно-генетичні маркери метаболічного синдрому

Поширеність МС синдрому чітко зростає з віком (з 6,7 % у віці 20–29 років до 43,0 % 60 років і старше), що є важливою фенотиповою ознакою в модуляції генетичних факторів. Хоча стаття розглядається, як ще одна важлива ознака, яка змінює експресію генів, а потім і генетичну схильність до цього синдрому, глобальна поширеність метаболічного синдрому серед дорослих американців мало відрізнялася у чоловіків (24,0 %) і жінок (23,4 %). Проте спостерігалися суттєві відмінності в гендерній поширеності залежно від етнічної групи. Більше того, загальна поширеність цього синдрому була найвищою серед мексиканських американців (31,9 %) і найнижчою у афроамериканців (21,6 %).

За останні чотири десятиліття поширеність ожиріння зросла втричі. Полігенне (або поширене) ожиріння та рідкісне, тяжке моногенне ожиріння з раннім початком часто поляризуються як окремі захворювання [12]. Проте дослідження генів для обох форм ожиріння показують, що вони мають спільні генетичні та біологічні основи, що вказує на ключову роль мозку в контролі маси тіла.

Хоча зміни в навколишньому середовищі, безсумнівно, призвели до швидкого зростання поширеності МС, ожиріння є результатом взаємодії між екологічними та вродженими біологічними факторами. Найважливішим є те, що існує сильний генетичний компонент, що лежить в основі великої міжіндивідуальної варіації маси тіла, яка визначає реакцію людей на це «обезогенне» середовище [79]. Дослідження близнюків, сімей та усиновлення підрахували, що спадковість ожиріння становить від 40 % до 70 %. Як наслідок, генетичні підходи можуть бути використані для характеристики

основних фізіологічних і молекулярних механізмів, які контролюють масу тіла.

Класично розглядають ожиріння у двох широких категоріях: моногенне ожиріння, яке успадковується за менделівським типом, зазвичай є рідкісним, раннім початком і тяжким, включає малі чи великі хромосомні делеції або одноразові дефекти генів; і полігенне ожиріння (також відоме, як поширене ожиріння), яке є результатом сотень поліморфізмів, кожен з яких має незначний ефект. Полігенне ожиріння відповідає моделі спадковості, яка подібна до інших складних ознак і захворювань. Хоча їх часто вважають двома різними формами, дослідження з виявлення генів моногенного та полігенного ожиріння зійшлися на тому, що, здається, в цілому схоже на основну біологію.

Зокрема, центральна нервова система і нейронні шляхи, які контролюють гедонічні аспекти споживання їжі, виявилися основними чинниками маси тіла, як при моногенному, так і при полігенному ожирінні. Крім того, ранні дані показують, що на експресію мутацій, що викликають моногенне ожиріння, може, принаймні частково, впливати полігенна схильність індивіда до ожиріння.

Хоча більшість сучасних уявлень про основну біологію було отримано з моногенних форм ожиріння, останні роки є кілька варіантів описаних полігенних форм ожиріння. Повсюдність секвенування всього екзома (WES) і секвенування геному почала розмивати межу, яка використовувалася для розмежування моногенних причин ожиріння від звичайного полігенного ожиріння. Так синдромні форми ожиріння, такі як Барде-Бідля, Прадера-Віллі та багато інших, не слід розглядати, хоча ожиріння часто є домінуючою ознакою цих синдромів, основними генетичними дефектами часто є хромосомні аномалії і, як правило, охоплюють кілька генів, що ускладнює розшифровку точних механізмів, безпосередньо пов'язаних з регуляцією маси тіла.

Підходи, які використовуються для ідентифікації генів, пов'язаних з ожирінням, залежать від форми ожиріння та технології генотипування. Ранні дослідження з виявлення генів для моногенних форм ожиріння були орієнтовані на випадок: пацієнтів із тяжким ожирінням разом із ураженими та неураженими членами сім'ї досліджували на наявність потенційних причинних мутацій, що порушують гени, за допомогою секвенування за Сенгером. Навпаки, генетичні варіації, пов'язані з поширеними формами ожиріння, були виявлені в широкомасштабних популяційних дослідженнях, використовуючи або випадок-контроль, або безперервні ознаки, такі як ІМТ. Відкриття генів для обох форм ожиріння спочатку було обумовлено гіпотезою; тобто обмежується набором генів-кандидатів, які, як свідчать дані, відіграють роль у регуляції маси тіла.

Багато генів-кандидатів і шляхів, пов'язаних з регуляцією маси тіла, спочатку були ідентифіковані у мишей, наприклад, лінії мишей з ожирінням (ob) і діабетом (db), у яких спонтанно виникла тяжка гіперфагія та ожиріння. Використовуючи зворотну генетику, було показано, що ген ob кодує лептин, гормон, що виробляється з жиру, і було продемонстровано, що дефіцит лептину в результаті мутації в гені ob викликав тяжке ожиріння, яке спостерігалось у миші ob/ob. Невдовзі після клонування ob, ген db був клонований і ідентифікований, як кодує рецептор лептину (LEPR). Зворотна генетика також була використана, щоб виявити, що складний фенотип ожиріння у мишей агуті «смертельний жовтий» спричинений перебудовою промоторної послідовності гена агуті, що призводить до ектопічної та конститутивної експресії пептиду агуті, який антагонізує рецептори меланокортину (MC1R і MC4R). Це відкриття пов'язало шлях меланокортину з регуляцією маси тіла, таким чином відкривши цілий масив нових генів-кандидатів для ожиріння [80].

Після того, як були ідентифіковані гени лептину та його рецептора, вони стали генами-кандидатами для людського ожиріння, а в 1997 році були

виявлені перші люди з вродженим дефіцитом лептину. За цим відкриттям швидко послідували повідомлення про людей з мутаціями в гені, що кодує рецептор лептину (LEPR), а також у генах, що кодують кілька компонентів шляху меланокортину, включаючи PCSK1, MC4R та POMC, усі з яких, як було встановлено, призводять до тяжкого раннього ожиріння [81].

Більшість моногенних мутацій ожиріння було виявлено в когортах пацієнтів із тяжким ожирінням і раннім дебютом (<10 років). Крім того, оскільки моногенне ожиріння часто демонструє рецесивну модель успадкування, кровна спорідненість у популяціях ще більше збільшує ймовірність виявлення мутацій через більші шанси на гомозиготність шкідливих мутацій. Наприклад, дослідження показали, що мутації в генах, що кодують лептин, LEPR і MC4R, пояснюють 30 % випадків тяжкого ожиріння у дітей з спорідненої пакистанської популяції, а дефекти одного гена в більш широкому сенсі становлять майже 50 % [82].

Відкриття генів, які впливають на полігенне ожиріння, яке є поширеним у загальній популяції, почалося повільно з досліджень генів-кандидатів та досліджень зв'язків у всьому геномі. Підхід до генів-кандидатів був вперше застосований у середині 1990-х років і мав на меті перевірити роль генів, ідентифікованих на моделях надзвичайного ожиріння людини та тварин. Поширені варіанти таких генів-кандидатів були перевірені на асоціацію з ризиком ожиріння, ІМТ або іншими ознаками складу тіла. Протягом наступних 15 років сотні генів були вивчені, як кандидати, але варіанти лише в шести (ADRB3, BDNF, CNR1), MC4R, PCSK1 і PPARG) показали відтворену асоціацію з результатами ожиріння [83].

В кінці 1990-х років у цій галузі з'явився підхід до зв'язування всього геному. Дослідження зв'язків у всьому геномі покладаються на спорідненість індивідів і перевіряють, чи певні хромосомні області спільно сегрегують із захворюванням або ознакою в різних поколіннях. Навіть незважаючи на те,

що понад 80 досліджень зчеплення в усьому геномі виявили >300 хромосомних локусів із явними доказами зв'язку з ознаками ожиріння, декілька локусів було репліковано, і жоден не був успішно нанесений на карту, щоб точно визначити причинний ген або гени. Зрештою, дослідження зчеплення генів-кандидатів і всього геному, обмежені невеликими розмірами вибірки, рідким охопленням генетичних варіацій у геномі та відсутністю реплікації, мали незначний вплив на прогресування виявлення генів для поширених результатів ожиріння.

Перший GWAS для ознак ожиріння був опублікований у 2007 році і визначив кластер загальних варіантів у першому інтроні локусу FTO, який був переконливо пов'язаний з ІМТ [84]. На сьогодні майже ідентифіковано понад 1100 незалежних локусів, пов'язаних з низкою ознак ожиріння.

Оскільки розміри вибірки збільшуються з кожним послідовним GWAS, статистична здатність ідентифікувати більше локусів також збільшується, зокрема для локусів, які є менш поширеними та/або мають менший вплив. Наприклад, перші GWAS були відносно невеликими ($n \sim 5000$) і ідентифікували лише локус FTO. Алель FTO, що збільшує ІМТ, поширена, особливо в популяціях європейського походження (частота незначної алелі (MAF) 40–45 %), і має відносно великий вплив на ІМТ (0,35 кг/м² за алель; еквівалентно 1 кг для людини зростом 1,7 м) [85].

Через десять років і численні GWAS, останній GWAS для ІМТ включав майже 800 000 осіб, ідентифікованих понад 750 локусів, з MAF всього 1,6 % і ефектами на алель лише 0,04 кг/м² на алель (еквівалентно 120 г для людини зростом 1,7 м) [86]. У сукупності ці геномно значущі локуси пояснюють 6 % варіацій ІМТ.

Широкомасштабні загальногеномні дослідження асоціацій (Genome-wide association study – GWAS) виявили багато локусів, пов'язаних з індексом маси тіла (ІМТ), але лише деякі дослідження зосереджені на ожирінні як на бінарній ознаці. Згодом GWAS було використано для

діагностики більш «витончених» та деталізованих ознак ожиріння, таких як відсоток жиру в організмі, знежирена маса, рівень циркулюючого лептину і рівень LEPR. Хоча GWAS цих «витончених» та рідкісних варіантів ожиріння, як правило, набагато менші, ніж для ІМТ, фенотипи часто є більш точним відображенням регуляції маси тіла, і, як такі, ідентифіковані локуси, як правило, частіше вказують на відповідні біологічні шляхи, які лежать в основі ожиріння.

Окрім збільшення розмірів вибірки GWAS у популяціях неєвропейського походження, демографічні, еволюційні та/або геномні особливості окремих популяцій були використані для виявлення генів, ідентифікації генетичних варіантів із великими ефектами, які поширені в певних популяціях. Так, наприклад CREBRF [87], вперше виявлений у популяціях Самоа, і ADCY3, вперше виявлений у популяції Гренландії [88], проте вони рідкісні або взагалі відсутні в більшості інших популяцій. Було показано, що він відіграє певну роль у накопиченні та використанні клітинної енергії і може бути причетним до адаптації клітини та організму до харчового стресу. Крім цього, ADCY3 колокалізується з MC4R на первинних підгрупах гіпоталамічних нейронів, які беруть участь у регуляції маси тіла.

GWAS, як правило, зосереджені на двоалельних, поширених генетичних варіаціях ($MAF > 5\%$), але також використовувалися для скринінгу на роль варіантів кількості копій (CNV) при ожирінні [89]. Наразі було ідентифіковано лише кілька CNV, які мають переконливий зв'язок з ІМТ, наприклад, делеція 1p31.1 45 kb поблизу NEGR1, яка кодує молекулу клітинної адгезії, що експресується в мозку; делеція 16p12.3 21 kb перед GPRC5B, яка може модулювати секрецію інсуліну; 10q11.22 CNV в PPYR1 (також відомий як NPY4R), який кодує потужний агент проти ожиріння, який, як відомо, пригнічує споживання їжі; і мультиалельний CNV 1p21.1,

що включає AMY1A, який виробляє α -амілазу слини, ключовий фермент у перетравленні крохмалю.

Щоб визначити роль інших типів варіацій при ожирінні, були проведені альтернативні дослідження всього геному. Наприклад, вплив низькочастотних і рідкісних варіантів, що кодують білок, було перевірено за допомогою секвенування екзома та даних масиву екзома. Було припущено, що низькочастотні (MAF 1–5 %) і рідкісні (MAF <1 %) варіанти матимуть більший ефект, ніж поширені варіанти, і, таким чином, їх легше виявити. Тим не менш, навіть масштабні дослідження виявили лише кілька надійних асоціацій для рідкісних варіантів кодування. Наприклад, скринінг на весь екзом на основі даних масиву від понад 400 000 осіб, ідентифікованих p.Tyr35Ter (rs13447324) у MC4R [90]; p.Arg190Gln (rs139215588) і p.Glu288Gly (rs143430880) у GIPR [91], який стимулює секрецію інсуліну та опосередковує відкладення жиру; p.Arg95Ter (rs114285050) в GRP151 [92], який модулює функцію системи, яка контролює вразливість до залежності. Нещодавнє дослідження, яке використовувало дані WES для понад 600 000 осіб, виявило 16 генів, для яких тягар рідкісних несинонімічних варіантів був пов'язаний з ІМТ, включаючи п'ять рецепторів, що експресуються в білку G (CALCR, MC4R, GIPR, GPR151 і GPR75) [93].

Оскільки ожиріння є складним багатофакторним станом, деякі GWAS включили у свій аналіз демографічні фактори (наприклад, стать і вік) та фактори навколишнього середовища (наприклад, фізична активність, дієта або куріння). Незважаючи на розміри вибірки понад 200 000 осіб, ці аналізи взаємодії генів із середовищем (G×E) у всьому геномі залишаються складними, і наразі було ідентифіковано лише 12 локусів, вплив яких на ожиріння послаблюється або посилюється негенетичними факторами. Тим не менш, взаємодія G×E між локусом FTO та здоровим способом життя була надійно відтворена. Зокрема, підвищена фізична активність або здорове харчування можуть послабити ефект FTO локус ризику ожиріння на 30–40 %.

Лептин є ключовим гормоном, що виділяється адипоцитами, який циркулює на рівні, пропорційному масі жиру. Він передає сигнали через LEPR, який існує в кількох різних ізоформах [94]. Однак пов'язані з ожирінням ефекти лептину переважно опосередковуються довгою ізоформою, яка містить внутрішньоклітинний домен (LEPRb), який експресується в різних областях ЦНС.

У дугоподібному ядрі (ARC) гіпоталамуса LEPRb виявляється на двох популяціях нейронів в серці меланокортинового шляху, один з яких експресує POMC, а інший – пов'язаний з агуті білок (AGRP). POMC посттрансляційно обробляється прогормон конвертазами з утворенням кількох біологічно активних компонентів, включаючи β -ліпотрофін і β -ендорфін, і, що важливо, пептиди меланокортину адренотропічний гормон (АКТГ) і α -, β - і γ -гормон, стимулюючий меланоцит (MSH). Нейрони ARC POMC проектується на нейрони MC4R в паравентрикулярному ядрі (PVN), де пептиди меланокортину сигналізують про зменшення споживання їжі.

Тонкий баланс меланокортинергічного агонізму та антагонізму AGRP MC4R у відповідь на периферичні сигнали харчування, такі як лептин, відіграє центральну роль у впливі на потяг до апетиту. Генетичні дані чітко підтверджують це твердження, оскільки мутації в більшості генів меланокортинового шляху призводять до гіперфагії та важкого ожиріння, як у людей, так і у мишей [95]. Фактично, переважна більшість одногенних порушень, що спричиняють тяжке раннє ожиріння у людей, підпадають під цей шлях, включаючи LEPR, POMC, AGRP, MCR4R, PCSK1, SH2B1, RHIP, MRAP2 і SIM1 [96]. Зокрема, мутації в MC4R є найпоширенішим дефектом одного гена, що призводить до гіперфагії та ожиріння. Патогенні мутації в MC4R виявляють до 5% випадків важкого дитячого ожиріння і до 0,3 % загальної популяції.

Слід зазначити, що ступінь дисфункції рецепторів, виміряна за допомогою аналізів *in vitro*, може передбачити кількість їжі, з'їденої під час

тестового прийому їжі людиною, яка має цю конкретну мутацію. Таким чином, MC4R діє не в бінарному режимі включення/вимкнення, а як реостат; Простіше кажучи, шлях меланокортину є «регульованою» системою. На додаток до регулювання споживання їжі, він також регулює харчові переваги, при цьому особи, які несуть мутації в MC4R, віддають перевагу їжі з високим вмістом жиру.

На додаток до залучення класичних нейропептидно-рецепторних систем у мозку, лептин також швидко модифікує синаптичні зв'язки між нейронами, і що ця структурна пластичність має вирішальне значення для його нижніх функцій. Вважається, що одним із способів досягнення цієї пластичності є передача сигналів нейротрофічного фактора мозку (BDNF) до його рецептора TrkB. BDNF широко експресується в ЦНС, де він відіграє важливу роль у розвитку нейронів. У гіпокампі BDNF сприяє синаптичній пластичності та довготривалому посиленню, пов'язаному з пам'яттю та навчанням. Однак з'явилися докази, що BDNF і TrkB причетні до регуляції харчової поведінки ссавців та енергетичного балансу. BDNF знижується через нестачу харчування та посилюється лептином у вентромедіальному ядрі (VMN) гіпоталамуса, хоча ця регуляція, ймовірно, є непрямною, оскільки дуже мало нейронів BDNF VMN експресують LEPR, і деякі дані вказують на те, що це діє принаймні частково за сигналом меланокортину. Важливо те, що генетичне порушення BDNF і TrkB як у людей, так і у мишей призводить до гіперфагії та тяжкого ожиріння [97].

Хоча аналіз накопичення генетичних варіантів дає попереднє уявлення про широку біологію, представлену генами в локусах GWAS, визначення того, які гени, варіанти та/або основні механізми є причинними, виявилось складним завданням. Наприклад, локус FTO, який був ідентифікований більше десяти років тому і містить шість генів, є найбільш детально вивченим локусом ожиріння, ідентифікованим GWAS [85]. Незважаючи на його дуже значущу і широко поширену асоціацію з ожирінням, причинні

варіанти та/або гени в локусі FTO ще не були точно визначені з переконливими доказами, а механізми, за допомогою яких локус впливає на масу тіла, не були повністю з'ясовані.

Ранні функціональні аналізи показали, що FTO сама по собі може бути відповідальна за розвиток ожиріння, коли надмірна експресія FTO пов'язана зі збільшенням ІМТ. Дослідження виявили докази того, що FTO впливає на області мозку, які впливають на апетит, регулюючи рівень греліну у людей або контролюючи дофамінергічні сигнали [98].

Однак, враховуючи, що численні дослідження показали, що локус FTO міцно пов'язаний із споживанням їжі, і на сьогодні немає доказів, які б пов'язували його зі змінами у витраті енергії, релевантність цього спостереження фактично спостережуваному фенотипу людини все ще потребує вивчення. Недавнє дослідження повідомляє, що локус FTO впливає на експресію генів у багатьох тканинах, включаючи жирову тканину та мозок, і, ширше, що генетична архітектура локусів, пов'язаних із захворюванням, може включати велику плейотропію та алельну гетерогенність у тканинах.

Крім локусу FTO, функціональні подальші аналізи були проведені лише для кількох локусів GWAS, пов'язаних з ожирінням. Наприклад, ранні дослідження визначили кластер варіантів трохи нижче TMEM18 [99]. TMEM18 кодує погано охарактеризований трансмембранний білок, який висококонсервованій у різних видів і широко експресується в тканинах, у тому числі в кількох областях мозку. Дефіцит TMEM18 у мишей призводить до підвищення маси тіла через збільшення споживання їжі, тоді як надмірна експресія TMEM18 зменшує споживання їжі та обмежує збільшення маси.

Два інших локуси, для яких було проведено функціональний аналіз, розташовані безпосередньо перед CADM1 і в CADM2, гени, які кодують білки клітинної адгезії суперсімейства імуноглобулінів і опосередковують синаптичну збірку в ЦНС. Алелі, що підвищують ІМТ в кожному локусі,

пов'язані з підвищеною експресією *CADM1* і *CADM2* в гіпоталамусі. Дефіцит *Cadm1* або *Cadm2* у мишей призводить до зниження маси тіла та підвищення чутливості до інсуліну, толерантності до глюкози та витрат енергії без будь-яких змін у споживанні їжі. І навпаки, підвищена нейрональна експресія *Cadm1* або *Cadm2* пов'язана з підвищеною масою тіла [100].

Інший локус розташований безпосередньо перед *NEGR1* [101], містить дві делеції, пов'язані з підвищеним ризиком ожиріння. Ці делеції не перекриваються з послідовністю кодування *NEGR1*, але охоплюють законсервований сайт зв'язування фактора транскрипції для *NKX6.1*, потужного репресора транскрипції. Втрата зв'язування *NKX6.1* призводить до підвищення експресії *NEGR1*, що узгоджується із спостереженням, що алелі, що підвищують ІМТ (тобто делеції) у цьому локусі, пов'язані з більш високою експресією *NEGR1* у мозку.

Виявлення генів часто дихотомізовано за частотою алелів і поширеністю захворювання. Проте все більше вченими усвідомлюється, що моногенні та полігенні форми ожиріння не є відокремленими. Натомість вони лежать у спектрі й мають – принаймні частково – одну й ту саму біологію. Все більша кількість цих локусів містить гени, які були вперше ідентифіковані для екстремального та раннього початку ожиріння у людей або моделей тварин, включаючи *MC4R*, *BDNF*, *SH2B1*, *POMC*, *LEP*, *LEPR*, *NPY*, *SIM1*, *NTRK2*, *PCSK1* і *KSR2* [102–105].

Фактично, більшість із цих генів кодують компоненти сигнальних шляхів лептин-меланокортин і *BDNF-TrkB*. Таким чином, у той час як генетичне порушення компонентів цих шляхів призводить до «серйозного ожиріння», генетичні варіанти в цих самих генах або поблизу них, які мають більш тонкий вплив на їхню експресію, впливатимуть на те, де людина може перебувати в нормальному розподілі ІМТ.

Хоча більшість генів було вперше ідентифіковано для крайніх форм ожиріння, локус, що містить ADCY3, був вперше ідентифікований для поширеного ожиріння, а згодом було підтверджено, що ADCY3 бере участь у екстремальному ожирінні [106]. ADCY3 кодує аденілатциклазу, яка каталізує синтез цАМФ, важливого другого месенджера в сигнальних шляхах. Існують деякі докази того, що ADCY3 (аденілатциклаза) спільно з MC4R на первинних війках нейронів PVN і що війки потрібні саме на нейронах, що експресують MC4R, для контролю енергетичного гомеостазу.

Розуміння механізмів, за допомогою яких різні гормони та нейротрансмітери впливають на енергетичний баланс, є предметом інтенсивних досліджень. У людей із ожирінням рівень циркулюючого анорексигенного гормону лептину підвищується, тоді як, як не дивно, рівень орексигенного гормону греліну знижується. Раніше вже були описані зв'язки між ожирінням і геномними варіантами грелін (GHRH) і генів рецептора греліну (GHS-R) [107, 108].

Відомо, що ген препропептиду греліну та обестатину (GHRH) розташований на хромосомі 3p25-26 і має п'ять екзонів і чотири інтрони. Області кодування та некодування GHRH містять принаймні 300 SNP, чотири з яких були пов'язані з патогенністю. На експресію GHRH може впливати високий вміст жиру дієта, соматостатин і парасимпатична стимуляція.

Ген греліну був геном-кандидатом у кількох дослідженнях, присвячених генетичним варіаціям, що лежать в основі ожиріння та пов'язаних із ним супутніх захворювань. Пряме секвенування виявило 12 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) GHRH та 8 GHS-R SNPs. Найбільш поширеним та досліджуваним SNP GHRH є Leu72Met. Із семи досліджень SNP GHRH/GHSR (шість – GHRH і одне – GHSR), три дослідження показали значний зв'язок між цими SNP та ожирінням. Усі дослідження взаємозв'язку між SNP GHRH

та ожирінням включали Leu72Met [109-112], тим не менш, лише два з них (одним і тим же автором) повідомили про значний зв'язок [113].

Arg51Gln був включений лише в одне дослідження, яке не виявило зв'язку [114]. Було також досліджено кілька непопулярних SNP GHRL, але ці SNP (включаючи + 3056 T > C (rs2075356), -1500 C > G (rs3755777), -1062 G > C (rs26311), -994 C > T (rs26312)) були суттєво пов'язані з ожирінням [109]. В дослідженні Gjesing A.P. та ін. вивчався взаємозв'язок між GHRSR -151 C>T SNP і ожирінням, яке також не виявило значущого зв'язку [112].

Llamas-Covarrubias I. M. та ін. оцінили асоціацію A-604G SNP промоторної області GHRL з рівнями греліну в сироватці крові та ризиком ожиріння в мексиканського населення [115] та встановили, що генотип G/G був більш частим серед осіб із ожирінням ($p < 0,0001$). Генотип G/A та алель A були пов'язані із захистом від ожиріння (OR 0,29, $p < 0,0001$; OR 0,39, $p < 0,0001$ відповідно). В роботі Mora M. та співавт. варіанти гена греліну - 604GA, -501AC і M72L пов'язані з певними компонентами МС, зокрема з ІМТ і ліпідним профілем у літніх іспанців [116].

Фармакологічна активація GhrR має потужний вплив на відчуття голоду, споживання їжі та енергетичний гомеостаз. Ці ефекти в основному опосередковані, коли грелін зв'язується з GhrR на нейропептидах нейропептиду Y (NPY)/агуті-пов'язаного пептиду (AGRP) в аркуатному ядрі гіпоталамуса [117], де він викликає вивільнення NPY і AGRP і викликає збільшення споживання їжі. AGRP функціонує як антагоніст рецепторів меланокортину 3/4 (MC3/4), які в основному знаходяться в паравентрикулярному ядрі, тоді як NPY активує нейропептидні рецептори Y1 і Y5 [118]. Нейрони NPY/AGRP також протидіють нейронам проопіомеланокортину (POMC) через ГАМКергічне інгібування [119].

Нещодавно було показано, що GhrR експресується на тирозингідроксилазо-позитивних (TH)-позитивних нейронах в аркуатному ядрі і що ці нейрони можуть збуджуватися GhrR через внутрішньоклітинну

регуляцію члена сімейства гомологів Ras (RhoA) [120]. Потім нейрони ТН індукують орексигенну відповідь шляхом інгібування нейронів POMC через γ -аміномасляну кислоту (ГАМК) і вивільнення дофаміну.

Генетичні дослідження показали, що хромосома людини 3q26-29, де знаходиться GHSR, є локусом кількісної ознаки, тісно пов'язаної з кількома фенотипами, пов'язаними з ожирінням і метаболічним синдромом [121].

1.3 Роль генетичних маркерів у втраті маси та метаболічному синдромі після бариатричної хірургії

Метаболічний синдром є складним, багатofакторним, хронічним захворюванням та результатом взаємодії факторів навколишнього середовища і біологічних факторів. Хоча протягом останніх десятиліть зміни навколишнього середовища призвели до стрімкого зростання рівня ожиріння в усьому світі, генетичні фактори все ж формують індивідуальну сприйнятливність до розвитку ожиріння.

Індивідуальний ризик розвитку пов'язаних із ожирінням медичних проблем, таких як резистентність до інсуліну, цукровий діабет 2 типу частково визначається генетичними факторами [122] Для людей із тяжким ступенем ожиріння бариатрична хірургія є на сьогодні ефективним методом лікування для досягнення стійкої втрати маси та покращення метаболічного статусу [123] Однак все ж спостерігається певна варіабельність зміни маси та контролю глікемії після бариатричної хірургії [124]. Відомо, що варіабельність втрати маси після бариатричної хірургії нижча у родичів першого ступеня та монозиготних близнюків, що свідчить про те, що генетичні варіації впливають на відповідь на лікування. Проте не до кінця зрозуміло наскільки конкретні генетичні варіанти сприяють цій міжіндивідуальній варіації.

Несиндромне генетичне ожиріння зазвичай є результатом дефекту лептин-меланокортинового шляху. Цей шлях відіграє важливу роль у енергетичному гомеостазі. Сигнали від периферичних тканин обробляються в гіпоталамусі, регулюючи споживання їжі і таким чином впливаючи на масу тіла. Більшість генів, які беруть участь у цьому шляху, в певній мірі вже вивчалися та включають MC4R [125], LEPR [126], POMC [127], PCSK1 [128] та SIM1 [129]. Проте в більшості випадків ожиріння, ймовірно, має полігенну основу, що є результатом кумулятивного ефекту багатьох сотень або тисяч поширених варіантів, таких як однонуклеотидні поліморфізми (SNP) [130].

Сучасні технології оцінки SNP можна використовувати для ідентифікації генів, пов'язаних із захворюванням, і для розуміння варіацій у відповіді на лікування. Виявлення генетичних варіантів, які впливають на результати хірургічного лікування «тяжкого» ожиріння, може бути корисним для прийняття клінічних рішень. Генетика також може допомогти виявити нові молекулярні шляхи розвитку хвороби, які виявилися надзвичайно ефективними для відкриття нових цілей і перепрофілювання ліків.

У 2007 році однонуклеотидні поліморфізми (SNP) у межах гена, пов'язаного з жировою масою та ожирінням (FTO), стали першими, які відтворювано були пов'язані з масою тіла людини. Тому не дивно, що найбільш часто досліджуваними генетичними варіантами були ті, що представляють поліморфізм в гені FTO. В роботі Rodrigues G.K. та співавт. стверджується еволюція втрати маси у носіїв AA варіанту гена FTO (rs9939609) із ожирінням після шунтуючої операції за Ру. Однак ця закономірність була очевидна лише через 2 роки після бариатричної операції на фоні меншої частки успіху операцій даного типу та доволі ранніми рецидивами ожиріння [131]. В дослідженні Balasar O. та співавт. поліморфізм гена FTO (rs9939609) не був корисним генетичним маркером у пацієнтів, які

перенесли рукавну резекцію шлунка із «тяжким» ожирінням під час короткострокового спостереження [132].

Натомість у роботі Kops N.L. та співавт. через 12 місяців після бариатричної хірургії спостерігалася значна різниця ($p=0,03$) між групами AA ($n=19$) і GG ($n=34$) гену FTO післяопераційного відсотка втрати маси – 76,5 % проти 52,0 % відповідно. Ця різниця залишилася на вказаному рівні до 24 місяців. Інші генотипи не демонстрували істотної асоціації [133].

В роботі Liou T. H. та співавт. серед 371 пацієнтів, яким було виконано лапароскопічне міні-шлункове шунтування, пацієнти із генотипами ризику FTO (rs9939609) мали значне зниження ІМТ (генотип ризику порівняно з генотипом без ризику – 12,1 порівняно з -10,6 U, $p=0,04$) і значне покращення рівня HbA1c ($p<0,0001$) [134].

De Luis D.A. та співавт. дослідили роль поліморфізму гена FTO (rs9939609) на результати після хірургічного втручання за типом біліопанкреатичної диверсії [135]. Показано вищу початкову втрату маси через 3 місяці після TT варіанту гена FTO (rs9939609). Однак втрата маси через 9 і 12 місяців були схожими в обох генотипах (TT і AA) зі значним покращенням біохімічних параметрів і серцево-судинних супутніх захворювань.

Bandstein та ін. виявили позитивний зв'язок із % втрати маси при різних генотипах FTO (AA – $(86,1\pm 2,3)$ %, TA/AT – $(83,0\pm 1,7)$ %, і TT – $(81,5\pm 2,3)$ %, $p=0,02$) через 2 роки після шунтуючої операції за Ру [136]. Представляючи той самий варіант поліморфізму FTO, в дослідженні Figueroa-Vega N. показано асоціацію зі значно вищою втратою ІМТ (%) через 6 місяців після рукавної резекції шлунка [137].

Вплив поліморфізму гена рецептора меланокортину-4 (MC4R) оцінено у кількох дослідженнях. Носійство рідкісного алеля MC4R було пов'язане з ожирінням, а носії рідкісних варіантів показали кращий % втрати маси після шунтуючої операції за Ру. Однак суб'єкти, які мали три з цих варіантів: V95I,

I137T або L250Q, втратили менше маси після операції [138]. Zechner J.F. також стверджують, що носії рідкісного варіанту MC4R (I251L) були пов'язані зі збільшенням втрати маси після тієї ж операції [139].

Resende C. та співавт. повідомляють, що доопераційна маса тіла та ІМТ були вищими у носіїв поліморфізму rs17782313 гена MC4R (група CC + CT), ніж у неносіїв (група TT) ($p=0,039$ і $0,047$ відповідно). Кількість жінок, які мали позитивний результат від бариатричного хірургічного втручання (EWL > 50 %), була нижчою в групі CC + CT порівняно з групою TT ($p=0,015$). Мінімальний ІМТ, який спостерігався протягом 60 місяців після бариатричної хірургії, був вищим у групі CC + CT порівняно з групою TT ($p=0,028$) [140].

Mirshahi U. L. та співавтори виділили 80 суб'єктів із рідкісними та поширеними варіантами MC4R у когорті після шунтуючої операції за Ру. Серед них 26 і 36 пацієнтів маюли варіанти I251L і V103I відповідно. Примітно, що після 12-місячного обмеження калорійності до та після операції носії алелі I251L втратили на 9 % більше маси (~9 кг) порівняно з неносіями та продовжували швидку втрату маси [141]

Javanrouh N. та ін. також оцінили зв'язок між геном MC4R і відсотком втрати надмірної маси (EWL%) і відсотком надмірної втрати ІМТ (EBMIL%) у когорті пацієнтів після бариатричного втручання через 6 і 12 місяців. Встановлено, що rs17773430 мав значний вплив, як на EWL%, так і на EBMIL%, особливо після 12 місяців. Однак, три інші SNP даного гену, rs17782313, rs476828 і rs11152213, не показали жодного суттєвого зв'язку з EWL% і EBMIL% [142].

За результатами дослідження Valette M. та співавт. у 7,41 % пацієнтів із 648 осіб було діагностовано один із варіантів мутації MC4R. При цьому встановлено відсутність різниці між показниками % втрати маси через 3, 6, 12 місяців після шунтування шлунка Ру та регульованого бандажування шлунка та контрольною групою, незалежно від мутацій MC4R [143].

Velázquez-Fernández D. та співавт. встановили, що POMC (rs1042571) був SNP, який найбільше асоціювався з більшою втратою маси після шунтування шлунка за Ру [144]. Сооіман та ін. обстеживши 1014 пацієнтів, у 30 (3 %) діагностували генетичне ожиріння, спричинене патогенними гетерозиготними мутаціями в MC4R, POMC, PCSK1, SIM1 або PTEN. Відсоток загальної втрати маси тіла (%TBWL) після операції шлункового шунтування за Ру істотно не відрізнявся для пацієнтів з мутацією в MC4R, POMC і PCSK1 порівняно з пацієнтами без молекулярної діагностики. З підтверджених випадків генетичного ожиріння лише пацієнти з мутаціями MC4R, які перенесли рукавну резекцію шлунка, показали значно нижчий %TBWL порівняно з пацієнтами без молекулярної діагностики протягом 2 років спостереження [145].

В літературі зустрічаються дослідження асоціації варіантів UCP 2 і UCP3 із втратою маси після бариатричних операцій. Так в роботі Nicoletti C. F. та ін. [146] особи, які мали мутовані алелі T (CT+TT) і A (GA+AA) для Ala55Val і -866G>A UCP 2 відповідно, продемонстрували вищу втрату маси через 1 рік після операції шлункового шунтування за Ру.

De Oliveira M.S. та ін. встановили, що генотип UCP2 -866A/A асоціювався з вищим ІМТ і надмірною масою тіла та нижчим відсотком втрати надмірної маси під час 18-місячного спостереження за пацієнтами, які перенесли шунтування шлунку за Ру, тоді як алель Ins, асоціювалася з нижчим ІМТ через 12 місяців після операції [147].

Kors та інші продемонстрували покращену втрату маси для генотипу rs1137101 A/A порівняно з гомозиготними носіями алелі G гена рецептора лептину (LEPR223). До 6 місяців після операції шунтування шлунку за Ру відмінностей не спостерігалось. Через 12 місяців спостерігалася значна різниця ($p=0,03$) між групами AA ($n=19$) і GG ($n=34$), з 76,5 % EWL проти 52,0 % відповідно. Ця різниця залишилася на рівні 24 місяців [133].

Натомість, протилежні дані встановлено в дослідженні Novais P. F. S., що включало 351 жінку з ожирінням. Генотипи SNP (GHRL –rs26802; GHSR–rs572169; LEP– rs7799039; LEPR– rs1137101; UCP2– rs659366; UCP3–rs1800849; FTO– rs9939609) при оцінці частки втрати маси через 1 рік після операції шунтування за P_u за допомогою однофакторного аналізу (бета-регресія) не впливали на втрату маси [148].

В дослідженні Gasparotto A.S, щодо впливу поліморфізму гену адипонектину (ADIPOQ, – Гени 11391 G>A, rs17300539 і -11377 C>G, rs266729) після шунтуючої операції за P_u встановлено, що на початковому етапі носії ADIPOQ -11391 А-алелі показали вищий рівень адипонектину в плазмі та нижчий рівень загального холестерину порівняно з гомозиготами G/G. Приблизно через 32 місяці після операції спостерігалось зниження ІМТ на 35 % і важливе покращення метаболічних профілів. Крім того, для поліморфізму ADIPOQ-11377 більш високе зниження ліпідного профілю було пов'язане з генотипом C/C. Крім того, особи, які мають гаплотип AC для двох SNP ADIPOQ, були більш схильні до зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності після бариатричної хірургії (-43,0 % у носіїв AC проти -18,1 % у носіїв GG, $p=0,019$) [149].

Racheco D. Та ін. оцінювали вплив SNP rs3774261 гена ADIPOQ на біохімічні зміни після операції біліопанкреатичної диверсії у пацієнтів із патологічним ожирінням протягом 3 років спостереження [150]. Встановлено, що рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів знизився в усіх групах генотипу під час дослідження. Хоча покращення рівня глюкози, інсуліну та НОМА-IR було значним у двох генотипах (AA та AG); ці зміни відбулися раніше в генотипі AA, ніж у генотипах Ag і GG. Рівні адипонектину суттєво зросли у суб'єктів із генотипом AA протягом 3 періодів спостереження.

У пацієнтів, гомозиготних за генотипом rs490683 C/C гена рецептора стимулятора секреції гормону росту (GHSR), найбільшу втрату маси

спостерігали через 30 місяців порівняно із носіями генотипу C/C rs9819506 [151]. Менший процент втрати маси також було виявлено для варіанту rs1360780 гена FK506-зв'язуючого білка 5 (*FKBP5*) і варіанту rs1126535 гена ліганду CD40 (*CD40L*) [152, 153].

Повідомляється про позитивний зв'язок із хірургічною втратою маси (до 9,9% більше TWL і до 5,1 кг/м² більше зниження ІМТ через 1 рік) для генетичних варіантів греліну (*GHRL*) [154], рецептор естрогену-1 (*ESR1*) [155], лізофосфоліпазоподібний 1 (*LYPLAL1*) [136], мітохондріального фактору ініціації трансляції 3 (*MTIF3*) [156], ST8 сіалілтрансферази 2 (*ST8SIA2*) [157], рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (*GLP1R*) [158], гену амідної гідролази жирних кислот (*FAAH*) [159] і довголанцюгового гену 5 ацил-КоА-синтетази (*ACSL5*) [160].

Для численних генів досліджували лише один або більше SNP, і не було виявлено істотного зв'язку між генетичним варіантом і втратою маси після бариатричної хірургії [161-163].

Варіанти нейропептиду Y (*NPY*) (rs16147), нейротрофічного фактора головного мозку (*BDNF*) (rs10767664), аполіпопротеїну A1 (*APOA1*) (rs670) і канабіноїдного рецептора 2 (*CB2R*) (rs3123554) асоціювалися зі збільшенням покращення гомеостазу глюкози, включаючи глюкози натще, інсуліну натще та НОМА IR після біліопанкреатичної диверсії [165].

Гаплотип промотора гена каталази людини (*CAT*) (rs769214) асоціювався з нижчими рівнями С-реактивного білка і діастолічного артеріального тиску через 12 місяців після операції шунтування шлунку за Ру, слівгастректомії [165]. Більше зниження тригліцеридів у плазмі спостерігалось у Т-носіїв варіанту *ACSL5* rs2419261 [166].

В Україні на сьогодні не проводилося дослідження генотипових особливостей метаболічного синдрому та відповідно оцінки впливу молекулярно-генетичних предикторів на результат бариатричної хірургії, що обґрунтовує необхідність проведення даного молекулярно-генетичного

дослідження для врахування патогенетичних механізмів у виборі того чи іншого типу бариатричного операційного втручання.

1.4 Ускладнення та недоліки лапароскопічних бариатричних операцій та імплантація емболізації артерій шлунка

Останнім часом нехірургічна ендоскопічна бариатрична терапія, така як внутрішньошлункові балони, ендоскопічна шлункова аплікація та ендолюмінальна дуоденально-кишкова втулка, широко впроваджуються у клінічну практику для пацієнтів, які не бажають проходити звичайну бариатричну операцію [167]. Однак при цих методиках повідомлялося про потенційно тяжкі ускладнення (перфорація шлунка, непрохідність кишечника) при відносно не високому відсотку зниження маси тіла [168].

Хірургічні підходи, на сьогодні в основному представлені шунтуванням шлунка за Ру [169], регульованою шлунковою плікацією [170], рукавною гастректомією [171] та біліопанкреатичною диверсією [172] та показані пацієнтам з ожирінням або осіб з ожирінням з однією або кількома супутніми захворюваннями (неконтрольований діабет, артеріальна гіпертензія), які не змогли досягти зниження маси та стабілізації метаболічного статусу за допомогою поведінкової та медикаментозної терапії.

Згідно із рекомендаціями IFSO (Міжнародної федерації хірургії ожиріння та метаболічних порушень) бариатрична операція має відповідати певним критеріям: задовільна втрата надлишкової маси, безпека для пацієнта, можливість в подальшому при незадовільних результатах виконати повторно інший тип бариатричної операції. Сучасні бариатричні лапароскопічні втручання є інвазивними та асоціюються з ризиками, що пов'язані із власне операцією, загальним знечуленням та післяопераційним періодом відновлення і не рідко характеризуються певним рівнем

короткострокових та довгострокових ускладнень, включаючи кровотечі [173], неспроможність швів анастомозів [174], інфекції [175], тромбоз глибоких вен [176], синдром демпінгу шлунка [177] та внутрішньочеревні грижі [178].

Найчастішим ускладненням після операції є перитоніт внаслідок неспроможності анастомозу. Це зазвичай виникає як раннє ускладнення протягом перших 10 днів після операції та має частоту 1–6 % після шлункового шунтування та 3–7 % після рукавної гастректомії [179].

Нориця після рукавної гастректомії може розвинути навіть через 3 місяці після операції і в 90 % випадків локалізується на верхньому рівні скоби (кардії) [180]. Кровотеча може виникати із місця накладання скоб або з анастомозів (шлунка, тонкої кишки) приблизно у 2 % пацієнтів, яким проводять операцію [181]. Внутрішньочеревна грижа виникає приблизно у 6 % пацієнтів після шлункового шунтування або біліарно-панкреатичного шунтування і розвивається в брижових вікнах між петлями. Цьому сприяє значне схуднення пацієнта [182]. Це ускладнення виникає в пізні терміни після процедури (понад 2 роки). Стеноз анастомозу може розвинути приблизно у 12 % після шунтування і зазвичай розвивається через місяць або більше після операції з піком 50 днів після шунтування [183]. Кишкова непрохідність трапляється приблизно в 5 % випадків після шунтування шлунка і спричинені або спайками, або внутрішньою грижею, або інвагінацією тонкої кишки. Демпінг-синдром, що спостерігається особливо після шлункового шунтування, але і після рукавної гастректомії описується приблизно у 75 % пацієнтів.

Частим ускладненням є анемія після бариатричних операцій [184]. Вона в більшості випадків обумовлена дефіцитом заліза разом з дефіцитом вітаміну В12. Дефіцит заліза виражається низьким вмістом феритину в сироватці крові, що виникає через його меншу абсорбцію внаслідок гіпохлоридрії та в обхід дванадцятипалої кишки та проксимальної тонкої кишки [185]. Крім

анемії, дефіцит вітаміну B12 (що виникає внаслідок недостатньої секреції внутрішнього фактора, обмеженої кислотності шлунка та обходу дванадцятипалої кишки) може призвести до неврологічних розладів.

Крім цього, бариатрична хірургія призводить до порушення всмоктування кальцію/вітаміну D (результат обходу дванадцятипалої кишки та проксимальної тонкої кишки) з вторинним гіперпаратиреозом, зміною жирової маси та зміною гормону, що походить від жиру та кишечника, кінцевий результатом стає прискорена втрата кісткової маси [186, 187].

Погане перетравлення та всмоктування білка, що є вторинним до зміни жовчовивідних функцій та функції підшлункової залози, є причиною недоїдання білка і може спостерігатися після бариатричної операції, а рівень альбуміну можна розглядати, як маркер дефіциту білка [188]. Вказується, що низький рівень сироваткових жиророзчинних вітамінів (вітаміни А, К і Е) також зазвичай виникає після бариатричної процедури.

З огляду на це, як варіант максимальної мінімізації різного роду ускладнень, нова мінімально інвазивна процедура – ендovasкулярна емболізація артеріального русла дна шлунка (ендovasкулярна бариатрична хірургія), була запропонована, як сучасна, інноваційна методика з успішними результатами на моделях на тваринах, і кількох нещодавно опублікованих невеликих клінічних випробуваннях [189, 190, 191].

Раніше повідомлялося в невеликих ретроспективних дослідженнях, що пацієнти з шлунково-кишковими кровотечами, які отримували емболізацію лівої шлунокової артерії, мали значну втрату маси після процедури [192]. Хоча ці дослідження тяжко було інтерпретувати через малий розмір вибірки, супутні захворювання, профіль високого ризику населення, все ж вони підтвердили концепцію та заклали основу для емболізації дна шлунка, як можливого лікування ожиріння.

Дно шлунка в основному кровопостачається лівою шлунковою артерією, іноді – артерія гастроєпіпліка. Шлунок відіграє нейрогуморальну

роль у регулюванні голоду за допомогою греліну. Майже 90 % греліну організму виробляється в клітинах шлунка, переважно в дні, менша кількість виробляється в тонкому кишечнику, мозку та підшлунковій залозі [193]. Тому основна мета процедури БЕА – зменшити вироблення греліну шлунком.

Основою даної процедури є ендоваскулярне втручання в систему артерій черевного стовбура. Останній відгалужується від аорти на рівні дванадцятого грудного хребця (Т12), а ЛША є першою і найменшою гілкою черевного стовбура. Існують менш поширені варіанти незалежного походження від аорти, селезінкової артерії, загальної печінкової артерії, гастродуоденальної артерії та верхньої брижової артерії. Вона проходить уздовж верхньої частини нижньої кривизни шлунка і анастомозує з правою шлунковою артерією, що відходить від загальної печінкової артерії. Ліва артерія гастроєпіплоїка є найбільшою гілкою селезінкової артерії і дає шлункові гілки на обидві поверхні шлунка.

Хоча стандартної процедури баріатричної емболізації немає, загальні підходи, що використовуються у більшості досліджень такі: через стегнову або променеву артерію виконується селективна цифрова субтракційна ангіографія (зазвичай у проекціях AP, LAO 60 ° або LAO 90 °) черевного стовбура для ідентифікації емболізації ЛША та інших потенційних мішеней (усі артерії, що постачають дно шлунка та потенційні додаткові шлункові артерії); рішення про емболізацію інших судин, особливо гастроєпіплоїчної артерії, ґрунтується на їх внеску у кровопостачання дна (оцінюється ангіографічно). Для цієї мети можна використовувати різні типи діагностичних катетерів (JR, Simons, Cobra, SOS тощо) залежно від уподобань та досвіду оператора. Після того, як цілі були визначені, проводять селективну канюляцію та ангіографію з використанням того ж катетера або мікрокатетера. Вибір емболічного матеріалу змінювався протягом усіх випробувань з використанням мікросфер 300–500 мкм та 500–700 мкм та

частинок полівінілового спирту (PVA) 300–500 мкм або 500–700 мкм. ЕMBOLІЗАЦІЯ ЛША також може бути виконана за допомогою мікрокатетера з оклюзійним балоном (ОВС), просунутим у цільову артерію за допомогою стандартного провідника: наступне надування балона на кінчику ОВС може бути використано для запобігання ретроградному рефлюксу, з контролем тиску/опору наконечника, щоб запобігти надмірній емболізації та антеградний рефлюкс. ЕMBOLІЗАЦІЯ призводить до стазу крові, що визначається, як візуальна відсутність потоку контрасту після п'яти ударів серця; постемболізаційна DSA зазвичай набувається для підтвердження успіху емболізації.

У 2007 році Agerally та співавт. опублікували перший досвід катетерної емболізації ЛША для зниження системного рівня греліну в плазмі крові на моделі свиней [194]. Дослідження показало зниження греліну, але без істотної зміни маси. Мікровиразки на гастроезофагеальному переході спостерігалися у евтаназованих тварин.

У моделі Bawudin D. та співавт. [195] на собаках вказується значне зниження рівня греліну, підшкірної жирової клітковини черевної порожнини та маси тіла у піддослідних тварин, емболізованих ліпіодолом (або комбінації ліпіодолу та полівінілового спирту) порівняно з контрольною групою. Піковий ефект був досягнутий між третім і четвертим тижнями, а компенсаторне підвищення рівня греліну в плазмі спостерігалось через сім тижнів після емболізації. На думку автора, цей результат може свідчити про компенсаторне вироблення греліну, що відбулося в шлунковому дні після емболізації.

Пакстон та його колеги отримали 55 % зниження греліну, пов'язане зі значною втратою маси на восьми тижнях у моделі свиней, використовуючи 40 мкм мікросферу як емболізуючий агент [196]. Також стверджено гістологічно загоєння виразок у 50 % тіла шлунка.

У 2016 році ця ж група вчених оцінила, чи може кількість емболізованих фундальних артерій вплинути на зменшення греліну та кількість виразок дна шлунка. Було використано емболічні мікросфери в чотирьох артеріях, що постачають дно шлунка до порівняння з емболізацією двох та однієї артерії. Лише група свиней, що зазнали повної емболізації, продемонструвала значне зниження греліну порівняно з фіктивними контрольними тваринами. Виразка шлунка була присутня у 50 % тварин, яким емболізували чотири артерії порівняно з 40 % в інших групах [197].

Випробування GET LEAN 2016 [198], описує оцінку безпеки та ефективності емболізації лівої шлункової артерії через шість місяців після процедури. У чотирьох пацієнтів (середній вік 41 рік, діапазон, 30–54) середня втрата маси склала 9,2 кг (діапазон 2,7–17,2). Автори не повідомляли про серйозні ускладнення. Втім, у трьох осіб стверджено легку нудоту, періодичну блювоту та легкий епігастральний дискомфорт одразу після процедури, які самостійно пройшли протягом 24 годин після процедури.

В іншій серії досліджень, опублікованих Bai Z. B. та співавт. [199] у 2018 році, яка включала п'ять пацієнтів із середнім віком ($42,8 \pm 13,9$) років, втрата маси становила в середньому ($12,9 \pm 14,66$) кг за дев'ять місяців спостереження. Для емболізацій використали частинки PVA 500–710 мкм (COOK Incorporated, Bloomington). У чотирьох пацієнтів діагностовано легкий епігастральний дискомфорт у перші години після процедури, який пройшов протягом 48 годин. У одного пацієнта з'явилася невелика виразка (до 3 мм) нижче кардії. Через 30 днів після лікування омепразолом (20 мг) ендоскопічно підтверджено її повне заживлення.

Pirlet та співавт. у 2019 р. [200] досліджував семеро хворих на ожиріння (середній вік – (48 ± 7) років, середній ІМТ – (52 ± 8) кг/м²) після бариатричної емболізації. За його даними втрата маси становила в середньому (13 ± 17) кг (середня втрата: -11 кг) протягом 12 місяців після процедури. Процедури проводилися з використанням емболізаційних PV-частинок 300–500 мкм

(Cook Medical, Блумінгтон, Індіана, США). Великих ускладнень у цій серії не виявлено. У шести пацієнтів був транзиторний епігастральний дискомфорт, усунений за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП).

У опублікованій роботі Elens та співавт. [201] у 2019 році серед 16 пацієнтів, яким була проведена емболізація лівої шлункової артерії, середня втрата маси становила ($8\pm 5,12$) кг. Процедура була успішною у всіх, крім одного пацієнта. Емболізацію проводили 300–500 мкм ембосферами (Merit Medical) у першого пацієнта та 500–700 мкм у решти пацієнтів. У пацієнта, який отримував ембосферу 300–500 мкм, під час контрольної ендоскопії виразка шлунка зажила через три місяці. У одного пацієнта, повідомлено про серйозне ускладнення, який перебував реанімаційне відділення з приводу гострого панкреатиту.

Дослідження ефективності бариатричної емболізації BEAT [190] тривалістю 1 рік включало 20 пацієнтів (середній вік – (44 ± 11) років), та повідомляється, що було успішним у всіх осіб. Середня втрата маси за один рік становила 11,5 % (95 % ДІ: 6,8%-16%;). Пацієнти отримували двотижневе превентивне лікування омепразолом та сукральфатом, яке тривало до 6 тижнів після процедури. Проводили емболізацію ембосферами розміром 300–500 мкм (Merit Medical). У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні ускладнення. Одинадцять незначних побічних явищ відмічено у восьми учасників. Втім, у одного учасника було діагностовано субклінічний панкреатит.

Zaitoun M. M. та співат. [202] у 2019 році опублікували пілотне дослідження емболізації лівої шлункової артерії у 10 пацієнтів з ожирінням ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) та переддіабетним захворюванням (рівень HbA1c 5,7–6,4 %). Статистично значуще зниження HbA1c (з ($6,1\pm 0,2$) % до ($4,7\pm 0,6$) %; $p < 0,0001$), середньої маси тіла (з ($107,4\pm 12,8$) кг до ($98\pm 11,6$) кг; $p < 0,0001$) та середнього ІМТ (з ($37,4\pm 3,3$) кг/м^2 до ($34,1\pm 3$) кг/м^2 ; $p < 0,0001$) спостерігали через 6 місяців спостереження. Емболізацію проводили мікросферами 300–

500 мкм. Автори також повідомили про значну позитивну кореляцію між рівнями ІМТ та HbA1c ($r=0,91$; ДІ, 0,66–0,98; $p=0,0002$).

У 2020 році LOSEIT група [203] опублікувала роботу, де суб'єкти з ожирінням (індекс маси тіла від 35 кг/м^2 до 55 кг/м^2) були рандомізовані у співвідношенні 1:1 або на фіктивну процедуру та оклюзійну емболізацію лівої шлункової артерії за допомогою мікроемболів від 300 мкм до 500 мкм. Отримано принциповий доказ того, що транскатетерна бариатрична емболотерапія лівої шлункової артерії добре переноситься та сприяє клінічно значущій втраті маси (9,3 кг/9,3 %) порівняно з фіктивною процедурою (3,0 кг/2,8 %).

Втім попри описані вдалі та ефективні спроби бариатричної емболізації, є декілька лімітуючих факторів більш поширеного її застосування. По-перше, вже понад 40 років емболізація лівої шлункової артерії виконується окремо або в поєднанні з емболізацією додаткових артерій при шлунково-кишковій кровотечі, як ефективна міра надійного гемостазу. Однак, в цілому світі зустрічаються поодинокі випробування, які б конкретно оцінювали безпеку емболізації кровопостачання дна шлунка, а її вплив на суміжні органи взагалі не проводився. Найзначнішим та найтипівішим ускладненням, зазначеним у дослідженнях на тваринах, є виразка шлунка після процедури.

Ще одною причиною є думка про тимчасове зниження рівня греліну та втрату маси, що пояснюється поєднаним впливом балансу кишкових гормонів і реваскуляризації дна шлунка, коли рівні гормону з часом повертаються до початкового рівня. Є ще власне технічні аспекти та варіації виконання БЕА, обумовлені нестандартністю методики, технічною складністю проведення мікрокатетера при варіаціях будови черевного стовбура, дискусіями у виборі діаметру емболів.

Однак пацієнтам із патологічним ожирінням ця методика все ще може принести певну клінічну користь, можливо, як початкове зниження маси, яке потім можна поєднати зі зміною дієти та способу життя. Крім того, як видно

з результатів бариатричної хірургії, БЕА може забезпечити покращення показників ЦД зі зниженням рівня HbA1c, що є ще однією проблемою, яка потребує дослідження. Крім того, БЕА може відігравати додаткову або допоміжну роль у поєднанні з класичною бариатричною хірургією.

Оскільки техніка бариатричної емболізації розвивається, додаткові дослідження оцінюють місце доступу, матеріал для емболізації, розмір частинок, ступінь емболізації, переваги пери- та постпроцедурних препаратів, а також довготривала оклюзія (реканалізація, колатеральна васкуляризація або обидва) стане важливою для процедурної стандартизації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів

Дисертаційна робота включає матеріали клінічного обстеження та хірургічного лікування 76 пацієнтів на ожиріння та МС, що перебували на лікуванні на клінічних базах кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України та кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в період із 2020 по 2024 роки (договір про співпрацю від 01.07.2021 р.).

Критерії включення у дослідження: жінки та чоловіки з діагнозом аліментарного ожиріння з проявами МС віком від 18 років. Критерії виключення хворих з дослідження: ендокринне чи церебральне ожиріння, наявність супутньої онкологічної патології, яка потребує проведення специфічної терапії.

Загальними показами до бариатричного лікування, згідно з рекомендаціями Міжнародною федерацією бариатричної та метаболічної хірургії (IFSO) було ожиріння 3 ступеня ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$), ожирінням 2 ступеня ($IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$) при наявності супутнього захворювання, асоційованого з ожирінням (МС), відсутній ефект від консервативних методів лікування. Усі обстежені пацієнти до проведеного операційного лікування знаходилися на стаціонарному чи амбулаторному нагляді суміжних спеціалістів (сімейний лікар, ендокринолог, гастроентеролог, кардіолог), на якому всі хворі пройшли комплекс заходів консервативного лікування ожиріння з метою максимальної корекції маси тіла.

Основну групу склали 76 пацієнтів із ожирінням та проявами МС (ІМТ >35 кг/м²) і 48 пацієнтів та нормальним ІМТ (18–25 кг/м²), що склали групу контролю. Дизайн клінічної частини наведено на рисунку 2.1

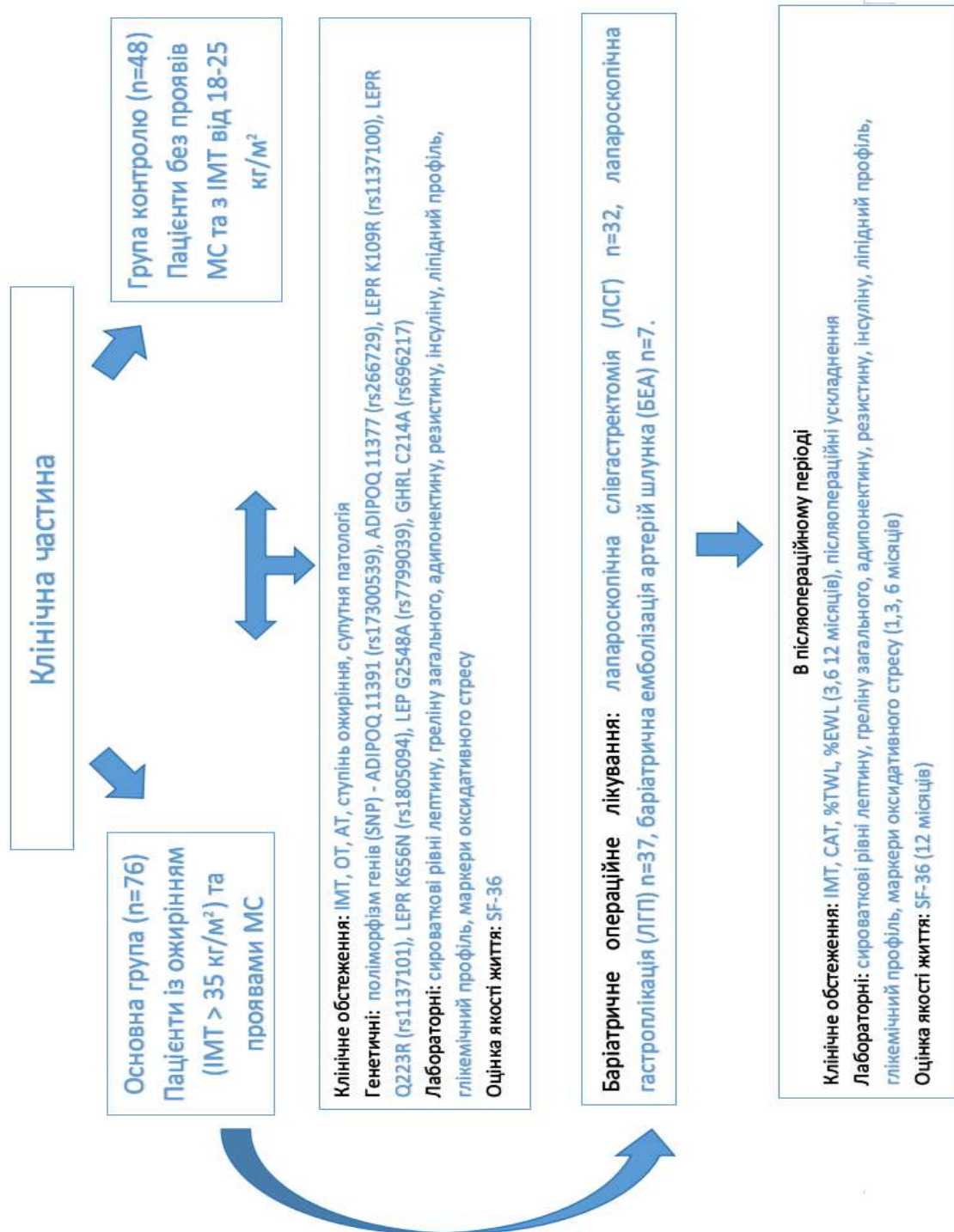


Рисунок 2.1 – Дизайн клінічної частини дослідження

Розподіл пацієнтів за гендерною ознакою наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Гендерний розподіл пацієнтів обох груп

Стать	Основна група (n=76)	Контрольна група (n=48)	p (χ^2)
Жінки	56 (73,68 %)	34 (70,83 %)	p=0,653
Чоловіки	20 (26,32 %)	14 (29,17 %)	
Примітка. P (χ^2) – порівняння груп за критерієм Хі-квадрат.			

Як видно із таблиці 2.1, у гендерній структурі пацієнтів із метаболічним синдромом переважали особи жіночої статі, що узгоджується із даними світової літератури.

Вікова структуру пацієнтів основної групи наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих обох груп за віком.

Вік, p	Група хворих		p (χ^2)
	основна (n=76)	контрольна (n=48)	
18–25	3 (3,95 %)	5 (10,42 %)	p=0,967
26–35	19 (25,0 %)	17 (35,42 %)	
36–45	34 (44,74 %)	15 (31,25 %)	
46–55	15 (19,73 %)	7 (14,58 %)	
Старше 55	5 (6,58 %)	4 (8,33 %)	
Примітка. P (χ^2) – порівняння груп за критерієм Хі-квадрат.			

Таким чином, досліджувані групи були репрезентативні за віковим та статевим складом ($p > 0,05$). Вимірювання антропометричних даних продемонструвало наступні показники (табл. 2.3).

Маса тіла хворих групи контролю знаходилась у межах від 45 кг до 72 кг, що у середньому склало $(68,79 \pm 5,71)$ кг. ІМТ при цьому знаходився у межах від $20,56 \text{ кг/м}^2$ до $24,32 \text{ кг/м}^2$, що у середньому склало $(22,36 \pm 2,98) \text{ кг/м}^2$. Маса тіла для пацієнтів основної групи знаходилась у

діапазоні від 90 кг до 185 кг, у середньому – $(121,87 \pm 7,23)$ кг ($p < 0,001$ відносно групи контролю). ІМТ знаходився в межах від $32,10$ кг/м² до $82,03$ кг/м², що у середньому становило $(42,57 \pm 2,52)$ кг/м². НМТ у середньому склала $(52,21 \pm 5,96)$ кг. Відповідно до ступеня ожиріння розподіл пацієнтів основної групи наведено на рисунку 2.2.

Таблиця 2.3 – Аналіз параметрів (зріст, маса тіла, ІМТ) обох груп

Параметр	Група	Me, Q ₁ -Q ₃ , n			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Зріст, м	Контроль	2	2 – 2	48	0,042*
	Основна	2	2 – 2	76	
Маса тіла, кг	Контроль	68	45 – 72	48	<0,001*
	Основна	121	90 – 185	76	
ІМТ	Контроль	22	22 – 23	48	<0,001*
	Основна	42	32 – 82	76	

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).



Рисунок 2.2 – Розподіл хворих за ступенем ожиріння (класифікація індексу маси тіла (IFSO)) (n=76)

Як видно з рисунка 2.1, більше 50 % пацієнтів були із III ступенем ожиріння. Відповідно оцінка антропометричних параметрів залежно від ступеня ожиріння наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Аналіз антропометричних показників залежно від ступеня ожиріння

Параметр	Група	Me, Q ₁ -Q ₃ , n			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Зріст, м	контроль	2	2 – 2	48	0,040*
	1 ступінь	2	2 – 2	5	
	2 ступінь	2	2 – 2	28	
	3 ступінь	2	2 – 2	43	
Маса тіла, кг	контроль	68	45 – 72	48	<0,001*
	1 ступінь	105	104 – 107	5	p _{1 ступінь – к} = 0,014
	2 ступінь	104	90 – 132	28	p _{2 ступінь – к} <0,001
	3 ступінь	135	99 – 185	43	p _{3 ступінь – к} <0,001 p _{3 ступінь – 2 ступінь} = 0,048
ІМТ, кг/м ²	контроль	22	22 – 23	48	<0.001*
	1 ступінь	33	32 – 34	5	p _{2 ступінь – к} <0,001
	2 ступінь	37	35 – 39	28	p _{3 ступінь – к} <0,001
	3 ступінь	47	38 – 82	43	p _{3 ступінь – 1 ступінь} = 0,036 p _{3 ступінь – 2 ступінь} = 0,024
Примітка. к – контроль, * – різниця статистично достовірна (p<0,05).					

Залежно від характеру розподілу жиру в тілі виділяють абдомінальне (або андройдне, «верхнє») ожиріння при якому жир розміщується переважно

на животі й у верхній частині тулуба та глутеофеморальне (або гіноїдне, «нижнє») – переважно на стегнах, сідницях і в нижній частині тулуба. Розподіл пацієнтів основної групи за характером розподілу жирової тканини наведено на рисунку 2.3.

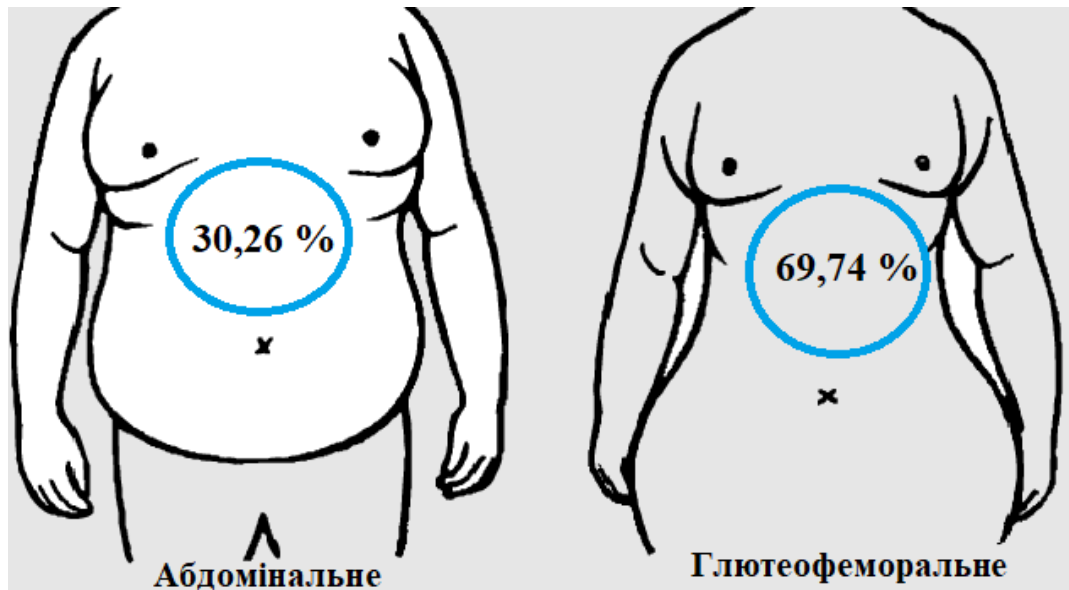


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів основної групи за характером розподілу жирової тканини (абдомінальне, глутеофеморальне) (n=76)

Окремі антропометричні показники в основній групі наведено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Антропометричні показники основній групі.

Ступені ожиріння	Антропометричні показники		
	ІМТ (кг/м ²)	Об'єм талії	Об'єм стегон
1 ступінь ожиріння (n=5)	33,01±0,83	94,23±1,03	96,67±0,67
2 ступінь ожиріння (n=28)	37,21±1,46	102,45±0,97	101,55±0,94
3 ступінь ожиріння (n=43)	47,17±1,21	121,58±1,12	117,21±1,06

Метаболічні зміни на тлі наявного ожиріння розвиваються не зразу, а для розвитку ожиріння потрібен доволі тривалий час. Чим довше пацієнт страждає ожирінням, тим більший ризик розвитку МС та більш виражені його ознаки. Дослідження тривалості ожиріння в пацієнтів з різним ступенем ожиріння вказано на рисунку 2.4.

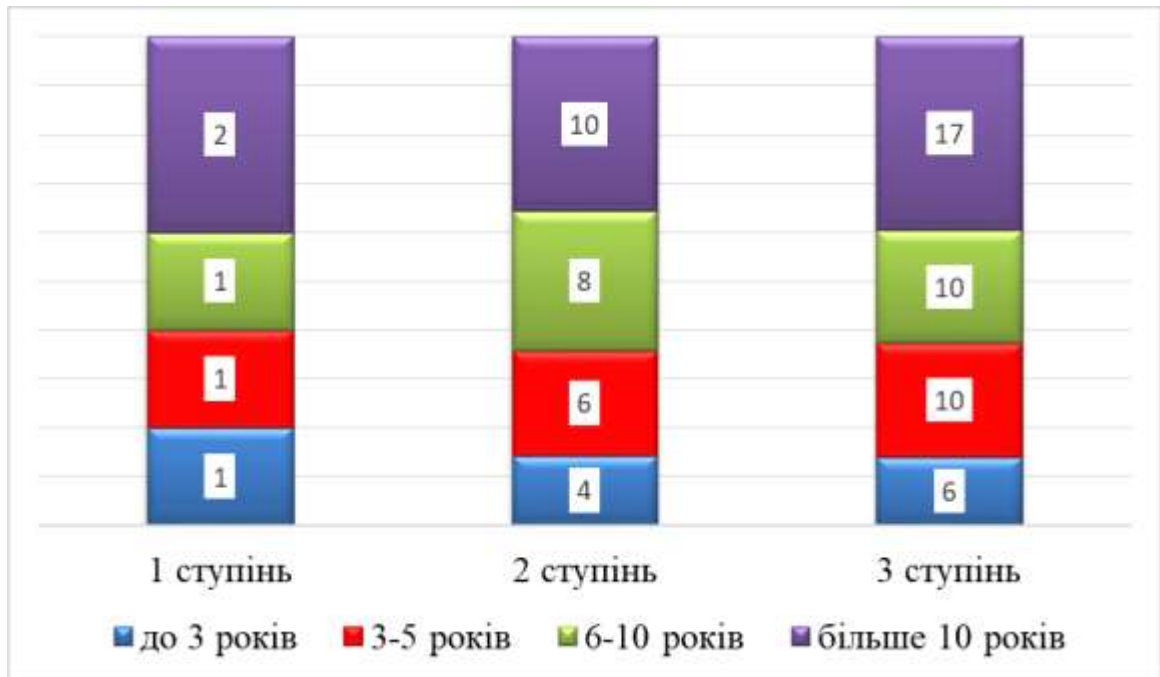


Рисунок 2.4 – Тривалість надлишкової маси тіла (у роках) у осіб з різною масою тіла (ступенем ожиріння) (n=76)

У кожній із груп ожиріння близько чвертини осіб відмічали наявність зайвої маси лише впродовж останніх 3–5 років. У 40,0 % осіб з ожирінням 1 ступеня, 35,71 % – з ожирінням 2 ступеня та у 39,53 % – з ожирінням 3 ступеня надлишкова маса тіла була більше 10 років. Ці дані обумовлюють таку високу поширеність метаболічного синдрому не тільки в українській, а і світовій популяції, а з іншого боку демонструє необхідність ранньої корекції маси ще стадії надлишкової маси тіла для попередження формування вже не тільки ожиріння, а і МС. Структура скарг пацієнтів основної групи наведена на рисунку 2.5.

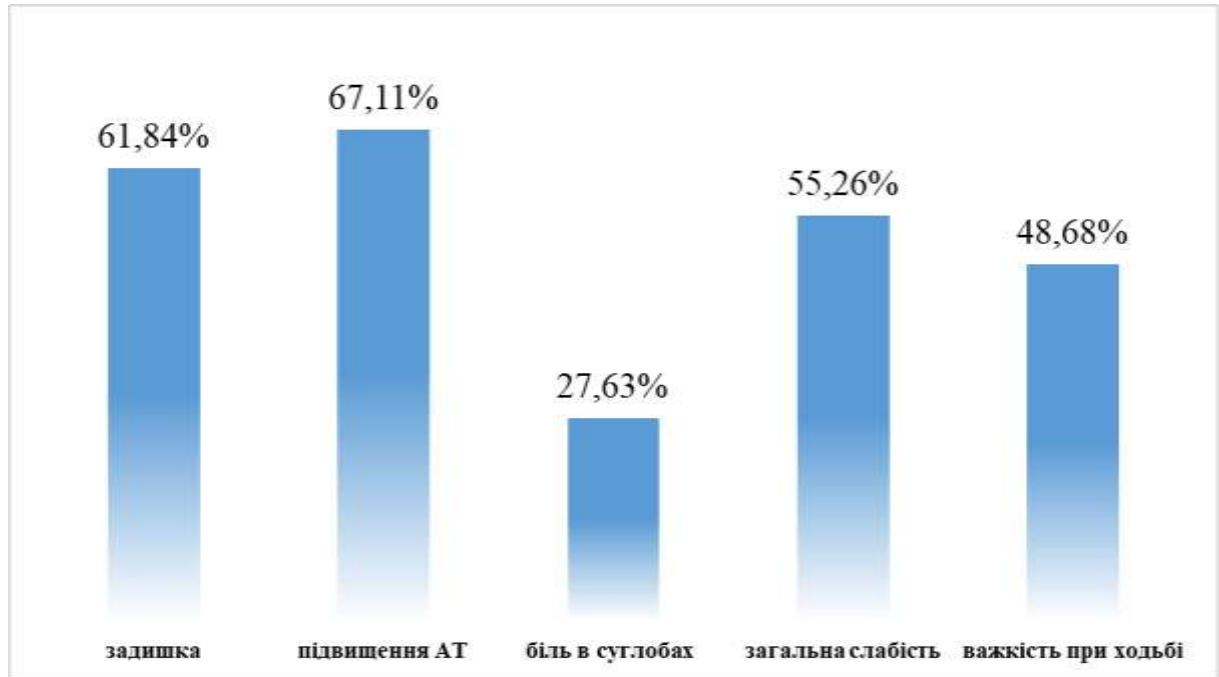


Рисунок 2.5 – Скарги пацієнтів основної групи (n=76)

Із порушення функції зовнішнього дихання було 47 (61,84 %) пацієнтів. За ступенем задишки згідно з Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale пацієнти були розділені наступним чином: 1 ступінь – 5 (10,64 %), 2 ступінь – 8 (17,02 %), 3 ступінь – 24 (51,06 %), 4 ступінь – 10 (21,28 %) пацієнтів.

Із артеріальною гіпертензією було 51 (67,11 %) пацієнтів. Із них розподіл пацієнтів за класифікацією артеріальної гіпертензії за рівнем АТ (мм рт. ст.) ВООЗ/МТГ* (1999 р.) встановив: 1 ступінь – 6 (11,76 %), 2 ступінь – 34 (66,67 %), 3 ступінь – 11 (21,57 %) пацієнтів.

Всім пацієнтам проводилася діагностика наявної супутньої патології та визначення індексу коморбідності. Супутні ожирінню хвороби було діагностовано у всіх обстежених пацієнтів. У більшості випадків стверджено два і більше ожиріння-асоційованих захворювання, а саме артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемію, жовчокам'яну хворобу (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Розподіл хворих за супутньою патологією

Патологія	1 ступінь ожиріння (n=5)	2 ступінь ожиріння (n=28)	3 ступінь ожиріння (n=43)
Дисліпідемія	60 %	60,71 %	67,44 %
Цукровий діабет 2 типу	-	21,43 %	34,88 %
Артеріальна гіпертензія	40 %	53,57 %	74,42 %
Жировий гепатоз	80 %	75 %	83,72 %
Жовчно-кам'яна хвороба	-	17,86 %	18,60 %
Хронічний панкреатит	-	7,14 %	11,63 %
Хвороби опорно-рухового апарату	-	3,57 %	11,63 %
ІХС	20 %	46,43 %	48,83 %
ХОЗЛ	-	10,71 %	11,63 %
Грижі передньої черевної стінки	-	10,71 %	13,95 %
ГСОД+ГЕРХ	-	7,14 %	9,30 %
Репродуктивні та гінекологічні захворювання	-	10,71 %	18,60 %

Враховуючи, що у 21 (27,63 %) пацієнтів було діагностовано різні види порушення обміну глюкози, проведено аналіз рівня глюкози та глікемічного гемоглобіну серед пацієнтів із ожирінням (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Показники глікемії та HbA1c у пацієнтів основної групи (n=76)

Показник	Ожиріння (n=55)	Ожиріння + ЦД 2 типу (n=21)	p
Глікемія	5,48±0,54	7,02±0,67	0,041
HbA1c, %	5,22±1,33	6,89±1,17	0,053

Включені в дослідження хворі основної групи були розподілені залежно від типу баріатричного втручання – лапароскопічна слівгастректомія (ЛСГ) n=32, лапароскопічна гастроплікація (ЛГП) n=37, баріатрична емболізація артерій шлунка (БЕА) n=7.

2.2 Методи операційних втручань у клінічних умовах

Лапароскопічна слів-гастректомія (ЛСГ). Після обробки операційного поля 10 % розчином бетадину в черевній порожнині створювали карбоксиперитонеум 15–17 мм рт. ст., здійснювали пересічення езофагокардіального переходу, виділення лівої ніжки діафрагми та часткову мобілізацію дна шлунка з використанням LigaSure. Після ідентифікації пілоруса, на 6–8 см і вгору по великій кривизні шлунка до лівої ніжки діафрагми пересічено короткі судини і мобілізовано шлунок. У шлунок вводиться зонд (34 Fr) та поступово шляхом накладання касет (Степлер Endo GIA довжиною 45 та 60 мм, скоби 4,8 мм), формуючи трубчастий шлунок об'ємом до 120–150 мл. За допомогою мононитки (V-Loc) накладали інвагінуючий серозно-м'язевий шов від кардіального до астрального відділу шлунка.

Лапароскопічна гастроплікація (ЛГП). Після обробки операційного поля 10 % розчином бетадину створювали карбоксипневмоперитонеум на рівні 15 мм вод. ст. Розкривали *lig. gastrocolica*. З використанням апаратів високої енергії. Мобілізацію великої кривизни шлунка проводили в напрямку стравоходу до візуалізації лівої ніжки діафрагми. Далі проводили мобілізацію великої кривизни шлунка в напрямку дванадцятипалої кишки не доходючи 2–3 см до пілоруса. При мобілізації великої кривизни шлунка особливу увагу приділяли роз'єднанню шлунково-селезінкової зв'язки. Після мобілізації великої кривизни шлунка у черевну порожнину вводили нитку VLock 2.0 (Covidien) на колючій голці 1/2 кривини розміром 26. Перший шов накладали

на відстані 2–3 см проксимальніше пілоричних вен. На проміжку між пілорусом та кутом шлунка накладали ввертаючі шви, захоплюючи одним стіжком задню та окремим стіжком передню стінку шлунка. Пройшовши кут шлунка, накладали шви на передню та задню поверхні шлунка, захоплюючи кожен стіжок 2 або 3 стіжками. Таким чином, стінка шлунка зі сторони великої кривизни гофрується та підтягується до малої кривизни шлунка, запобігаючи створенню надлишку тканин у ділянці його дна. Другий ряд швів накладали захоплюючи передню та задню стінки шлунка одним стіжком. При необхідності виконували і третій ряд швів на окремі ділянки шлунка. Після цього просвіт шлунка зменшувався до 100–150 мл.

Баріатрична емболізація артерій (БЕА). Використовували КТ-ангіографію для виключення судинних аномалій перед емболізацією. Втручання виконували через трансфеморальний доступ з використанням катетеру-провідника 5 F. Після цього була проведена цифрова субтракційна візуалізація целиакії. Мікрокатетер проводили в артерію-мішень, а селективну емболізацію лівої шлункової артерії проводили високопоточним мікрокатетером. Емболізацію однієї або кількох артерій шлунка проводили сферичними емболами розміром 300–500 мкм (Embosphere (Merit Medical)), до появи ангіографічних симптомів «застою». Для підтвердження ефективності емболізації проводили перфузійне дослідження. Після втручання пацієнтам призначали інгібітор протонної помпи протягом 6 тижнів після втручання. Хворим виконували обов'язкову ендоскопію шлунка та дванадцятипалої кишки через 1 та 3 місяці.

2.3 Методи оцінки антропометричних показників у клінічних умовах

Антропометричні показники включали вимірювання зросту (см) хворих вимірювався за допомогою ростоміру для дорослих тип РП 2000 (заводський

номер 1767) у вертикальному положенні пацієнта, маси тіла (кг) пацієнтів за допомогою вагів TCS Series Electronic Scale у термінах первинний огляд, за добу до операційного втручання, при подальших повторних візитах через 1, 3, 6, 12 місяців післяопераційного періоду. Обвід талії (см) вимірювався на рівні пупка сантиметровою стрічкою.

Для визначення типу ожиріння визначають індекс талія/стегно (ІТС) – відношення найменшої окружності талії (вимірюють нижче грудної клітки над пупом) до найбільшої окружності стегон (вимірюють на рівні сідниць). Якщо ІТС більше 0,85 у жінок і більше 0,95 у чоловіків, це вказує на абдомінальне ожиріння.

Згідно рекомендацій Американської асоціації метаболічної та бариатричної хірургії (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)) показниками ефективності лікування хворих на ожиріння є ІМТ, % ВМТ, % ВНІМТ та % ВНМТ. Найрозповсюдженішими в світовій практиці є показники ІМТ, % ВМТ та % ВНМТ.

Індекс маси тіла (ІМТ, body mass index) вираховували як співвідношення маси тіла до квадрату зросту. Показник вичислюється в $\text{кг}/\text{м}^2$ за формулою (2.1):

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \quad (2.1)$$

Показник ідеальної маси (ІВ) тіла, згаданий у вище описаних формулах, визначається за допомогою стандартизованої міжнародної таблиці маси тіла та зросту [204] або розраховується за формулою (2.2):

$$\text{ІВ} = 25 * \text{зріст}, \text{ м}^2, \quad (2.2)$$

де 25 – верхня межа норми ІМТ.

Відсоток втрати маси тіла (% ВМТ, percent weight loss). Відповідний показник розраховується за формулою (2.3) у %, і представляє собою

різницю між показником МТ до операції та МТ пацієнта після хірургічного лікування в певний проміжок часу (у нашому дослідженні ці періоди відповідали 3, 6, 12 місяців післяопераційного періоду), розділений на масу тіла до операції та помноженої на 100.

$$\% \text{ВМТ} = \left[\frac{\text{маса тіла до операції} - \text{фактична маса тіла у певний період часу}}{\text{маса тіла до операції}} \right] \times 100 \quad (2.3)$$

Відсоток втрати надлишку маси тіла (% ВНМТ, percent excess weight loss) – це відношення величини втрати маси тіла до величини надлишку маси тіла до операції і помножено на 100, вичислюється у % за формулою (2.4):

$$\% \text{ВНМТ} = \left[\frac{\text{початкова маса тіла} - \text{фактична маса тіла}}{\text{початкова маса тіла} - \text{ідеальна вага}} \right] \times 100 \quad (2.4)$$

Розподіл пацієнтів з ожирінням проводили згідно з класифікацією IFSO (табл. 2.9)

Таблиця 2.9 – Класифікація ступеня ожиріння за ІМТ (IFSO), 2000

Маса тіла	ІМТ, кг/м ²
Дефіцит маси тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5–24,9
Надлишкова маса тіла	25,0–29,9
Ожиріння 1 ступеня	30,0–34,9
Ожиріння 2 ступеня	35,0–39,9
Ожиріння 3 ступеня (морбідне)	≥40,0

Результатами оцінки ефективності оперативного лікування в відношенні зниження надлишкової маси тіла аналізували згідно класифікації R. Reinhold, яка представлена в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Класифікація оцінки ефективності операційного лікування за R. Reinhold

Ефективність бариатричного втручання (результат)	Відсоток втрати надлишку маси тіла, % ВНМТ
Відмінний	≥ 75 %
Хороший	50–74,9 %
Задовільний	25–49,5 %
Незадовільний	< 25 %

2.4 Оцінка якості життя пацієнтів

Оцінка якості життя пацієнтів проводилась за допомогою опитування відповідно до стандартизованої анкети SF-36 у передопераційному, 6 та 12 місяцях післяопераційного періодів [205].

Дана анкета включала в себе 36 запитань, з приводу суб'єктивного ставлення пацієнта до власного стану здоров'я, що давало можливість об'єктивно оцінити та слідкувати за динамікою покращення стану пацієнта та його можливість справлятися з фізичним навантаженням.

Під час впровадження опитування пацієнтів за анкетною SF-36, оцінка якості життя пацієнтів базувалась на основі наступних параметрів: фізичне функціонування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болей, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, психічне здоров'я, які надавали можливість підрахунку фізичного та психологічного компонентів здоров'я з їх подальшою порівняльною оцінкою до та після хірургічного лікування.

2.5 Методики дослідження ліпідного спектру крові у клінічних умовах

Для дослідження показників ліпідного спектру крові проводили забір венозної крові натще через 12 годин після останнього прийому їжі. Концентрацію загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ) визначали в сироватці крові ферментним методом на біохімічному аналізаторі Hitachi automatic analyzer з використанням реагентів, калібраторів та контролю фірми Roche Diagnostics в одиницях виміру ммоль/л.

Концентрацію ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2. \quad (2.5)$$

Рівень ліпопротеїдів низької щільності за допомогою формули Friedewald:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - \text{ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2 \quad (2.6)$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою:

$$\text{КА} = \text{ЗХ} - \text{ЛПВЩ} / \text{ЛПНЩ} \quad (2.7)$$

Згідно зі стандартними показниками виробника за норму вважали рівень загального холестеролу від 3 ммоль/л до 5,3 ммоль/л, тригліцеридів – від 0,44 ммоль/л до 1,82 ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності – від 1,3 ммоль/л до 2,0 ммоль/л, а ліпопротеїнів високої щільності – від 1,02 ммоль/л до 1,95 ммоль/л.

2.6 Методи визначення гормональних маркерів метаболічного синдрому у клінічних умовах

Зразки крові, що бралися для дослідження, були отримані після того, як пацієнти не вживали їжу протягом 12 годин. Рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсуліну визначали ферментним методом на біохімічному аналізаторі Hitachi automatic analyzer з використанням реагентів, калібраторів та контролю фірми Roche Diagnostics.

Індекс інсулінорезистентності розраховували за методикою Caro, як величину відношення рівня глюкози до інсуліну, виміряного в обстежуваних натщесерце [206].

Для вимірювання рівня лептину, греліну, адипонектину, резистину в сироватці крові, 10 мл крові збирали у вакуумні пробірки. Після цього зразки тримали 30 хвилин за кімнатної температури, а потім центрифугували при 1670 g протягом 10 хв. Ізольовані зразки сироватки зберігали в морозильній камері при -20°C . Визначення сироваткових рівнів лептину, греліну, адипонектину здійснювали за допомогою Leptin ELISA kit (LDN Labor Diagnostics Nord GmbH & Co. KG, Germany), Human Ghrelin ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, USA), Human Adiponectin ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, USA), Resistin Human ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, USA) за допомогою аналізатора Multiskan FC (версія програми Skanlt Software 4.1 for Microplate Readers RE, ver. 4.1.0.43) при довжині хвилі 620 нм.

2.7 Методи визначення маркерів оксидативного стресу у клінічних умовах

Маркери оксидативного стресу, які оцінювалися в пацієнтів з МС до та після проведеного операційного лікування (3, 6 місяців) та включали – окислений холестерин ліпопротеїнів низької щільності (Ox-LDL), малоновий

діальдегід (МДА), загальну антиоксидантну активність сироватки крові (ЗАА), активність каталази (КТ), загальний вміст нітратів і нітритів (NOx).

Загальну антиоксидантну активність сироватки крові (ЗАА) визначали методом на основі ступінь інгібування індукованого аскорбатом заліза окислення твіну-80 до МДА і виражається, як % інгібування утворення.

Активність каталази (КТ) оцінювали за здатністю пероксиду водню утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію. Досліджували сироватку крові. Активність каталази визначали фотоспектрометричним методом і виражали в мккат/л.

Загальний вміст нітратів і нітритів визначали методом Грісса після відновлення нітратів до нітритів за допомогою кадмію. Розрахунки проводили згідно з графіком калібрування, використовуючи нітрит натрію як стандарт. Вміст нітратів і нітритів виражали в ммоль/л сироватки крові

Окислений холестерин ліпопротеїнів низької щільності виначали за допомогою стандартного набору Ox-LDL (Thermo Fisher Scientific, USA) на аналізаторі Multiskan FC (версія програми Skanlt Software 4.1 for Microplate Readers RE, ver. 4.1.0.43) при довжині хвилі 620 нм.

Малоновий діальдегід (МДА) вимірювали за допомогою набору для аналізу TBARS (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) для аналізу перекисного окислення ліпідів у плазмі [207].

2.8 Методика виконання комп'ютерно-томографічної ангиографії у клінічних умовах

Комп'ютерну томографію черевної порожнини проводили за допомогою 64-рядного сканера (Philips Brilliance). Під час дослідження приблизно 60–80 мл неіоногенного йодовмісного контрасту вводили пацієнтам у ліктьову вену. Сканування проводилося за стандартним протоколом комп'ютерної діагностики. Зображення отримували від рівня діафрагми докрила клубових

кісток. Аналіз зображень проводили за допомогою відповідного програмного забезпечення.

2.9 Методики моделювання метаболічного синдрому та способи виконання та оцінки результатів бариатричних операцій у експериментальних умовах

При проведенні експерименту дотримувалися вимог Європейської конвенції про захист хре-бетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 74 від 1 вересня 2023 р.) не виявила порушень морально-етичних норм під час цього дослідження.

Експериментальна частина роботи включала моделювання ожиріння та бариатричні операції у піддослідних тварин, а саме щурів та свиней в'єтнамської породи. Дизайн дослідження наведено на рисунку 2.6

Оцінка гормональних маркерів (грелін, адипонектин, резистин, лептин) та показників оксидантно-прооксидатної системи при МС та після хірургічної корекції проведена у 20 щурів чоловічої статі породи Wistar, що утримувалися у стандартних умовах віварію (температура повітря (22 ± 2) °C, вологості 30–60 %, режимі день/ніч 12/12 год), що піддавалися 16 тижневій дієті із підвищеним вмістом жирів (більше 60 %). 10 щурів тієї ж породи були на звичайній дієті та відповідних умовах і становили групу контролю.

Після моделювання МС та оцінки біохімічних маркерів 20 щурам було виконано 2 типи операційних втручань – слів гастректомія (СГ) та лігування лівої шлункової артерії (ЛЛША), як аналог БЕА.

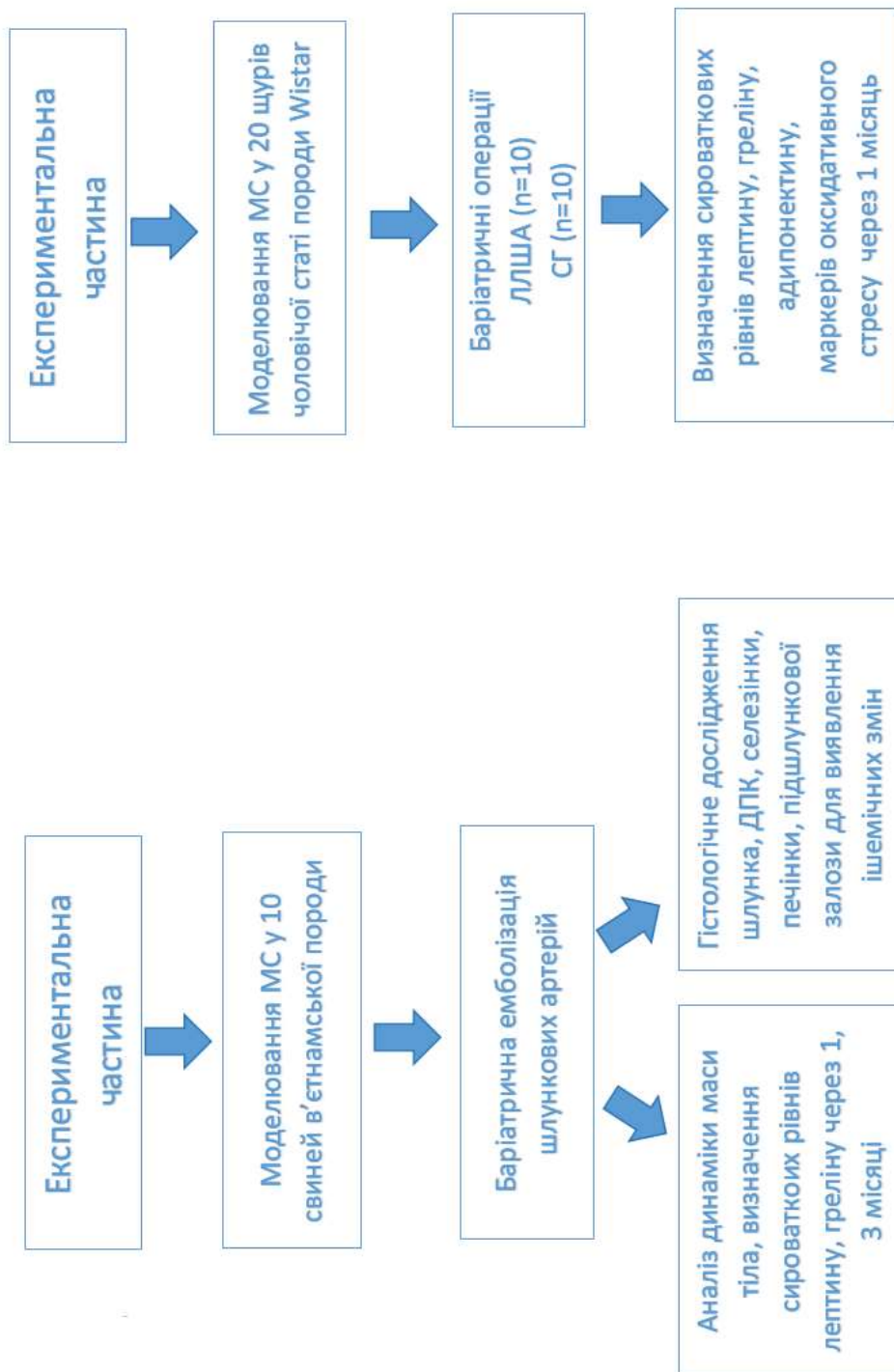


Рисунок 2.6 – Дизайн експериментального дослідження

Для процедури СГ було видалено приблизно 75–80 % шлунка вздовж великої кривизни від антрального відділу до дна шлунка за допомогою вузлових шовкових швів 5-0 (рис. 2.7).



Рисунок 2.7 – Слів гастректомія у щура

Процедура ЛЛША полягала в очищенні стравоходу від сполучної тканини на 15–20 мм від місця з'єднання зі шлунком, а ліву шлункову артерію перев'язали шовком 3-0 та розрізали (рис. 2.8).

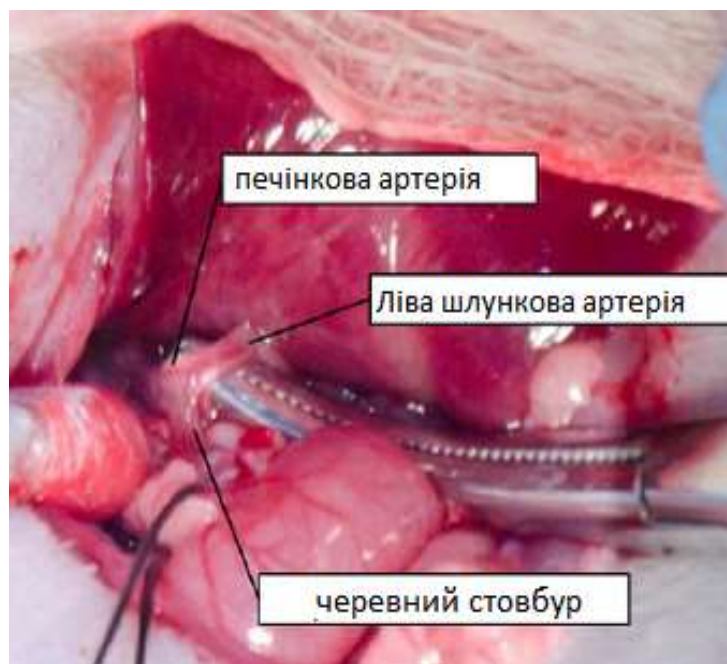


Рисунок 2.8 – Лігування лівої шлункової артерії у щура

Після операції щурам вводили підшкірні ін'єкції стерильного фізіологічного розчину та рідку дієту протягом 3–5 днів. Наприкінці експерименту тварин декапітували через 4 тижні після операції.

Моделювання МС у свиней для визначення безпеки та ефективності виконаної в них бариатричної емболізації. Для проведення експерименту відібрано 10 свиней в'єтнамської породи віком 4–5 місяців, жіночої статі, які впродовж 2 місяців перебували на дієті з підвищеним вмістом жирів. Тварини, у яких маса перевищувала 30 % від початкового значення, вважалися такими, що досягнули стану ожиріння. Контрольну групу склали 5 тварин тієї ж статі та віку, яких утримували в стандартних умовах та нормальній дієті.

За 12 годин до операції тваринам відміняли вживання їжі та води. Знеболення здійснювали шляхом введення кетаміну 7 мг/кг, атропіну 0,03 мг/кг та інтубації трахеї. Після цього в положенні на спині та обробки операційного поля на 4 см вище колінного суглоба справа проводили розріз завдовжки до 2–3 см, виділяли стегнову артерію, яку брали на силіконові трималки. Вводили в прокси-мальному напрямку 4F катетер та провідник. Після контрастування аорти та верифікації трункус целиакус, суперселективну бариатричну емболізацію здійснювали мікрокатетером 3F, який вводили в ліву шлункову артерію, виконували ангіографію та введення емболів. Для контрастування застосовували розчин «Вазіпак» із розрахунку 5–10 мл на одне введення. В післяопераційному періоді вводили антибактеріальні середники (амоксцилін). Вимірювання динаміки маси тіла проводили через 1 та 3 місяці після операції БЕА. Сироваткові рівні (зразки венозної крові 2 мл) греліну та лептину також визначали до операції та через 1,3 місяці після неї з використанням відповідних наборів.

Морфологічне дослідження проводили через три тижні після операції БЕА на базі лабораторії гістологічних та імуногістохімічних

досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Мікроскопічна оцінка і фотофіксацію гістопрепаратів печінки, дванадцятипалої кишки, селезінки і підшлункової залози, забарвлених гематоксиліном-еозином, здійснювалася за допомогою тринокулярного мікроскопа лабораторного класу Nikon Eclipse Ci-E з об'єктивами планохроматами 10x, 20x та 40x для виявлення ішемічно-деструктивних змін в органах та ступеня їх вираженості.

2.10 Методи дослідження біохімічних показників метаболічного синдрому та оксидативного стресу в експериментальних умовах

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів (ТБА-АР) проводили за допомогою фотоспектрографічного методу. Принципом методу полягає в здатності вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів, а саме малонового діальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою (ТБА) при високих температурах в кислому середовищі утворювати забарвлений комплекс, інтенсивність якого безпосередньо пропорційно вмісту ТБА-активних продуктів (ТБААП). Дослідження проводили в сироватці крові та виражали в мкмоль/л.

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали фотоспектрографічним методом [208]. Принцип методу полягає в окисленні р-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість церулоплазміну пропорційно інтенсивності кольору. Дослідженню піддавалася сироватка крові без слідів гемолізу. Результат виражали в мг/л.

Активність каталази (КТ) заснована на здатності пероксиду утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію. Дослідженню піддавалася сироватка крові. Активність каталази визначали фотоспектрометрично методом і виражається в мкат/л.

Принцип методу визначення вмісту відновленого глутатіону (GSH) полягає в тому, що взаємодія реактиву Елмана з вільними SN групи відновленого глутатіону утворюють тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна до групового вмісту S. Концентрація відновленого глутатіону в сироватці виражали в ммоль/л.

Загальна антиоксидантна активність сироватки крові визначалася фотоспектрографічним методом. Принцип методу полягає в здатності ЗАА пригнічувати утворення продуктів перекисного окислення в гомогенаті мозку щура [209]. ЗАА виражали у %.

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали фотоспектрографічним методом [210]. Для дослідження брали гомогенат тканини печінки. Активність ферменту визначався його здатністю пригнічувати відновлення нітротетразолієвий синій. Відсоток гальмування виражається в одиницях/г.

Визначено загальний вміст нітратів і нітритів методом Грісса після відновлення нітратів до нітритів з кадмієм [211]. Розрахунки проводили згідно з графіком калібрування, використовуючи як нітрит натрію стандарт. Виражений вміст нітратів і нітритів в ммоль / л сироватки крові.

Загальна активність NO-синтази (NOS) в сироватці крові визначали колориметрично кількість нітратів і нітриту, що утворюються в інкубаційному середовищі [212].

Вміст лептину та адипонектину були визначені за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Bio Vendor» (Leptin Mouse/Rat Elisa, Adiponectin HMW Mouse/Rat Elisa) (Чехія). Рівень герліну вимірювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою імуноферментного набору фірми «Diagnostic System Laboratories» (США). Досліджувані показники визначали двічі: на 14-ту добу та через 1 місяць після проведення хірургічних втручань.

2.11 Методика визначення однонуклетидного поліморфізму генів

Для генотипування та визначення асоціацій із розвитком МС однонуклетидного поліморфізму генів (SNP): ADIPOQ 11391 G/A (rs17300539), ADIPOQ 11377 C>G (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) було використано зразки тотальної ДНК людини, виділені із цільної крові згідно з інструкцією виробника за допомогою «GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit», («Thermo Scientific», USA).

Цільну периферичну кров забирали у вакуумні пробірки типу Vacuette об'ємом 4,0 мл з доданим, як антикоагулянт динатрієвою сіллю етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) в кінцевій концентрації 2,0 мг/мл.

Міні-набір GeneJET™ Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit призначений для ефективного, швидкого очищення високоякісної геномної ДНК з крові. В комплекті використовували мембранну технологію на основі кремнезему у формі зручної обертової колонки. Стандартна процедура займала 2 години після лізису клітин і давала очищену ДНК розміром понад 30 кб, яку використовували безпосередньо в полімеразно ланцюговій реакції.

Зразки розщеплюють протеїназою К у розчині для лізису, що постачається окремо. Потім лізат змішують з етанолом і завантажують на очисну колонку, де ДНК зв'язується з кремнеземною мембраною. Домішки видалялися шляхом промивання колонки підготовленими промивними буферами. Потім геномна ДНК елююється в умовах низької іонної сили за допомогою буфера для елюції.

Власне протокол виділення геномної ДНК складався з таких етапів:

– підготовка промивних буферів для роботи з реактивами набору. Для цього додавали до концентрату промивного буферу I і промивного буферу II по 30 мл етилового 96 ° спирту.

– 20 мкл розчину протеїнази К вносили до 200 мкл цільної крові та перемішували за допомогою вортексу. Додавали 400 мкл розчину для лізису, ретельно перемішували вортексом або піпеткою, щоб отримати однорідну суспензію;

– інкубували зразок при 56 °С протягом 10 хв, час від часу перемішуючи його, або використовували струшувальну водяну баню, гойдалку або термоміксер, доки клітини не будуть повністю лізовані;

– додавали 200 мкл етанолу (96–100 °) і перемішували піпеткою;

– переносили підготовлену суміш у центрифужну колонку. Центрифугували 1 хв при 8000 тис. об./хв. Викидали збірну трубку, що містить проточний розчин. Поміщали колонку в нову пробірку для збору на 2 мл (у комплекті);

– додавали 500 мкл промивного буфера WB I (з додаванням етанолу). Центрифугували 1 хв при 10000 тис. об./хв. Видаляли проточну рідину та поміщали колонку назад у збірну трубку;

– додавали 500 мкл промивного буфера II (з додаванням етанолу) до колонки. Центрифугували протягом 3 хв на максимальній швидкості (140000 тис. об./хв). Спорожнювали збірну трубку. Поміщали колонку для очищення назад у пробірку та знову закручували колонку протягом 1 хв на максимальній швидкості (140000 тис. об./хв). Викидали пробірку для збору, що містить проточний розчин, і переносили колонку в стерильну мікроцентрифужну пробірку на 1,5 мл (не входить до комплекту);

– додавали 200 мкл буфера для елюції в центр мембрани колонки, щоб елювати геномну ДНК. Інкубували 2 хв при кімнатній температурі та центрифугували 1 хв при 10000 тис. об./хв;

– викидали очисну колонку. Використовували очищену ДНК негайно для подальших застосувань або зберігали при -20 °С.

Генотипування за допомогою TaqMan зондів і TaqMan Genotyping Master Mix здійснювали на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). ПЛР для TaqMan генотипування проводили згідно з інструкцією Applied Biosystems (США).

Суміш TaqMan Genotyping Master Mix містить: ДНК-полімераза AmpliTaq Gold®, дезоксирибонуклеотид трифосфати (dNTP), референс барвник ROX™, буферні компоненти. Зонди TaqMan® є таргет-специфічними олігонуклеотидами з: репортерними барвниками на 5' кінці кожного зонда (барвник VIC® пов'язаний з 5' кінцем зонда Allele 1, барвник 6FAM™ пов'язаний з 5' кінцем зонда Allele 2), нефлуоресцентного гасія (NFQ) на 3' кінці зонда. Кореляція між сигналами флуоресценції побудована на принципі: лише флуоресценція VIC барвника – гомозиготність для алеля 1, лише флуоресценція 6FAM барвника – гомозиготність для алеля 2, сигнали флуоресценції для обох барвників – гетерозиготність для алеля 1-алеля 2.

Ампліфікація геномної ДНК проводилася в реакційній суміші, об'ємом 10 мкл, що включає геномну ДНК, прямий та зворотний праймери, флуоресцентні зонди, TaqMan Genotyping Master Mix. Генотипування досліджуваних зразків здійснювалося з використанням програмного забезпечення CFX-Manager™ методом дискримінації алелів за величинами відносних одиниць флуоресценції (ВОФ).

2.12 Методи статистичної обробки

Базу даних показників створювали за допомогою таблиць Microsoft® Excel® 2019 пакету Microsoft Office. Статистичну обробку виконували за допомогою програм для статистичного обчислення Statsoft Statistica v. 10.0 (Stat Soft Inc., USA, version 10.0.1011.0), Jamovi (version 2.3.7) [<https://www.jamovi.org/>], GraphPad Prism (version 7)

[<https://www.graphpad.com/>]. Для графічної візуалізації отриманих даних додатково використовували пакет R (version 4.1.3) [<https://www.r-project.org/>] і JMP® Pro 16.0.0 [https://www.jmp.com/en_us/home.html].

Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність здійснювали при кількості варіант до 50 за допомогою критерію Shapiro-Wilk, при кількості варіант більше 50 – за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова.

Достовірність даних вираховували із застосуванням двовибіркового (для незалежних вибірок), чи парного (для залежних) t-критерію Student (при розподілі, близького до нормального). За нерівномірного розподілу – U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (для незалежних вибірок). Дані наведені у вигляді $M \pm m$. Побудову прогностичної моделі ймовірності певного результату виконували з допомогою методу логістичної регресії. Мірою визначеності, що вказує на ту частину дисперсії, яка може бути пояснена за допомогою логістичної регресії, був коефіцієнт R^2 Найджелкерка. Прогностичну модель, що характеризує залежність кількісної змінної від факторів, представлених кількісними показниками, розробляли за допомогою методу парної чи множинної лінійної регресії.

Для оцінки діагностичної значущості кількісних ознак при прогнозуванні певного результату застосовували метод аналізу ROC-кривих. Роздільне значення кількісної ознаки в точці cut-off визначали за найвищим значенням індексу Юдена. Достовірність різниці за якісними показниками і відхилення від шкали рівноваги генотипів Hardy-Weinberg вираховували за допомогою критерію за частот менше 5 – точний тест Fisher.

Зв'язок показників розраховували, послуговуючись біваріантною ранговою кореляцією (r) за Spearman, параметричної – за Pearson. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для встановлення ризику розвитку МС залежно від наявності в пацієнта певного генотипу за допомогою бінарної логістичної регресії розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий

інтервал (CI) для чотирьох основних моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивна (референс – генотипи з основним алелем), наддомінанта (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем як референсний генотип).

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ДО ТА ПІСЛЯ БАРІАТРИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

3.1 Оцінка змін прооксидантно-антиоксидантного статусу та оксидативного стресу за умов метаболічного синдрому

Широка розповсюдженість метаболічного синдрому і його роль як предиктора, в першу чергу серцево-судинних захворювань, визначає інтенсивність наукових пошуків в ключових ланках патогенезу, питаннях діагностики, профілактики і лікування цього симптомокомплексу. Згідно із сучасними уявленнями, розвиток інсулінорезистентності периферичних тканин є основою для формування МС, проте є дані про дана патологія є поліорганим ураженням. В зв'язку з цим йде дискусія стосовно механізмів формування проявів МС.

Слід відмітити, що в більшості досліджень розглядаються аспекти пріоритету одного конкретного фактору патогенезу над іншим. Інформація про відносний внесок і взаємодію різних механізмів формування як самого МС, так і його окремих компонентів в сучасній літературі обмежена. Багато авторів ініціацією патогенезу МС вважають ожиріння з супутньою дисфункцією вісцеральної жирової тканин, яка полягає в порушенні секреції адипокінів (лептину, адипонектину та ін.), гіперпродукції вільних жирних кислот, протизапальних цитокінів. Згідно інших даних, в основі патогенезу МС може бути вегетативна дисфункція. Зокрема, артеріальна гіпертензія у пацієнтів з МС розглядається як гіперактивності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Одним з дефектів, пов'язаних з розвитком метаболічного синдрому та супутньої патології, є надлишок активних форм кисню, які ініціюють процеси перексного окислення і викликають пошкодження різних клітинних компонентів. Робіт, присвячених дослідженню вільнорадикального окиснення при різних патологічних станах, доволі багато. Однак даних про розвиток окиснювального стресу при метаболічному синдромі явно недостатньо, причому це стосується перш за все досліджень активності антиоксидантових ферментів. Ще одним не менш важливим аспектом дослідження в патогенезі метаболічного синдрому є вивчення ролі медіаторів міжклітинної взаємодії, до яких належить оксид азоту та його метаболіти.

Наявні на сьогодні дані про зміну активності процесів ліпопероксидації, стану антиоксидантового захисту, роль оксиду при МС фрагментарні і суперечливі, що обумовлює актуальність детального вивчення цих процесів а також оцінки їх системного впливу в експерименті. Різноманітність змін МС в організмі вимагають подальшого вивчення патогенетичних механізмів його виникнення для попередження тяжкості перебігу та розвитку ускладнень даного захворювання.

Нами встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Встановлено статистично значимо вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці тварин з модельованим МС.

Як показали результати наших досліджень, у тварин із модельованим метаболічним синдромом статистично значимо зростав рівень ТБК-активний продуктів 1,84 рази (табл. 3.1). Також було зафіксовано статистично значимо нижчі показники активності СОД, ЗАА, і рівня SH-груп у досліджуваних тварин із модельованим МС порівняно з інтактними тваринами. Проте вміст ЦП та активність КТ в нашому експерименті зростали.

Так, нами виявлено зростання вмісту ЦП в плазмі крові тварин з модельованим МС в 2,1 рази порівняно з контрольною групою тварин.

Активність каталази статистично значимо зросла у досліджуваній групі тварин у 2,3 рази порівняно з контролем. Разом з тим у нашому експерименті статистично достовірно знижувалася активність СОД (в 2 рази), ЗАА (в 1,8 рази) та вміст відновленого глутатіону (в 1,9 рази). Це очевидно пов'язано із виснаженням пулу ферментів антиоксидантового захисту і негативним перебігом МС в експериментальних тварин. Отримані дані свідчать, що експериментальний МС сприяє окислювальному та нітрооксидативному стресу, виснаженню системи антиоксидантового захисту.

Таблиця 3.1 – Показники прооксидантно-антиоксидантної системи в сироватці крові піддослідних щурів ($M \pm m$)

Показник	Група тварин	
	Інтактні щури, (n=10)	Щури із МС, (n=10)
Плазма крові		
ЦП, мг/л	302,1±14,9	634,5±25,2*
КТ, мкат/л	0,88±0,04	2,03±0,78*
ГSH, ммоль/л	3,90±0,29	2,03±0,18*
ЗАА, %	59,43±4,09	32,65±2,36*
ТБК-АП, мкмоль/л	8,50±0,49	15,76±1,09*
Печінка		
СОД, ум.од/г	0,77±0,04	0,36±0,03*
Примітка. * – статистично значимо достовірність різниці показників порівняно із групою контролю.		

При оцінюванні показників оксиду азоту нами було зафіксовано розвиток ендотеліальної дисфункції у щурів із змодельованим МС. Було виявлено статистично значиме підвищення концентрації нітратів та нітритів (NO_x) в сироватці крові щурів з експериментальним МС у 2 рази порівняно з контролем (рис. 3.1).

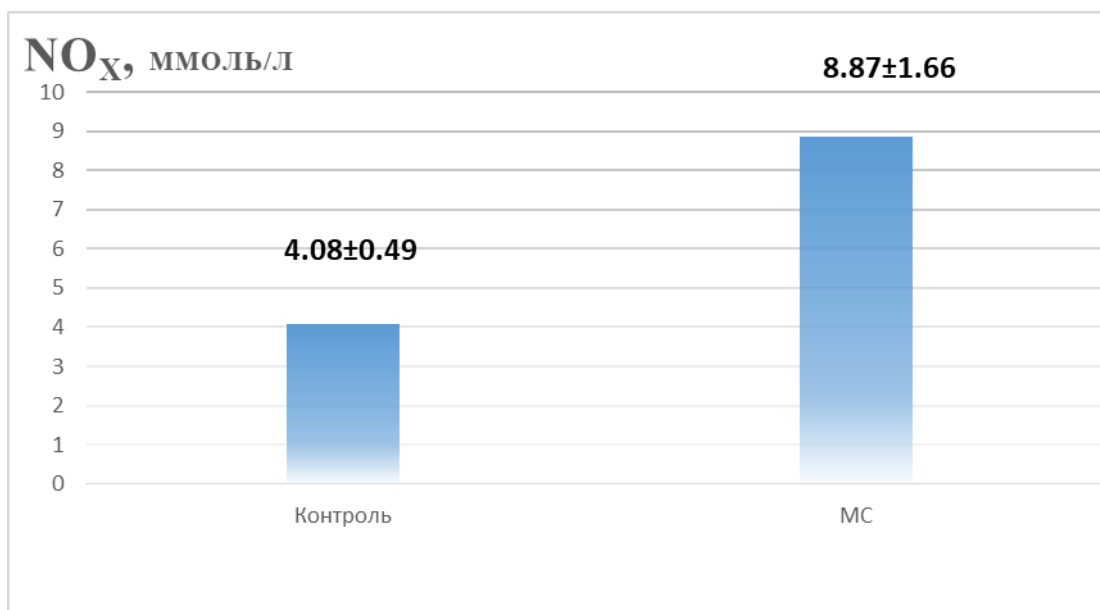


Рисунок 3.1 – Концентрація нітратів та нітритів (NO_x) в сироватці крові піддослідних щурів

Також ми встановили збільшення активності NO-синтази у гомогенаті печінки тварин в 2,15 рази (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Показники активності NO-синтази у печінці піддослідних щурів

Очевидно, що зареєстроване нами збільшення загальної активності NO-синтази є наслідком активації саме індуцибельної форми цього ферменту, а отриманий нами факт підвищення вмісту нітратів і нітритів в сироватці крові тварин з модельованим метаболічним синдромом є наслідком надмірного утворення оксиду азоту iNOS, який є нестійкою молекулою і швидко перетворюється до NO_x.

Отже, встановлена нами динаміка показників засвідчує розвиток нітрооксидативного стресу та дисбалансу в прооксидантній-антиоксидантній системі у щурів із модельованим МС.

В той же час у вогнищі запалення накопичуються продукти часткового відновлення кисню – супероксид-аніон-радикалу. При МС високий рівень NO в організмі призводить до взаємодії з супероксид-аніон-радикалом і виходом пероксинітрит-аніона, який в свою чергу пошкоджує ендотелій судин, що сприяє окисленню ліпідів мембран клітини. В присутності пероксинітриту або продуктів його розпаду утворюються тіольні радикали глутатіону, в результаті чого останній з антиоксиданту перетворюється в прооксидант, тим самим ініціюючи процеси перекисного окиснення ліпідів. У тварин з експериментальним МС спостерігається зростання ТБК-активних продуктів у 1,84 рази.

Наші дані узгоджуються з результатами ряду досліджень, згідно з якими встановлено, що в умовах МС спостерігається підвищена активність процесів ліпопероксидації, а окиснювальний стрес, який при цьому розвивається виступає як важливий патогенетичний механізм дизрегуляційних змін обміну речовин. Зміни в прооксидантно-антиоксидантній системі в умовах експериментального МС також можуть сприяти прогресуванню метаболічних порушень, які супроводжуються накопиченням ліпідів в клітинах. Відповідно вільнорадикальне окиснення ліпідів призводить до збільшення рівня вільних жирних кислот, тригліцеридів, холестерину. Відомо, що продукти, які утворюються на

проміжних етапах перекисного каскаду, зокрема кетодієни і спряжені трієни, мають більш високу термодинамічну стабільність, внаслідок чого вони є ініціаторами чисельних пошкоджуючих ефектів на рівні біомембран.

Можна передбачити, що отримане нами надмірне накопичення токсичних продуктів ліпопероксидації в подальшому може посилити вже наявні пошкодження, передуючи появі більш значних зсувів метаболізму при МС. Загальний антиоксидантний статус є лімітуючим фактором підвищеної інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Активація процесів ПОЛ призводить до дисбалансу в системі антиоксидантового захисту, що поглиблює розвиток ускладнень при МС.

Найчастіше в літературних даних зустрічається оцінка інтенсивності вільно-радикальних процесів по концентрації продуктів проміжного і кінцевого пероксидазного каталізу: малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, кетодієнів і трієнів. Антиоксидантну систему вивчають по активності ферментів – СОД, КТ, та показників неферментативної системи антиоксидантного захисту – вмісту відновленого глутатіону (SH-груп).

За результатами власного дослідження нами отримані дані, які узгоджуються з даними вітчизняних та зарубіжних досліджень. Зокрема, встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та до зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Було встановлено статистично значимо вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів, а також статистично значимо нижчі показники активності СОД, ЗАА, і рівня SH-груп у досліджуваних тварин із модельованим МС порівняно з інтактними тваринами. Проте вміст ЦП та активність КТ в нашому експерименті зростали. Так, нами виявлено зростання вмісту ЦП в плазмі крові тварин з модельованим МС в 2,1 рази порівняно з контрольною групою тварин, що, можливо, пов'язано з тим, що питома СОД активність церулоплазміну щурів пов'язана з наявністю додаткового сайту для зв'язування іону міді в цьому ферменті. Оскільки ЦП певною мірою здатний

пригнічувати респіраторний вибух нейтрофілів за рахунок СОД активності, то можна передбачити що даний механізм захисту від окиснювального стресу, асоційованого з запаленням у тварин з МС виражений сильніше.

Також в нашому дослідженні було виявлено збільшення активності каталази у тварин з МС у 2, 3 рази порівняно з контрольною групою тварин. Зростання активності досліджуваного ферменту пов'язане з включенням компенсаторних механізмів системи антиоксидантового захисту. Разом з тим в нашому експерименті статистично достовірно знижувалася активність СОД (в 2 рази), ЗАА (в 1,8 рази) та вміст відновленого глутатіону (в 1,9 рази), що, очевидно, пов'язано із виснаженням пулу ферментів антиоксидантового захисту та із негативним перебігом МС в експериментальних тварин.

В умовах нашого експерименту зростає рівень вільнорадикального окиснення та інгібування антиоксидантних комплексів, що призводить до накопичення в сироватці крові вільних радикалів у тварин із модельованим МС. В цілому, наявність запалення, гіпоксії та окиснювального стресу посилює синтез цитокінів, які експресують індукцибельну NO-синтазу, а остання генерує високий рівень продукції NO. Зміни в процесах ПОЛ, стану АОС, інтенсивності утворення оксиду азоту обумовлюють розвиток МС. Тому залишається актуальним питання вивчення інтенсивності перебігу патологічного вільнорадикального окиснення, яке зумовлює порушення цілісності ендотелію судин при МС. Проведеними дослідженнями підтверджується той факт, що активність вільнорадикальних реакцій сприяє вираженій дисфункції судинних ендотеліальних клітин. В свою чергу, це відіграє провідну роль в порушенні судинного тону і розвитку атеросклеротичних уражень артерій. У зв'язку з цим ендотелій, його функції і корекція їх порушень вимагають нових пошуків їх корекції та профілактики ускладнень МС. Таким чином отримані результати свідчать про важливу роль нітрооксидативного стресу, активації процесів ліпопероксидації,

порушенням в системі про- та антиоксидантового захисту у формуванні і прогресуванні МС і необхідності пошуків його хірургічної корекції.

Отже, у тварин із змодельованим МС було встановлено активацію процесів перекисного окислення ліпідів, виснаження показників антиоксидантного захисту та зростання рівня нітрооксидативного стресу. Дані порушення обумовлюються поглиблення метаболічного дисбалансу при розвитку метаболічного синдрому.

3.2 Зміни адипокінів та рівня греліну у тварин з модельованим метаболічним синдромом

Найбільш розповсюджена точка зору про роль інсулінорезистентності як механізму, що запускає весь каскад метаболічно пов'язаних порушень МС. Важливу роль в розвитку і прогресуванні інсулінорезистентності і пов'язаних з нею метаболічних розладів відіграє жирова тканина абдомінальної області. Жирова тканина секретує пептидний анорексигенний гормон лептин, який являє собою центральний регулятор маси жиру в організмі, функція якого полягає в зниженні кількості споживаної їжі і збільшенні витрат енергії. Крім того, він може бути залучений в індукцію резистентності до інсуліну, можливо через периферичні механізми дії. Зниження концентрації лептину або порушення передачі його сигналів у клітину призведе до розвитку ожиріння і супроводжує розвиток метаболічного синдрому. До анорексигенних гормонів відноситься адипонектин, який за своєю природою є пептидом і теж продукується адипоцитами. Концентрація адипонектину знижується при ожирінні на відміну від лептину, концентрація якого в сироватці крові прямопропорційна масі жирової тканини.

Лептин в нормі стимулює центр насичення і гальмує центр голоду в гіпоталамусі, підвищення його рівня забезпечує відчуття ситості під час їжі.

У людей з МС спостерігається гіперлептинемія, проте його ефекти знижені внаслідок резистентності.

Ефективність використання різних критеріїв для виявлення МС нерівнозначна, що вимагає необхідним обговорення і проведення порівняльного аналізу існуючих критеріїв діагностики і потребує подальшого більш поглибленого вивчення біохімічних показників за умов МС.

Широка розповсюдженість МС і його роль як предиктора, в першу чергу серцево-судинних захворювань, визначає інтенсивність наукових пошуків в ключових ланках патогенезу, питаннях діагностики, профілактики і лікування цього симптомокомплексу. Згідно із сучасними уявленнями, розвиток інсулінорезистентності периферичних тканин є основою для формування МС, проте є дані про дана патологія є поліорганним ураженням. В зв'язку з цим йде дискусія стосовно механізмів формування проявів МС. Слід відмітити, що в більшості досліджень розглядаються аспекти пріоритету одного конкретного фактору патогенезу над іншим. Інформація про відносний внесок і взаємодію різних механізмів формування як самого МС, так і його окремих компонентів в сучасній літературі обмежена. Багато авторів ініціацією патогенезу МС вважають ожиріння з супутньою дисфункцією вісцеральної жирової тканин, яка полягає в порушенні секреції адипокінів (лептину, адипонектину та ін.), гіперпродукції вільних жирних кислот, протизапальних цитокінів. Згідно з іншими даними, в основі патогенезу МС може бути вегетативна дисфункція. Зокрема, артеріальна гіпертензія у пацієнтів з МС розглядається як гіперактивності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Проте на сьогодні до кінця не з'ясованим залишається питання ролі орексигенних та анорексигенних гормонів в патогенезі системних відхилень при МС. Тому нами було досліджено рівень греліну, лептину та адипонектину в організмі піддослідних тварин при змодельованому МС.

Як показали результати наших досліджень у щурів контрольної групи маса тіла становила $(236,14 \pm 2,34)$ г. У щурів основної групи, яким моделювали ожиріння за допомогою висококалорійної дієти, маса тіла вірогідно зростала у 3,25 разів порівняно з тваринами контрольної групи ($(768,65 \pm 5,03)$ г; $p < 0,05$). Таким чином, у щурів досліджуваної групи спостерігалось достовірне збільшення маси тіла порівняно з контролем.

Відомо, що одним із основних протизапальних адипокінів є адипонектин, активність і кількість якого знижується при вісцеральному ожирінні, на відміну від лептину, резистину, інтерлейкінів, TNF- α . Показано, що зниження експресії адипонектину корелює з інсулінорезистентністю.

При дослідженні рівня адипонектину у досліджуваних нами щурів ми встановили статистично значиме зниження концентрації адипонектину у щурів із МС порівняно із групою контролю – $(4,07 \pm 0,67)$ мкг/мл проти $(6,15 \pm 0,54)$ мкг/мл ($p < 0,05$) (рис. 3.3).

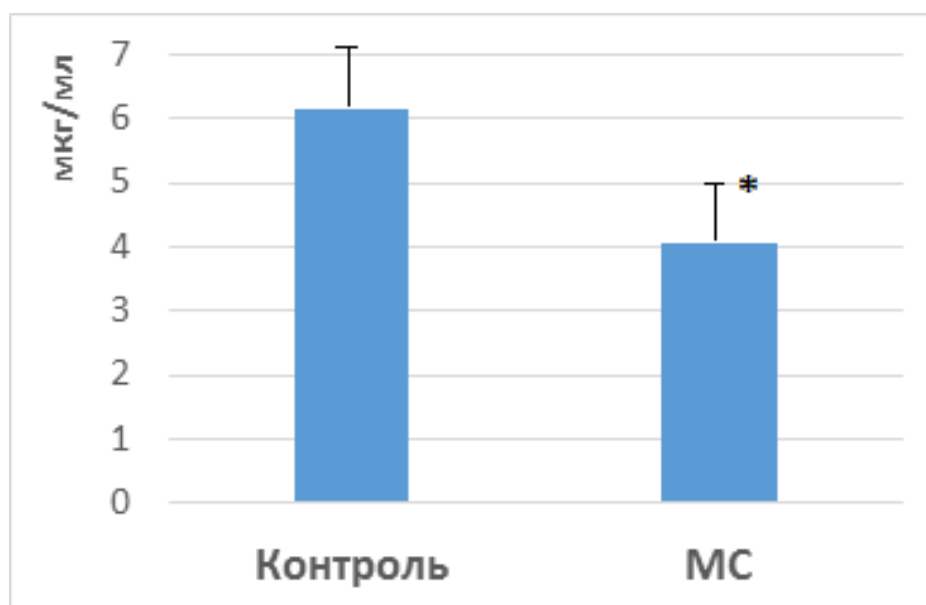


Рисунок 3.3 – Рівень адипонектину у крові щурів за умов змодельованого МС

Адипонектин гальмує диференціацію преадипоцитів і проявляє протизапальну та антиатерогенну дію, пригнічує TLR-залежне вивільнення NF-κB та інгібує продукцію TNF-α, С. Кількість прозапальних цитокінів, які продукуються жировою тканиною прямопропорційна розміру адипоцитів і збільшується по мірі прогресування ожиріння. На початковій стадії запального процесу в жировій тканині джерелом прозапальних цитокінів є гіпертрофовані адіпоцити, в подальшому вони секретуються макрофагами, кількість яких в жировій тканині значно зростає в процесі розвитку ожиріння.

Під час аналізування рівня лептину у порівнювальних групах ми встановили статистично значиме підвищення концентрації лептину у плазмі крові щурів із МС (35,19 нг/г) порівняно із групою контролю (22,58 нг/г) ($p < 0,05$) (рис. 3.4). Лептин вважається протизапальним адипокіном, продукція якого зростає пропорційно збільшенню маси білої жирової тканини. Лептинові рецептори експресуються практично усіма імунними клітинами. Також лептин сприяє продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18 та TNF-α), хемокінів (MCP1) та ліпідних медіаторів- простагландину E2 (PGE2), цистеїніл лейкотрієну (CysLTs) та лейкотрієну B4 (LTB4) – моноцитами периферійної крові та резидентними тканинними макрофагами у щурів та людей.

Герлін – це нейроендокринний гормон ШКТ (переважно дна шлунку), який стимулює голодну моторику шлунку, апетит та забезпечує позитивний енергетичний баланс, що супроводжується збільшенням маси. Він є антагоністом лептину, регулює синтез і секрецію нейропептидів гіпоталамусу, які забезпечують регуляцію центрів голоду і насичення (нейропептид (NPY) та агути-зв'язаний пептид (AgRP)), стимулюючи почуття голоду. У здорових людей без ожиріння рівень герліну максимально зростає натще (приблизно у 2 рази), може бути підвищеним протягом 20 хв.

Після їжі і поступово знижується на 35–55 %, досягаючи максимуму приблизно через годину після їжі.

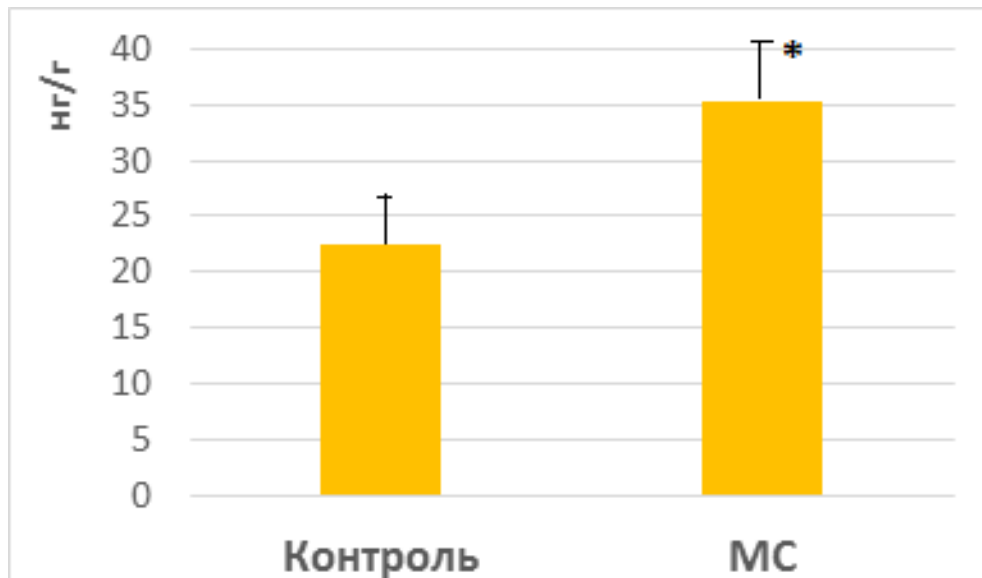


Рисунок 3.4 – Рівень лептину у крові щурів за умов змодельованого МС

При дослідженні рівня греліну у досліджуваних тварин ми встановили статистично значиме підвищення рівня греліну у щурів із МС (3,09 нг/мл) порівняно із контролем (2,20 нг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

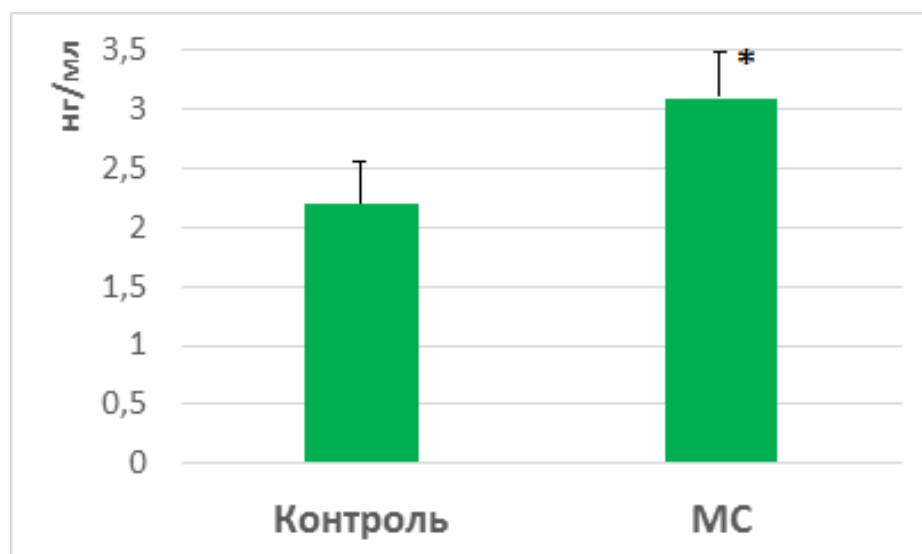


Рисунок 3.5 – Рівень греліну у крові щурів за умов змодельованого МС

Отже, моделювання метаболічного синдрому у щурів призводить до статистично значимого зростання рівня греліну та до дисбалансу продукції гормонів жирової тканини – лептину та адипонектину.

3.3 Зміни ліпідного профілю у тварин з модельованим метаболічним синдромом

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС), який включає в себе кластер серцево-судинних факторів ризику, пов'язаних з ожирінням та резистентністю до інсуліну, останнім часом різко зросла і набула характеру епідемії в багатьох розвинутих країнах. Ця патологія характеризується такими метаболічними порушеннями як гіпертригліцеринемія, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищенням рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), інсулінорезистентністю, аномальною толерантністю до глюкози та гіпертензією, які в поєднанні з генетичною схильністю та абдомінальним ожирінням є факторами ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу, судинного запалення, атеросклерозу і захворювання нирок, печінки та серця.

За сучасними уявленнями МС характеризується сукупністю порушень системної, в тому числі гормональної регуляції ліпідного, вуглеводного, білкового та інших видів обміну речовин за умов дії зовнішніх і внутрішніх факторів. Відокремлення МС має значуще клінічне значення, оскільки з одного боку цей стан є зворотнім, а з іншого, потрібно вирішувати питання про тактику ведення такого хворого у зв'язку з тим, що серед осіб з МС ризик розвитку ішемічної хвороби серця чи інсульту у 3 рази вищий, при цьому значно зростає смертність від серцево-судинних захворювань.

Формування атерогенних змін ліпідного профілю при МС обумовлено дією багатьох факторів ризику. Атерогенна дисліпопротеїдемія представляє собою не лише фактор ризику розвитку та прогресування атеросклерозу, а й

одну з основних складових МС. Саме через це в комплексі заходів, спрямованих на максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у хворих на МС, корекція дисліпопротеїдемії відіграє головну роль. Найчастішим варіантом атерогенної дисліпопротеїдемії при МС є ліпідна тріада: підвищення вмісту тригліцеридів (ТГ) та ЛПНЩ на фоні зниження рівня ЛПВЩ у сироватці крові. Для скринінгу дисліпопротеїдемії застосовуються різні співвідношення ліпідограми – індекси атерогенності, що є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань та дозволяють стежити за ефективністю методів терапії гіперхолестеринемії. Зважаючи на особливості атерогенної дисліпопротеїдемії за умови МС, пошук ранніх предикторів метаболічних порушень, асоційованих з ними хвороб та корекція порушень обміну холестерину (ХС) мають важливе медико-соціальне значення.

Однак, незважаючи на велику кількість експериментальних і клінічних досліджень, спрямованих на з'ясування клітинних і гуморальних механізмів формування ускладнень (атеросклерозу, ІР, артеріальної гіпертонії та ін.), пов'язаних із МС, ключові моменти, що визначають черговість виникнення змін в ліпідному обміні і взаємозв'язок між цими патологічними процесами, до кінця не з'ясовані.

Нами було оцінено зміни ліпідного профілю у щурів із змодельованим МС. Було встановлено, що на тлі перебігу МС, у щурів основної групи порівняно з контролем розвивалися явища гіперхолестеринемії, які характеризувалися підвищенням у крові тварин рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНЩ із одночасним зниженням ЛПВЩ. Рівні основних ліпідних показників крові на тлі МС наведено на рисунку 3.6.

Так, рівень ЗХС у тварин із змодельованим МС був на 18,38 % вищим порівняно із групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ТГ у щурів основної групи був на 77,35 % статистично значимо вищим такого показника групи інтактних тварин. Щодо рівня ЛПНЩ, то їх рівень у тварин із змодельованим

МС також був статистично значимо вищим порівняно із контролем на 156,52 %. Враховуючи достовірні відмінності між основною групою та групою контролю, можна припустити наявність у тварин, в яких у ході експерименту розвинувся МС, атерогенної дисліпідемії. Це може розглядатися як фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при наявності МС.

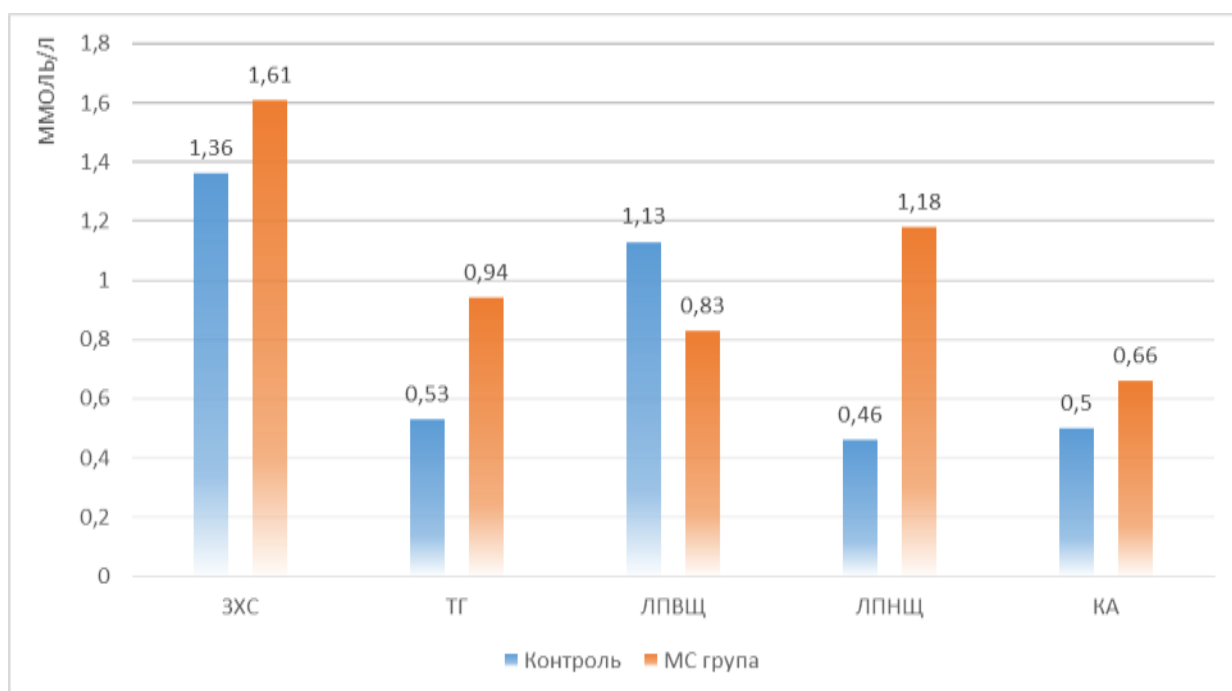


Рисунок 3.6 – Основні показники вмісту ліпідів у крові щурів на тлі експериментального МС

Щодо антиатерогенної фракції ліпідів – рівня ЛПВЩ, то їх рівень у щурів із змодельованим МС було статистично значимо нижчим на 36,14 % порівняно із контролем. Значення КА у тварин основної групи було на 32,00 % вищим такого значення в інтактних тварин ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що на тлі висококалорійної дієти даний коефіцієнт підвищувався за рахунок статистично значимого зростання в сироватці крові рівня ЛПНЩ та зниження вмісту ЛПВЩ ($p < 0,05$). Тому, ці дані можуть свідчити про прояви інсулінорезистентності в основній групі тварин. Також підвищення КА може

вказувати на порушення наявності гіпертензії, гіперінсулінемії та гіпертригліцеридемії. Кожен з цих факторів є маркером МС і водночас незалежним фактором ризику атеросклерозу та ССЗ.

У тварин із МС зміни ліпідного обміну характеризувалися гіпер- та дисліпідемією (за статистично значимо вищими рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ та КА на тлі зниження рівня ЛПВЩ) порівняно із контролем. Отже, наявність МС свідчить про прогресування процесів атеросклерозу та підвищений ризик розвитку ССЗ.

3.4 Баріатрична корекція порушень про- та антиоксидантного статусу та системи оксиду азоту у тварин з модельованим метаболічним синдромом

На сьогодні клінічно значущою альтернативою медикаментозної терапії в лікуванні МС з супутніми когнітивними порушеннями є баріатрична хірургія. Після баріатричних операцій спостерігається зниження надлишкової маси в середньому на 61,2 %, а ремісія цукрового діабету (як одного із компонентів МС) досягається у 76,8 % випадків. Статистика свідчить про збільшення кількості баріатричних операцій, які виконуються в останні роки. Основним критерієм в оцінці ефективності баріатричних операцій є показник зниження надлишкової маси тіла. Однак баріатричні операції мають широкий спектр системних ефектів, які недостатньо вивчені і тому не можуть бути використані повною мірою. Як відомо, метаболічний ефект баріатричних операцій забезпечується не тільки за рахунок надходження в організм нутрієнтів, але й за рахунок впливу на рівень секреції гормонів шлунково-кишкового тракту. Одним з найбільш значимих механізмів деяких баріатричних операцій є інкретиновий ефект, який полягає в стимуляції вироблення інсуліну у відповідь на пероральний прийом глюкози. Однак крім метаболічної дії, гормони ШКТ мають системні плейотропні ефекти. Найбільш вивченими є системні ефекти

глюкагоноподібного пептиду-1 та гормонів групи греліна (грелін, обестатин). На сьогодні отримані дані про виражену протективну дію глюкагоноподібного пептиду-1 та греліну на бета-клітини острівців підшлункової залози, міокарду, головного мозку, гепатоцити, ендотелій. На відміну від системного введення аналогів гормонів після баріатричних операцій відбувається стійка зміна профілю секреції гормонів ШКТ, формується ендогенне депо протидіабетичних і дефіцит діабетогенних гормонів. При цьому за умов різних типів баріатричних втручань рівень гормонів ШКТ змінюється різнонаправлено.

Наявні на сьогодні дані про зміну активності процесів ліпопероксидації, стану антиоксидантового захисту, роль оксиду азоту після різних видів баріатричних операцій при МС фрагментарні і суперечливі, що обумовлює актуальність детального вивчення цих процесів після різних типів баріатричних втручань, а також оцінки їх системного впливу в експерименті. Різнонаправленість змін МС в організмі вимагають розробки нових і вдосконалення відомих методів його лікування.

Нами було вивчено стан системи оксиду азоту, показників ліпопероксидації та антиоксидантної системи в організмі піддослідних тварин із модельованим МС, яким проводили хірургічне лікування ожиріння за різними методиками.

У всіх тварин із змодельованим МС ми встановили тенденцію до інтенсифікації ліпопероксидації за статистично вищим рівнем ТБК-АП в 1,84 рази та зменшення антиоксидантного захисту за статистично нижчим рівнем СОД (2 у рази), GSH (у 1,9 рази), ТАА (у 1,8 рази) порівняно з інтактними тваринами. Рівень КТ та ЦП компенсаторно підвищувався у 2,3 та 2,1 рази відповідно порівняно з контролем (табл. 3.2).

Після хірургічного лікування показники ліпопероксидації зменшилися в усіх досліджуваних групах. Рівень ТБК-АП у ЛЛША когорті тварин знизився на 49,52 % порівняно з МС групою та був у 1,2 рази меншим

порівняно з контролем ($p < 0,05$). У тварин СГ груп рівень ТБК-АП також знизився порівняно із передопераційними показниками на 19,67 %, однак, це не мало статистично знайомої достовірності ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2 – Показники прооксидантно-антиоксидантної системи в сироватці крові піддослідних щурів ($M \pm m$)

Показник	Група тварин			
	Контроль (n=8)	МС (n=8)	СГ (n=8)	ЛЛША (n=8)
Плазма крові				
ЦП, мг/л	302,1±14,9	634,5±25,2*	485,7±26,4*#	392,6±16,2*#
КТ, мкат/л	0,88±0,04	2,03±0,78*	1,49±0,53*	1,26±0,46*#
GSH, ммоль/л	3,90±0,29	2,03±0,18*	2,40±0,16*#	3,01±0,19*#
ЗАА, %	59,43±4,09	32,65±2,36*	39,62±3,01*#	47,92±2,90*#
ТБК-АП, мкмоль/л	8,50±0,49	15,76±1,09*	13,17±0,99*	10,54±1,07*#
Печінка				
СОД, ум.од/г	0,77±0,04	0,36±0,03*	0,49±0,03*#	0,55±0,02*#
Примітка. * – достовірність різниці результатів із групою контролю; # – достовірність різниці результатів із групою модельованого МС.				

Щодо антиоксидантного статусу в групах із хірургічним лікуванням, то його стан покращився в усіх досліджуваних групах порівняно з доопераційними показниками. У СГ групі рівень СОД та GSH був статистично значимо вищим на 36,11 % та 11,22 % відповідно ($p < 0,05$). Щодо ЛЛША групи тварин, то рівень СОД та GSH у цієї групи тварин був найкращим, зокрема значення СОД збільшилося у 1,52 рази, а значення GSH – у 1,48 рази ($p < 0,05$) порівняно з МС групою.

ЗАА зростала у всіх досліджуваних групах операційного лікування ожиріння внаслідок напруження антиоксидантних механізмів захисту, однак лише у СГ (зростання на 21,34 %) та у ЛЛША (зростання на 46,77 %) групах це мало статистичну значимість ($p < 0,05$) порівняно з МС групою. Рівень ЦП навпаки – виснажувався і падав у всіх досліджуваних групах хірургічного лікування ($p < 0,05$) порівняно з МС когортою тварин. Щодо КТ, то її рівень також виснажувався у всіх групах хірургічного лікування і був у 1,61 рази статистично значимо нижчим у порівняно ЛЛША групі з доопераційними показником.

Щодо вмісту метаболітів оксид азоту в HFD-когорті щурів, то вони також були підвищеними порівняно з контролем: вміст NOx був вищим у 2,15 рази (рис. 3.7), а вміст NO-синтази в 2 рази (рис. 3.8). Це засвідчує присутність нітрооксидативного стресу у щурів із змодельованим МС.

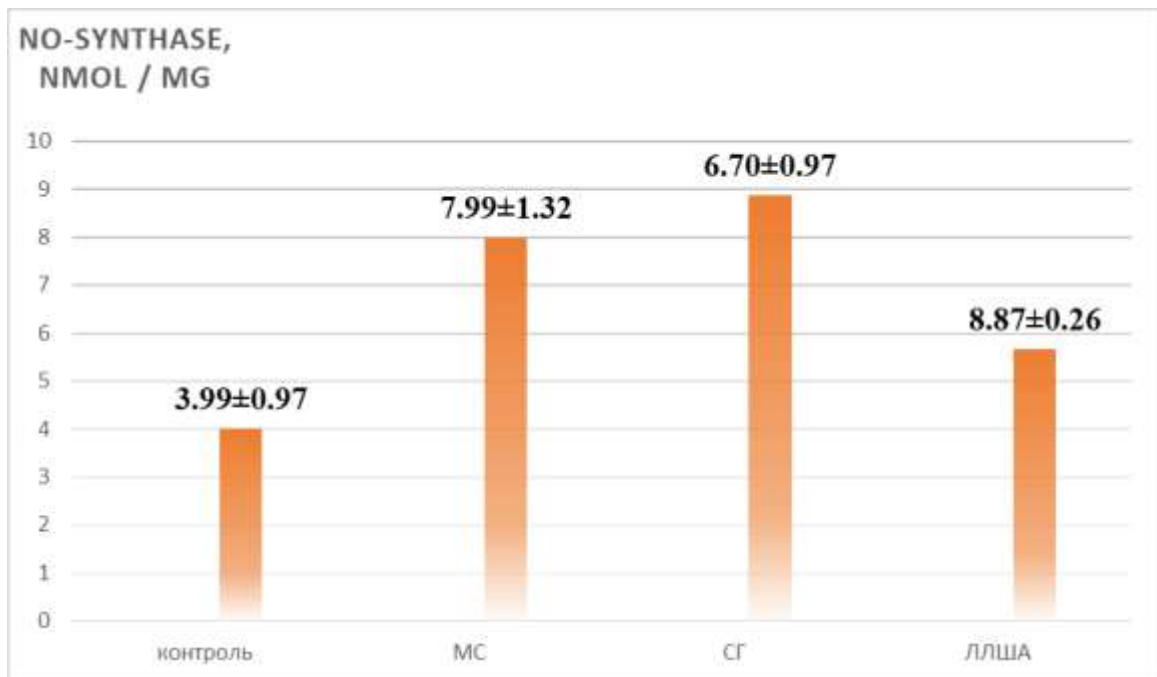


Рисунок 3.7 – Показники активності NO-синтази у печінці щурів із модельованим МС ($M \pm m$)

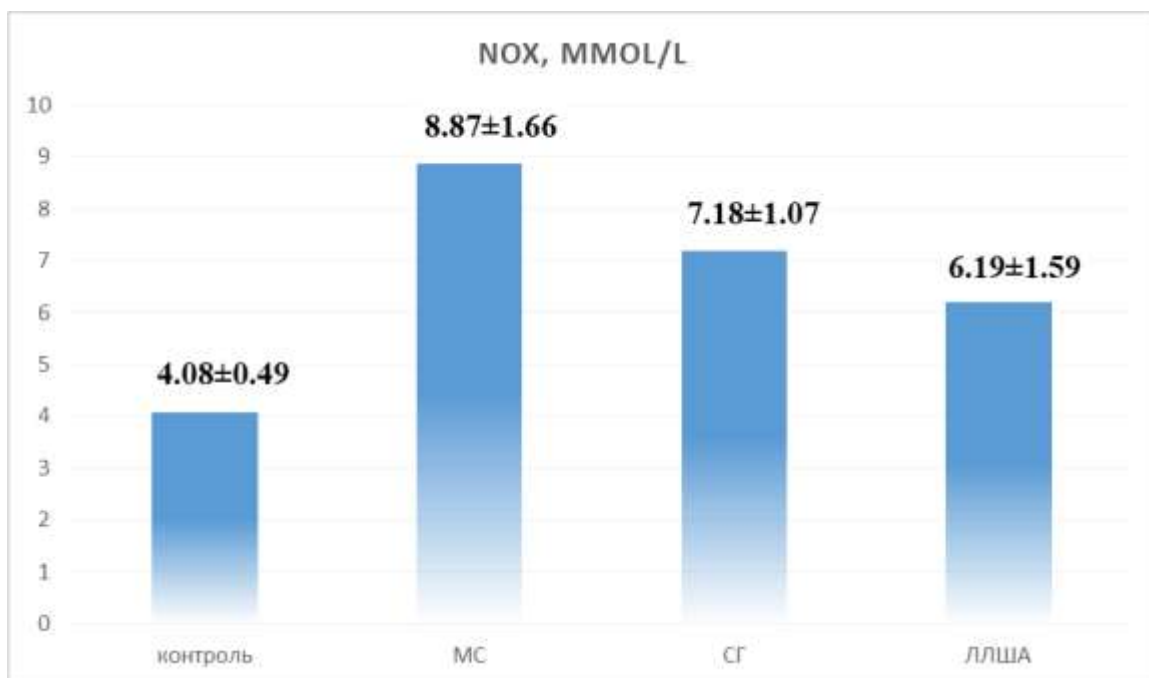


Рисунок 3.8 – Вміст нітратів та нітритів (NO_x) в сироватці крові щурів із модельованим МС (M±m)

Після застосування операційних методик лікування рівень метаболітів оксиду азоту падав у всіх досліджуваних групах порівняно з доопераційними показниками. Так, рівень NO_x у СГ групі – на 23,53 %, у ЛЛША групі – на 69,78 % ($p < 0,05$). Динаміка NO-синтази після хірургічного лікування дещо відрізнялася від динаміки NO_x. В ЛЛША групі рівень NO-синтази був на 41,17 % статистично значимо нижчим порівняно з переопераційним показником ($p < 0,05$). Однак, у СГ групі значення NO-синтази зростало, але це зростання не мало статистичної достовірності порівняно із МС когортою тварин ($p > 0,05$).

Отримані нами експериментальні дані узгоджуються з даними інших авторів, що при МС підвищується утворення вільних радикалів, які, будучи високореактивними нестабільними хімічними сполуками, пошкоджують судинну стінку [213]. Внаслідок підвищення їх концентрації в надмірній кількості утворюються продукти перекисного окислення ліпідів, які надають цитотоксичну дію на мембрани еритроцитів і лізосом клітин ендотелію.

Кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів інгібують простагліцин, викликаючи агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, а також підвищують синтез тромбоксанов, які сприяють прилипанню тромбоцитів до клітин ендотелію, що порушує мікроциркуляцію і ініціює процес утворення атероматозних бляшок [214]. Крім того виникає дифузна генералізована дисфункція судинного ендотелію внаслідок різкого зниження синтезу оксиду азоту (NO).

Оксид азоту, будучи базовим фактором антиатерогенеза, блокує проліферацію клітин гладких м'язів, перешкоджає адгезії моноцитів і тромбоцитів, має антиагрегантними властивостями, зменшує вміст кальцію в тромбоцитах і гладких м'язах. Крім того, NO бере участь в модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, блокуванні окислення ЛПНЩ, інгібує експресію прозапальних генів судинної стінки. Так як NO-продукує функція ендотелію найбільш вразлива, сприятливе антиатерогенна дію NO нівелюється.

Викладені міркування визначають виняткову актуальність корекції порушень вуглеводного обміну у хворих на ожиріння з метою уникнення атеросклеротичного ураження судинного русла. Результати впливу бариатричних операцій на процеси ліпопероксидації та зниження проявів нітрооксидативного стресу продемонстрували сприятливі зміни в післяопераційному періоді. Отримані нами дані доказали більш виражений позитивний вплив ЛЛША операції на процеси ліпопероксидації в післяопераційному періоді порівняно з класичними типами бариатричних операцій. Так, в результаті виконаних останніх, вміст ТБК-АП мав тенденцію до зниження, проте статистичного значення ми не спостерігали. Виражений вплив на зниження цього показника ми спостерігали у групі тварин, яким на тлі МС проводили ЛЛША ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася стосовно активності NO-синтази у печінці і вмісту нітратів та нітритів (NO_x)

в сироватці крові щурів після проведеної корекції метаболічного синдрому за допомогою ЛЛША.

Зниження проявів посиленого вільнорадикального окислення і нітрооксидативного стресу позитивно впливало на активність ферментів антиоксидантового захисту. Так, активність гострофазового антиоксиданту СР статистично достовірно знижувалася у тварин усіх оперованих груп, але найкращий ефект ми отримали після проведення ЛЛША. З даними інших авторів вміст ЦП не змінювався, або зростав [215].

Такі відмінності можна пояснити великими компенсаторними можливостями антиоксидантної системи у щурів, ознакою яких є виявлене нами збільшення концентрації ЦП при модельованому МС, яке нівелює зниження питомих активностей ЦП. Такі суперечливі результати досліджень у нашому випадку можна пояснити множинними механізмами регуляції експресії гену ЦП в якому беруть участь естрогени, прозапальні цитокіни і тромбін, надлишок міді, дефіцит заліза і гіпоксія, і нарешті інсулін. Концентрація GSH у тварин з модельованим МС до оперативного втручання була знижена, що може свідчити про посилений розпад і пригнічення синтезу. Зниження інтенсивності утворення GSH підвищує можливість подальшого поглиблення оксидативного стресу і розвиток запальних реакцій. Після проведення оперативного втручання вміст GSH мав тенденцію до зростання, а у групі тварин, яким на тлі МС проводили ЛЛША майже досягав рівня контрольної групи тварин. Активність ще одного досліджуваного нами ферменту антиоксидантового захисту КТ у тварин з модельованим МС зростала, що можна пояснити компенсаторним збільшенням її активності у відповідь на посилену активність процесів ліпопероксидації. Після проведеного оперативного втручання активність досліджуваного ферменту мала тенденцію до зниження. Виснаження показників антиоксидантового захисту (GSH, ЗАА та СОД) у тварин з модельованим МС можна пояснити в одного боку активацією процесів ліпопероксидації, викликаною

нітрооксидативним стресом, а з другої – виснаженням пулу антиоксидантових ферментів в умовах нашого експерименту. Це твердження не стосується зростання активності ЦП та КТ, які вважаються гострофазовими і зазвичай зростають при запаленні, яке є невід’ємним при МС.

За даними наших досліджень, оперативне втручання знижує інтенсивність ПОЛ, нітрооксидативного стресу, що запобігає надходженню в кровоносне русло недоокиснених продуктів розпаду. Проте стан і активність АОС крові не завжди об’єктивно відображає зміни в органах і системах. Патофізіологічні зміни у тварин з модельованим МС спричинені активацією перекисного окислення та виснаженням антиоксидантного захисту, при чому ступінь їх вираженості поглиблюється в залежності від збільшення часу від моменту моделювання МС, а оперативне втручання покращує прогноз захворювання та післяопераційну летальність.

Хірургічне лікування ожиріння знижує інтенсивність ПОЛ, нітрооксидативного стресу та покращує антиоксидантні захисні механізми у всіх досліджуваних гупах тварин із змодельованим МС. Однак лише у групі щурів, яким проводили ЛЛША оперативне втручання, покращення стану про- та антиоксидантної системи та системи оксиду азоту було статистично значимо достовірним за всіма досліджуваними показниками ($p < 0,05$).

3.5 Баріатична корекція рівня адипокінів та греліну у тварин з модельованим метаболічним синдромом

Метаболічний синдром (МС) являє собою одну з найбільш вагомих проблем сучасної медицини оскільки є причиною суттєвої інвалідизації та смертності. Розповсюдженість МС настільки висока, що ВООЗ визначила його як неінфекційну епідемію, адже за даними літератури він

зустрічається від 8 % до 67 % [216]. Така велика варіація залежить від комбінації генетичних, біологічних (вік, стать, етнічна приналежність) і соціальних факторів (урбанізація, рівень освіти, соціально-економічний статус), а також від відсутності загальноприйнятих критеріїв, що визначають власне МС.

Все це зумовлює пошук ефективних і безпечних методів зниження зайвої маси. Програма лікування МС включає дієтотерапію, збільшення фізичної активності, психо- та фармакотерапію [217]. Проте ефективність терапевтичних підходів тимчасова та низька. Тому розробка ефективних, щадних та маловартісних методів лікування МС залишається актуальним питанням і спроби знайти так звані предиктори відповіді виконуються в багатьох наукових центрах.

На сьогодні бариатрична хірургія є одним з ефективних методів лікування МС, що допомагає позбутися не тільки надлишкової маси на тривалий час, але й нормалізувати вуглеводний обмін, покращити ліпідний спектр та рівень артеріального тиску що в сукупності дозволяє покращити якість життя пацієнта [218, 219].

Однією з найбільш поширених рестриктивних типів бариатричних операцій є лапароскопічна слів резекція (ЛСР) або гастроплікація, яка стала улюбленим хірургічним методом лікування МС у більшості країн завдяки своїй доступній вартості, безпеці і ефективності [220].

Згідно з існуючою літературою, вплив бариатричних процедур на рівень греліну в плазмі різноманітний. Встановлено, що ЛСР спричиняє зниження рівня греліну в багатьох дослідженнях за останні десять років. Ймовірно, це результат резекції очного дна шлунка, де відбувається більша частина продукції греліну [221]. В останні роки популярності набуває метод хірургічного лікування – емболізація лівої шлункової артерії, ефективність якої вже доведена кількома роботами [222, 223].

Таким чином, на сьогоднішній день ведеться дискусія стосовно вибору хірургічного методу лікування хворих з МС, враховуючи гормональні впливи орексигенних та анорексигенних гормонів.

Нами було досліджено рівень адипокінів та греліну в організмі піддослідних тварин із модельованим метаболічним синдромом після проведеної хірургічної корекції різними типами баріатричних втручань.

На сьогодні жирова тканина розглядається, як самостійний ендокринний орган, в якій виробляються біологічно активні речовини і гормони – адипокіни. До найбільш важливих відносять лептин, адипонектин, резистин, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6. Ступінь метаболічних порушень у хворих з МС залежить не стільки від об'єму жирової тканини, скільки від гормональної активності клітин – адипоцитів.

Відомо, що одним із основних протизапальних адипокінів є адипонектин, активність і кількість якого знижується при вісцеральному ожирінні, на відміну від лептину, резистину, інтерлейкінів, TNF- α . Показано, що зниження експресії адипонектину корелює з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу [224]. Концентрація адипонектину в сироватці крові зменшується при ожирінні та інсулінорезистентності.

При дослідженні рівня адипонектину у досліджуваних нами щурів ми встановили статистично значиме зниження концентрації адипонектину у щурів із змодельованим МС – $(4,07 \pm 0,12)$ мкг/мл ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Проаналізувавши вплив різних типів баріатричних втручань встановлено підвищення його рівня вже на 14 добу у всіх підгрупах операційного втручання. Через 1 місяць констатовано суттєве зростання концентрації адипонектину, особливо у підгрупі СГ та ЛЛША де показники становили $(5,57 \pm 0,09)$ мкг/мл та $(6,02 \pm 0,13)$ мкг/мл відповідно (рис. 3.9).

Рівень лептину в крові помітно підвищується при ожирінні і позитивно корелює з масою жирової тканини в організмі. У більшості осіб з

надлишковою масою тіла є лептинорезистентність, що є результатом порушення передачі сигналу від гормону або порушення його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Лептинорезистентність, в свою чергу, сприяє розвитку гіперінсулінемії і посилює інсулінорезистентність, впливає на розвиток порушень обміну глюкози [225].

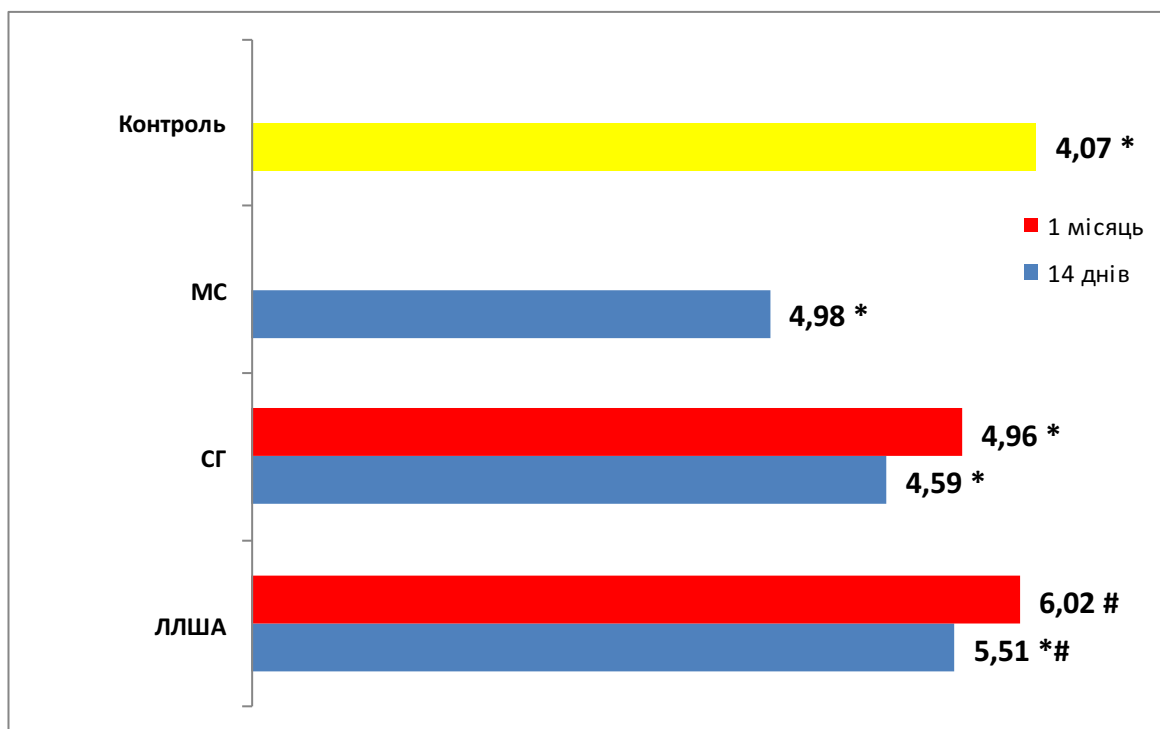


Рисунок 3.9 – До- та післяопераційний рівень адипонектину (мкг/мл) у крові щурів за умов змодельованого МС

Примітка. * – достовірність різниці із групою контролю; # – достовірність різниці із МС групою.

Під час аналізу рівня лептину у порівнювальних групах ми встановили значне зростання його рівня в щурів з МС порівняно з контрольною групою – на 35,83 % ($p < 0,05$). Серед виконаних операційних втручань, ЛЛША продемонструвала найкращий вплив на динаміку зниження рівня лептину на 14 добу та через 1 місяць (рис. 3.10).

Герлін – це нейроендокринний гормон шлунково-кишкового тракту, переважно дна шлунку, який стимулює голодну моторику шлунку, апетит та

забезпечує позитивний енергетичний баланс, що супроводжується збільшенням маси. Він є антагоністом лептину, регулює синтез і секрецію нейропептидів гіпоталамусу, які забезпечують регуляцію центрів голоду і насичення нейропептид та агути-зв'язаний пептид, стимулюючи почуття голоду.

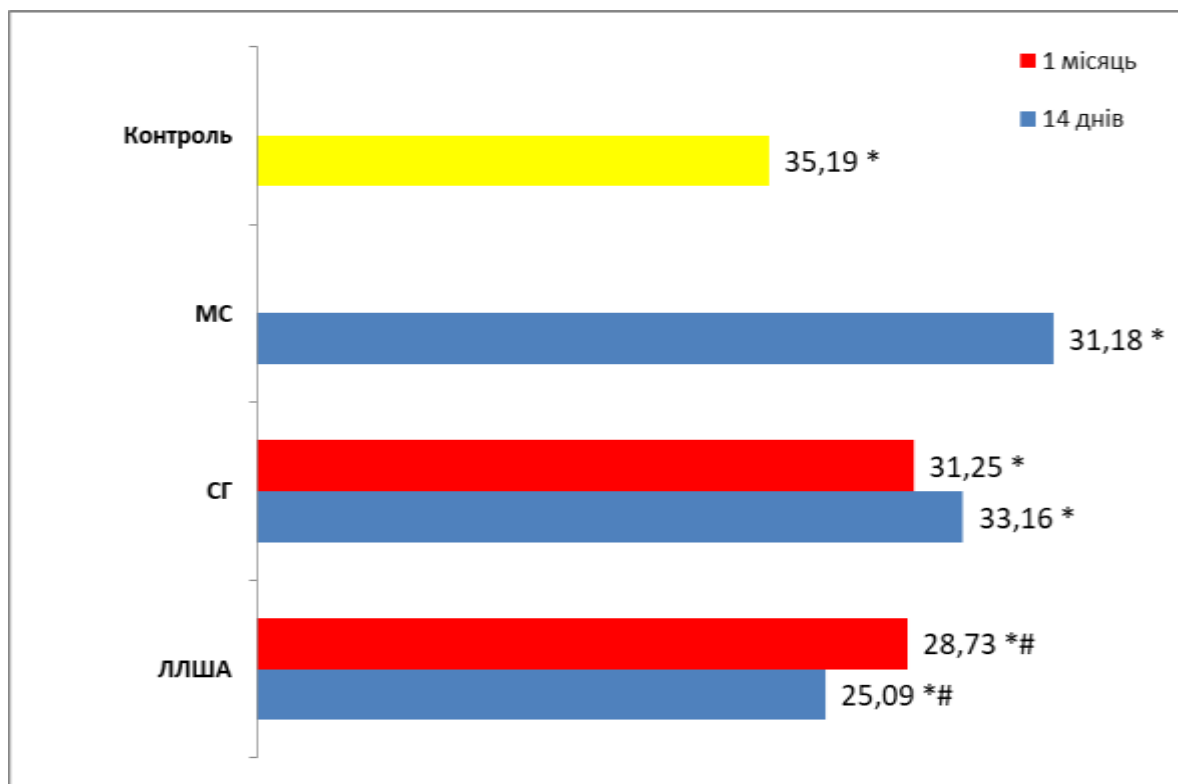


Рисунок 3.10 – До- та післяопераційний рівень лептину (нг/мл) у крові щурів за умов змодельованого МС

Примітка. * – достовірність різниці із групою контролю; # – достовірність різниці із МС групою.

При дослідженні рівня греліну у досліджуваних тварин ми встановили зростання його концентрації в групі МС ((3,09±0,14) нг/мл). Всі типи операційних втручань продемонстрували зниження рівня греліну. Втім, саме ЛЛША та СГ мали найбільш виражений хірургічний вплив на зниження концентрації (рис. 3.11). Це зумовлено відключенням грелінпродукуючої зони шлунка.

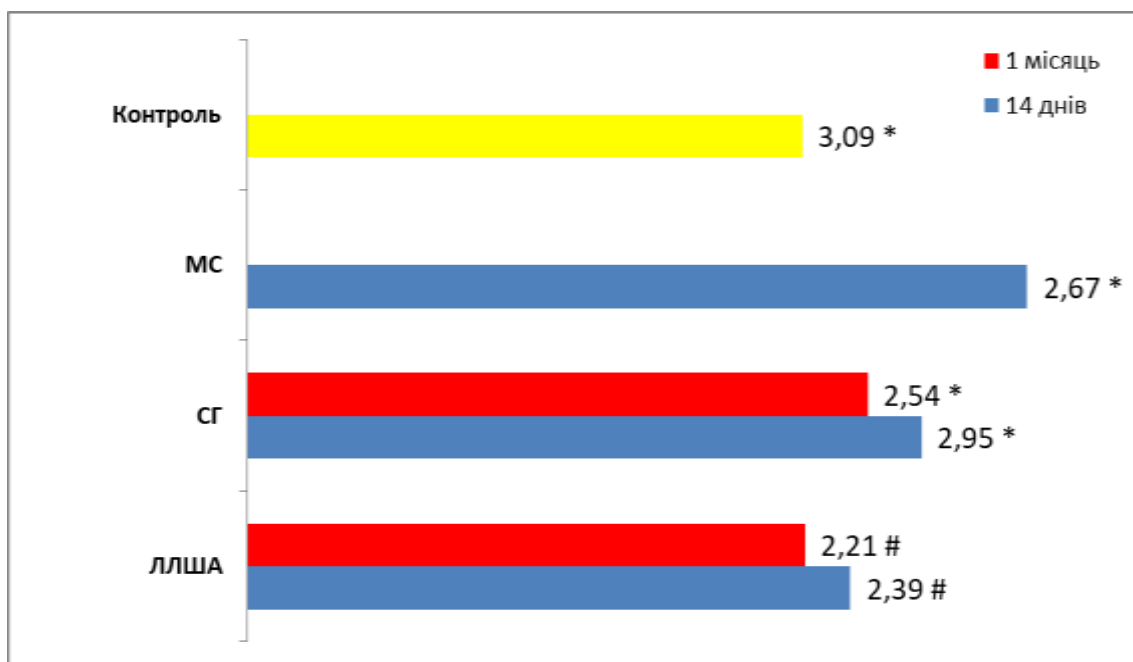


Рисунок 3.11 – До- та післяопераційний рівень греліну (нг/мл) у крові щурів за умов змодельованого МС

Примітка. * – достовірність різниці із групою контролю; # – достовірність різниці із МС групою.

Таким чином, МС супроводжується порушенням балансу багатьох гормонів жирової тканини, які вносять вагомий внесок в розвиток інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії, що у підсумку впливає на процес атерогенезу, розвиток серцево-судинних захворювань і їх ускладнень [226].

Численні дослідження дозволяють зробити висновок, що нормалізація рівня адипоцитокінів більшою мірою залежить від зниження маси тіла та від типу операції. Нормалізація рівня гормонів жирової тканини після бариатричних операцій знижує ризик атеросклеротичного ураження судинного русла, ризик розвитку ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

В результаті вивчення впливу бариатричних операцій з різними механізмами дії на рівень греліну та лептину нами була встановлена більша ефективність рестриктивних втручань (СГ). На рівні з рестриктивними

типами ЛЛША продемонструвала найкращі результати в корекції гормонального дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів

Хірургічне лікування ожиріння знижує рівень греліну та лептину та підвищує рівень адипонектину у всіх досліджуваних групах тварин із змодельованим МС. Однак у групі щурів, яким проводили лігування лівої шлункової артерії оперативне втручання, нормалізація рівня адипокінів (лептину та адипонектину) та рівня греліну було найкращим та статистично достовірним відносно МС групи, як на 14 добу, так і через 1 міс. після оперативного втручання за всіма порівнювальними показниками ($p < 0,05$).

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [227–231].

РОЗДІЛ 4

ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІСЛЯ РІЗНИХ ТИПІВ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

4.1 Оцінка впливу гормональних маркерів на ймовірність розвитку метаболічного синдрому

У пацієнтів із ожирінням можна виявити порушення секреції гормонів і метаболічних параметрів, серед яких грелін і лептин є найбільш релевантними показниками. Саме ці два гормони, які, як було визнано, мають в певній мірі визначальний вплив на енергетичний баланс. Лептин є медіатором довгострокової регуляції енергетичного балансу, пригнічуючи споживання їжі і тим самим викликаючи втрату маси. З іншого боку, грелін є швидкодіючим гормоном, який, мабуть, відіграє певну роль у початку прийому їжі, сприяючи моториці шлунково-кишкового тракту, посиленні відчуття голоду та збільшенні споживання їжі.

Оскільки все більше людей страждають від ожиріння, розуміння механізмів, за допомогою яких різні гормони та нейротрансмітери впливають на енергетичний баланс, стало предметом інтенсивних досліджень останніх років. У людей із ожирінням рівень циркулюючого анорексигенного гормону лептину підвищується, тоді як, як не дивно, рівень орексигенного гормону греліну знижується. Зараз встановлено, що пацієнти з ожирінням стійкі до лептину.

Адипонектин і резистин нещодавно описані секреторні продукти жирової тканини. Адипонектин виділяється жировими клітинами і циркулює в крові. Концентрація адипонектину в плазмі знижена у тварин і людей, які страждають ожирінням, а також у хворих на цукровий діабет 2 типу. Адипонектин стимулює окислення жирних кислот, знижує рівень

тригліцеридів у плазмі крові та покращує метаболізм глюкози за рахунок підвищення чутливості до інсуліну. Крім того, адипонектин пригнічує запальний процес і, можливо, атерогенез, пригнічуючи міграцію моноцитів/макрофагів і їх трансформацію в пінисті клітини. Адипонектин у плазмі нижчий у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, ніж у здорових людей із відповідним індексом маси тіла. Гіпоадипонектинемія може сприяти інсулінорезистентності та прискореному атерогенезу, пов'язаному з ожирінням.

Резистин є членом нещодавно відкритої сімейства секреторних білків, що досягають цистеїну, які називаються «резистиноподібними молекулами» (RELM) або «знайомими в зоні запалення» (FIZZ), разом із FIZZ1/RELMalpha та FIZZ2/RELMbeta.

Нами проведено оцінку сироваткового рівня греліну, лептину, резистину та адипонектину у пацієнтів із метаболічним синдромом (табл. 4.1).

Статистично значущі відмінності виявлено при порівнянні лептину, нг/мл, греліну загального, нг/мл, адипонектину, мкг/мл, резистину, нг/мл залежно від групи ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно). Так встановлено значне зростання концентрації лептину крові у пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$) (рис. 4.1).

Натомість у пацієнтів із ожирінням відмічалось зменшення практично у два рази рівня загального греліну (рис. 4.2). Високі показники концентрації даного гормону у пацієнтів без проявів МС свідчать про компенсаторний його вплив на енергетичний обмін.

Нами відмічено зниження концентрації адипонектину в 1,67 рази порівняно із контрольною групою (рис. 4.3).

Таблиця 4.1 – Порівняльна оцінка концентрації лептину, греліну, адипонектину, резистину у пацієнтів з метаболічним синдромом та групи контролю

Параметр	Група	M±SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	n	p
Лептин, нг/мл	контроль	5	5 – 6	48	<0,001*
	МС	40	23 – 52	76	
Грелін загальний, нг/мл	контроль	1116	967 – 1268	48	<0,001*
	МС	646	575 – 843	76	
Адипонектин, μг/мл	контроль	10	9 – 11	48	<0,001*
	МС	6	6 – 6	76	
Резистин, нг/мл	контроль	4±1	3 – 4	48	<0,001*
	МС	9±1	8 – 9	76	

Примітка. * – різниця є статистично достовірною (p<0,05).

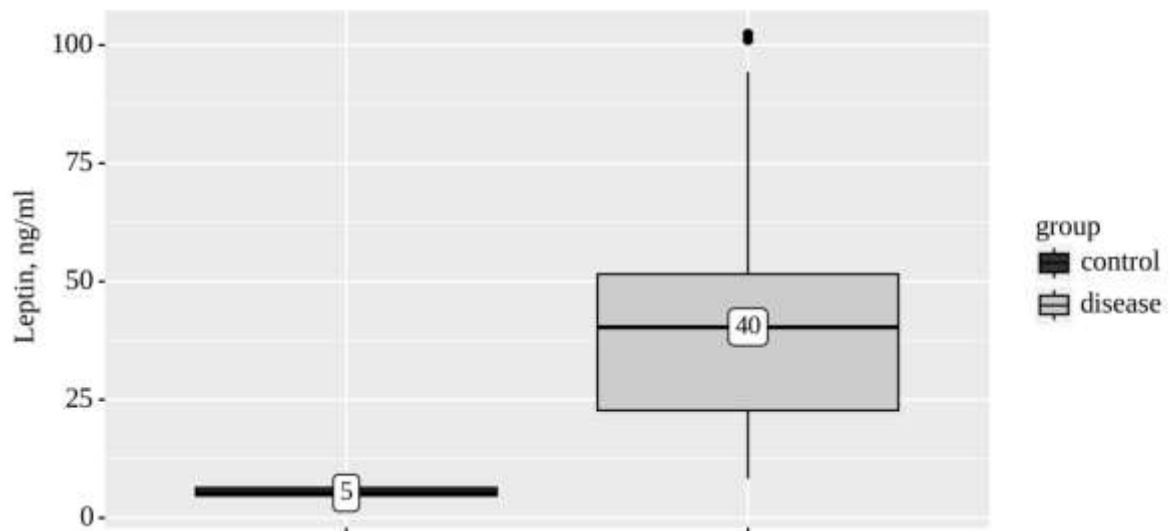


Рисунок 4.1 – Концентрація лептину, нг/мл в обох групах

Високий рівень резистину в сироватці крові через його прозапальні властивості був пов'язаний з розвитком резистентності до інсуліну та діабету

2 типу (ЦД 2 типу), атеросклерозом і серцево-судинними захворюваннями. В нашому дослідженні також встановлено зростання рівня резистину у 2,25 рази порівняно із групою контролю (рис. 4.4).

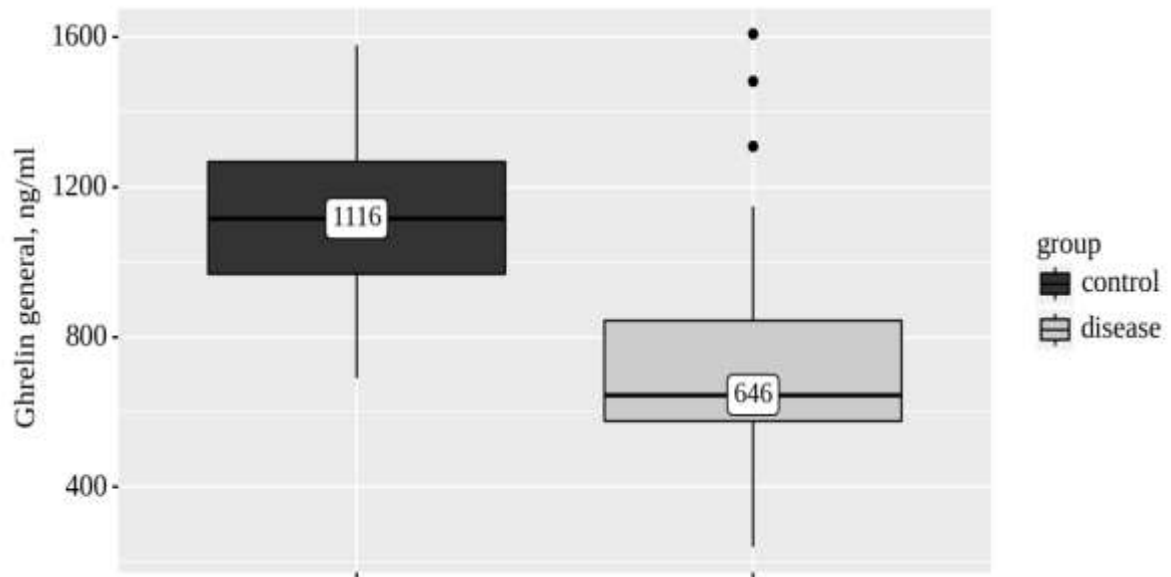


Рисунок 4.2 – Концентрація греліну загального, нг/мл в обох групах

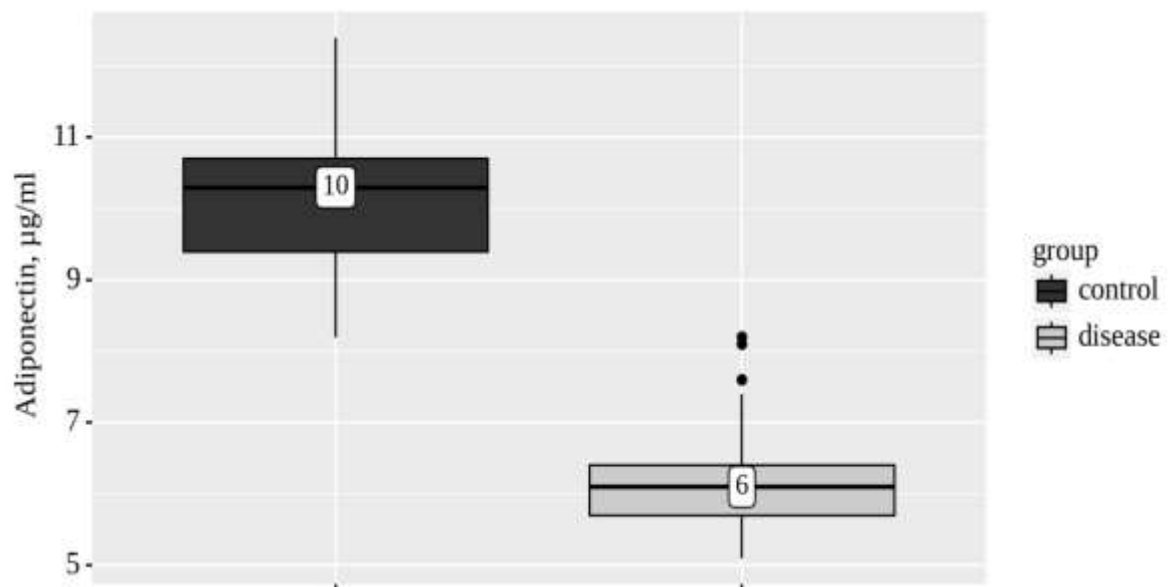


Рисунок 4.3 – Концентрація адиронектину, µг/мл в обох групах

Наступним етапом став аналіз рівня концентрації даних гормонів у пацієнтів із МС та різним ступенем ожиріння (табл. 4.2, рис. 4.5–4.8).



Рисунок 4.4 – Концентрація резистину, нг/мл в обох групах

Таблиця 4.2 – Порівняльна оцінка концентрації лептину, греліну, адипонектину, резистину у пацієнтів з метаболічним синдромом та різним ступенем ожиріння

Параметр	Група	M±SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	n	p
1	2	3	4	5	6
Лептин, нг/мл	контроль	5	5 – 6	48	<0,001* p _{2ст – контроль} <0,001 p _{3ст – контроль} <0,001
	1 ст. ожиріння	18	14 – 26	5	
	2 ст. ожиріння	22	18 – 36	28	
	3 ст. ожиріння	48	41 – 65	43	
Грелін загальний, нг/мл	контроль	1116	967 – 1268	48	<0,001* p _{2ст – контроль} <0,001 p _{3ст – контроль} <0,001 p _{2ст – 1ст} = 0,020 p _{3ст – 1ст} <0,001
	1 ст. ожиріння	1148	1073 – 1308	5	
	2 ст. ожиріння	770	615 – 866	28	
	3 ст. ожиріння	606	537 – 658	43	

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
Адипонектин, мкг/мл	контроль	10	9 – 11	48	$<0,001^*$ $p_{2\text{ст} - \text{контроль}} <0,001$ $p_{3\text{ст} - \text{контроль}} <0,001$
	1 ст. ожиріння	8	7 – 8	5	
	2 ст. ожиріння	6	6 – 6	28	
	3 ст. ожиріння	6	6 – 6	43	
Резистин, нг/мл	контроль	4±1	3 – 4	48	$<0,001^*$ $p_{\text{контроль} - 1\text{ст}} <0,001$ $p_{\text{контроль} - 2\text{ст}} <0,001$ $p_{\text{контроль} - 3\text{ст}} <0,001$ $p_{1\text{ст} - 3\text{ст}} = 0,007$
	1 ст. ожиріння	8±1	7 – 8	5	
	2 ст. ожиріння	8±1	8 – 9	28	
	3 ст. ожиріння	9±1	9 – 10	43	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

Відповідно до наведеної таблиці 4.2, при порівнянні лептину, нг/мл, греліну загального, нг/мл, адипонектину, мкг/мл, резистину, нг/мл виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p < 0,001$).

Як видно із рисунку 4.5, відмічається прогресивне збільшення концентрації лептину в сироватці крові залежно від ступеня ожиріння. Слід вважати, що при ожирінні, вже навіть першого ступеня, має місце резистентність до лептину, можливо на етапі його транспортування через гематоенцефалічний бар'єр, а в певних випадках на пострецепторному рівні внаслідок ймовірної генетичної «поломки».

За результатами дослідження встановлено, що концентрація греліну знижувалася при збільшенні ступеня ожиріння, досягаючи мінімальних значень при ожирінні 3 ступеня порівняно з контрольною групою ($p = 0,02$) (рис. 4.6).

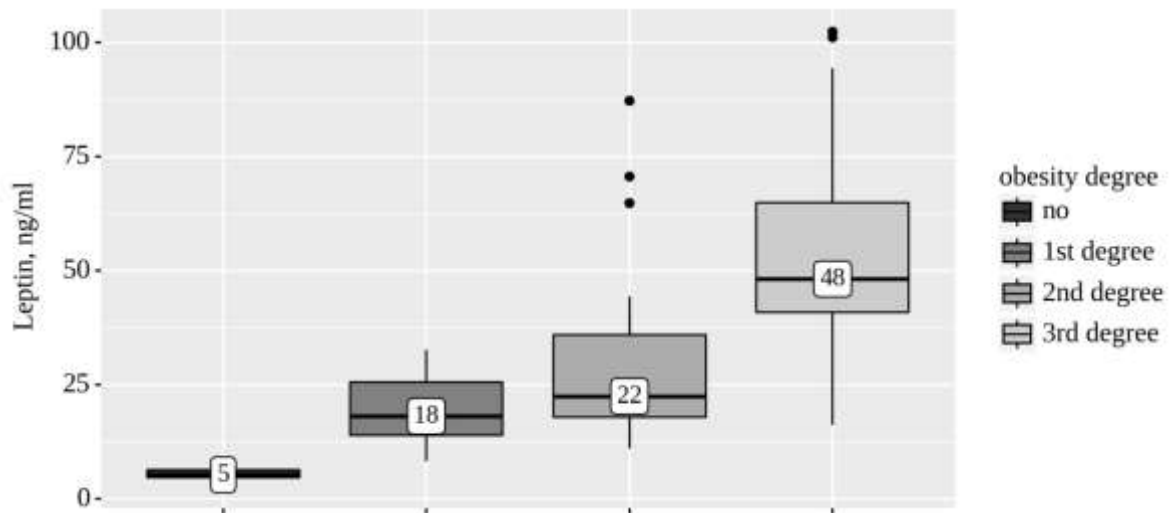


Рисунок 4.5 – Концентрація лептину, нг/мл залежно від ступеня ожиріння

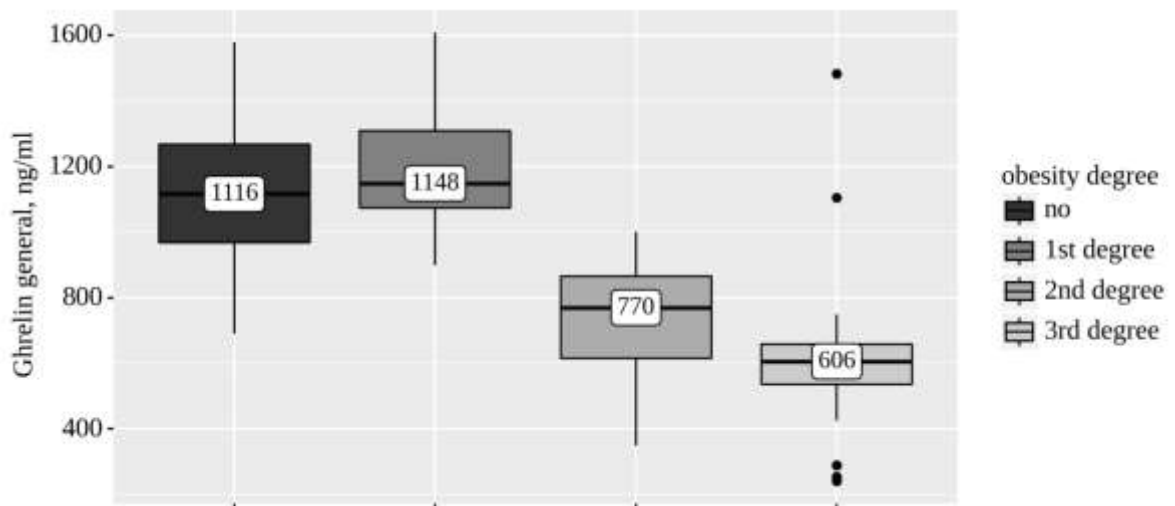


Рисунок 4.6 – Концентрація греліну загального, нг/мл залежно від ступеня ожиріння

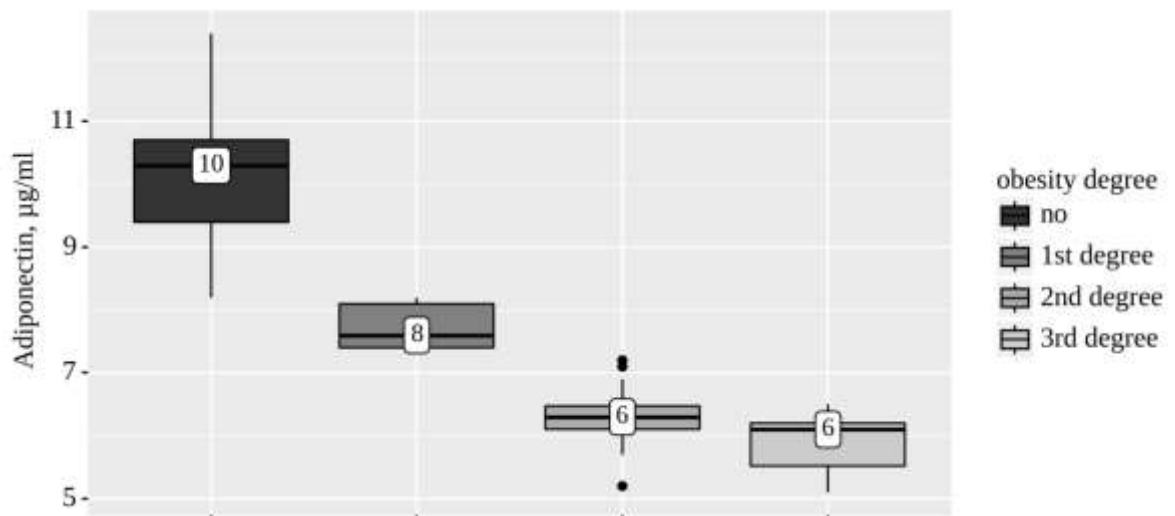


Рисунок 4.7 – Концентрація адипонектину, µг/мл залежно від ступеня ожиріння

Рівні сироваткового адипонектину знижуються з ожирінням і позитивно пов'язані з чутливістю до інсуліну. Як видно із рисунку 4.7, встановлено достовірне зниження концентрації адипонектину із зростанням ступеня ожиріння ($p < 0,001$).

Резистин, гормон, що виділяється з жирової тканини, протидіє інсуліну та порушує гомеостаз глюкози. Це, в свою чергу, призводить до розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Таким чином, резистин виступає, як сполучна ланка між вісцеральним ожирінням і діабетом. В нашому дослідженні, рівень резистину зростав практично вдвічі у пацієнтів із «тяжким» ожирінням порівняно із групою контролю (рис. 4.8).

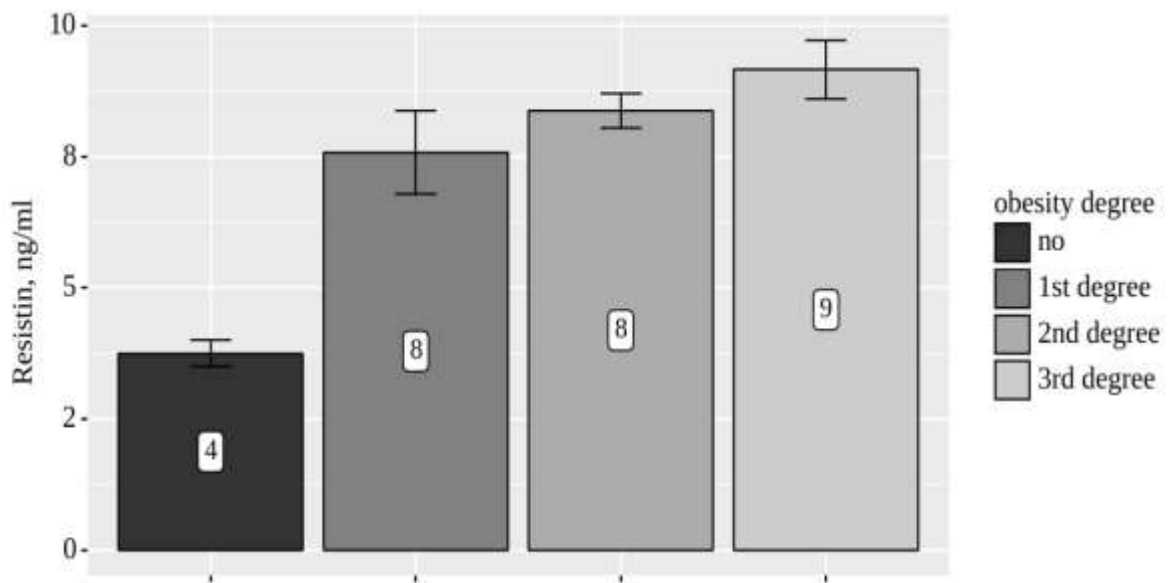


Рисунок 4.8 – Концентрація резистину, нг/мл залежно від ступеня ожиріння

Порівняльна оцінка інших показників метаболічних порушень у групі з ожирінням та контрольною групою наведено в таблиці 4.3.

Аналіз даних таблиці 4.3 показав наявність суттєвої достовірної різниці між двома групами за такими показниками: інсулін, індекс Саго, АлАТ та АсАТ, що вказує на дисбаланс обмінних процесів у пацієнтів з метаболічним синдромом. Несуттєвою виявилась різниця у пацієнтів з ожирінням та

контрольною групою за такими параметрами: глікемія, HbA1c, холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності та креатинін.

Таблиця 4.3 – Порівняльна оцінка метаболічних порушень у пацієнтів з ожирінням та контрольною групи

Параметр	Пацієнти з ожирінням (n=76)	Контрольна група (n=48)	p
Глікемія, ммоль/л	6,01±0,54	5,58±0,37	0,379
HbA1c, %	6,08±1,42	5,43±0,25	0,734
Інсулін, мкОД/мл	24,56±4,56	8,61±2,78	0,004
Індекс Саго	0,24	0,64	0,011
Холестерин, ммоль/л	6,21±1,43	5,83±1,12	0,835
ЛПНЩ, ммоль/л	3,68±1,04	3,47±1,09	0,889
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±1,02	1,42±0,89	0,859
Тригліцериди, ммоль/л	1,76±0,64	1,54±0,75	0,824
Коефіцієнт атерогенності	4,78±1,34	3,21±1,27	0,398
АлАТ	36,89±1,67	31,67±1,45	0,021
АсАТ	27,75±1,42	23,56±1,21	0,028
Креатинін, мкмоль/л	76,50±8,04	68,43±7,34	0,461

Концентрація інсуліну у пацієнтів достовірно була вища навіть при 1 ступені ожиріння порівняно з контрольною групою ($p=0,009$) і наростала зі збільшенням маси жирової тканини. Вираженість інсулінорезистентності зростала прямопропорційно ступеню ожиріння, про що свідчило зниження індексу Саго відносно ІМТ ($r=-0,95$).

Крім цього, ще однією функцією лептину є захист периферичних тканин від ектопічного накопичення ліпідів завдяки антистеатогенному ефекту та регулюванню гомеостазу жирних кислот. У пацієнтів з різним

ступенем ожиріння реєструється виражений дисбаланс тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ і ЛПВЩ зумовлений лептинорезистентністю, що ініціює та підсилює патологічний атерогенез та атеросклероз (табл. 4.4). Кореляційний аналіз залежності рівня лептину та ліпідних фракцій встановив такі зв'язки: ЛПВЩ ($r = -0,99$), тригліцериди ($r = +0,97$), коефіцієнт атерогенності ($r = +0,99$). Глікемія між підгрупами значуще не змінювалася ($p=0.11$). Проте встановлено достовірну залежність між ІМТ і величиною САТ – ($r = +0,88$).

Таблиця 4.4 – Порівняльна оцінка метаболічних порушень у пацієнтів з ожирінням різного ступеня

Параметр	1 ст ожиріння (n=5)	2 ст ожиріння (n=28)	3 ст ожиріння (n=43)	Контрольна група (n=48)
1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м ²	33,52±0,83	37,68±1,46	47,11 ±5,49	20,89±2,06
Глікемія, ммоль/л	5,68±0,59	6,01±0,54	6,09±0,49	5,58±0,37
НbA1c, %	5,59±0,42	6,22±1,33	6,10±1,70	5,43±0,25
Інсулін, мкОД/мл	21,44±3,89	23,56±4,67	27,89 ±5,21	8,61±2,78
Індекс Саго	0,26	0,26	0,22	0,64
Холестерин, ммоль/л	6,40±1,24	6,56±1,46	6,78±1,78	5,83±1,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,61±1,04	3,79±1,02	4,02±0,86	3,47±1,09
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±1,04	1,16±1,01	1,04±0,98	1,42±0,89
Тригліцериди, ммоль/л	1,71±0,38	1,86±0,42	1,95±0,74	1,54±0,75

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
Коефіцієнт атерогенності	4,12±1,56	4,47±1,18	4,78±1,40	3,21±1,27
АлАТ	35,67±1,15	37,89±1,34	40,11±1,23	31,67±1,45
АсАТ	27,01±1,78	26,75±1,23	28,85±1,12	23,56±1,21
Креатинін, мкмоль/л	73,30±7,01	74,50±7,67	79,55±7,04	68,43±7,34

Оцінюючи отримані дані метаболічних порушень при розподілі пацієнтів за типом ожиріння не встановлено достовірної різниці за досліджуваними показниками (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Порівняльна оцінка метаболічних порушень у пацієнтів з ожирінням різного типу

Параметр	Абдомінальний тип ожиріння (n=23)	Глютеофеморальний тип ожиріння (n=53)	p
1	2	3	4
ІМТ, кг/м ²	41,52±6,78	37,45±4,67	0,623
НbA1c, %	6,08±1,42	6,12±0,45	0,978
Інсулін, мкОД/мл	24,56±4,56	18,23±3,80	0,292
Індекс Саго	0,24	0,33	0,888
Грелін загальний	747,54±338,65	843,32±287,64	0,830
Лептин	42,14±6,77	39,86±7,89	0,827
Холестерин, ммоль/л	6,21±1,43	6,63±1,72	0,851
ЛПНЩ, ммоль/л	3,68±1,04	3,78±1,12	0,948
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±1,02	1,13±0,92	0,971
Тригліцериди, ммоль/л	1,76±0,64	1,81±0,72	0,958

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
Коефіцієнт атерогенності	4,23±1,34	4,21±1,34	0,991
АлАТ	36,89±1,67	40,55±1,23	0,085
АсАТ	27,75±1,42	27,43±1,15	0,861
Креатинін, мкмоль/л	76,50±8,04	80,43±6,84	0,711

Проведений аналіз підтвердив наявність дисбалансу орексигенних та аноресигенних гормонів у пацієнтів з ожирінням, при цьому відмічено прогресивне зростання концентрації лептину, інсуліну, резистину та зниження рівня греліну та адипонектину зі збільшенням ступеня ожиріння.

Наступним етапом було прогнозування ймовірності розвитку МС залежно від концентрації лептину, греліну, адипонектину, резистину. При оцінці залежності ймовірності захворювання від концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу були отримані наступні криві (рис. 4.9, 4.10).

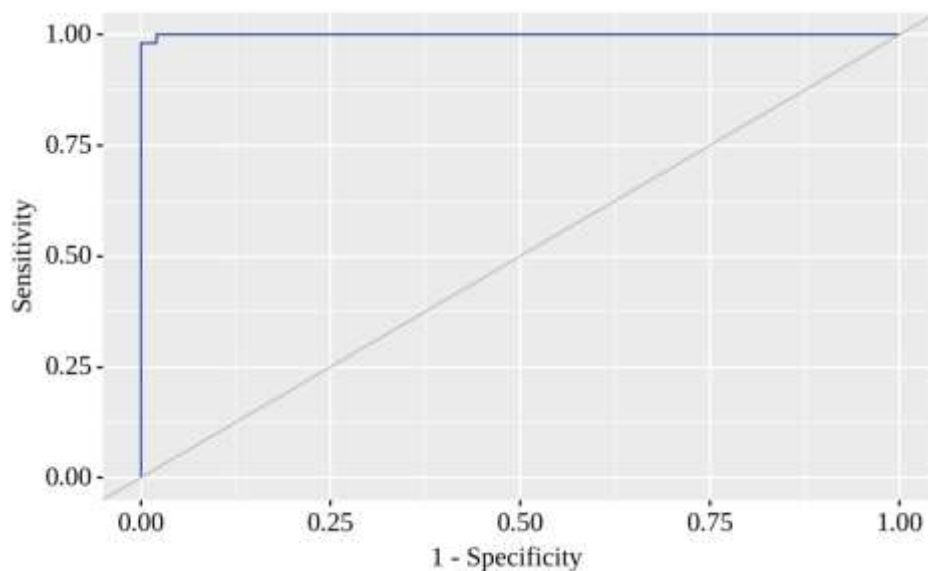


Рисунок 4.9 – ROC-крива, що характеризує залежності ймовірності МС від концентрації лептину, нг/мл

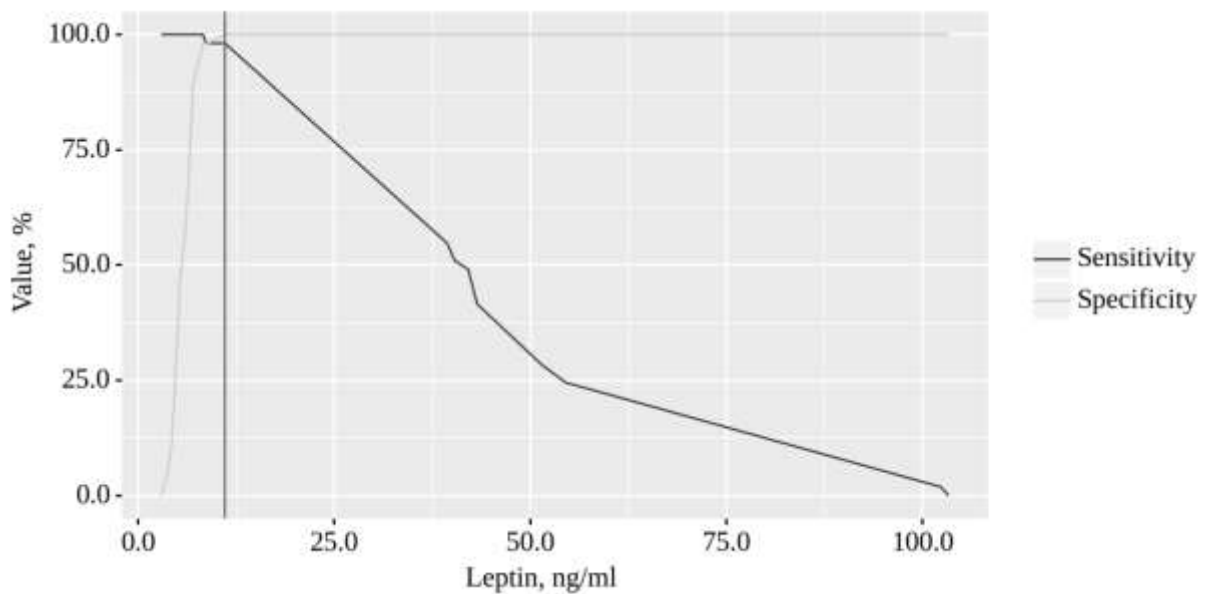


Рисунок 4.10 – Аналіз чутливості та специфічності для концентрації лептину, нг/мл

Площа під кривою ROC становила $1,000 \pm 0,002$ з 95 % ДІ: 0,996 – 1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення лептину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 11,060. Якщо лептин, нг/мл був більшим або дорівнює цьому значенню, було передбачено захворювання. Чутливість і специфічність методу становили 98,1 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від рівня загального греліну, нг/мл за допомогою ROC-аналізу отримано наступну криву (рис. 4.11, 4.12).

Площа під кривою ROC становила $0,898 \pm 0,033$ з 95 % ДІ: 0,833 – 0,962. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення загального греліну, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 870,560. Якщо загальний грелін, нг/мл був меншим за це значення, передбачали захворювання. Чутливість і специфічність методу становили 77,4 і 95,8 % відповідно.

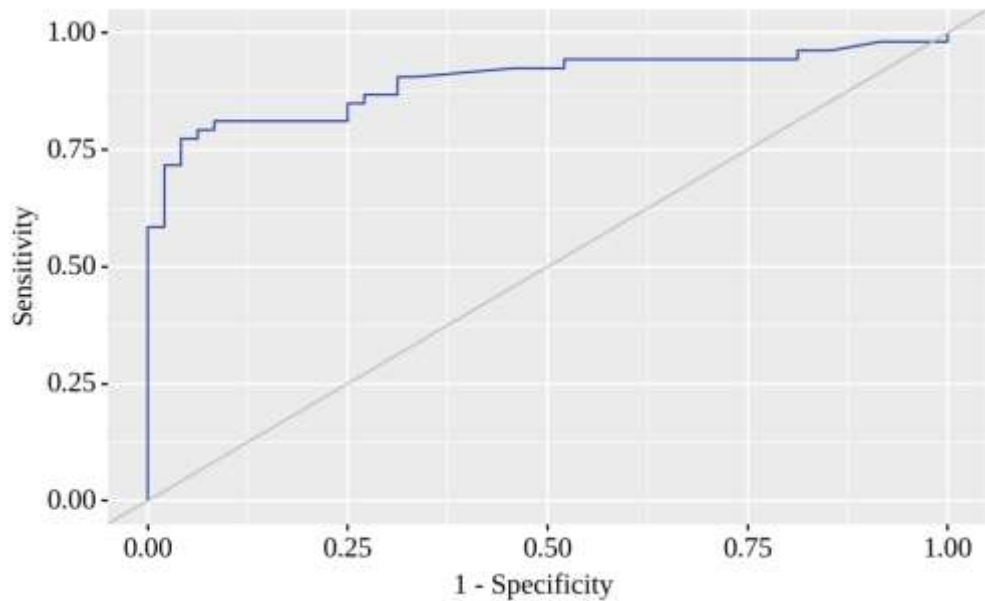


Рисунок 4.11 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності розвитку МС від концентрації греліну загального, нг/мл

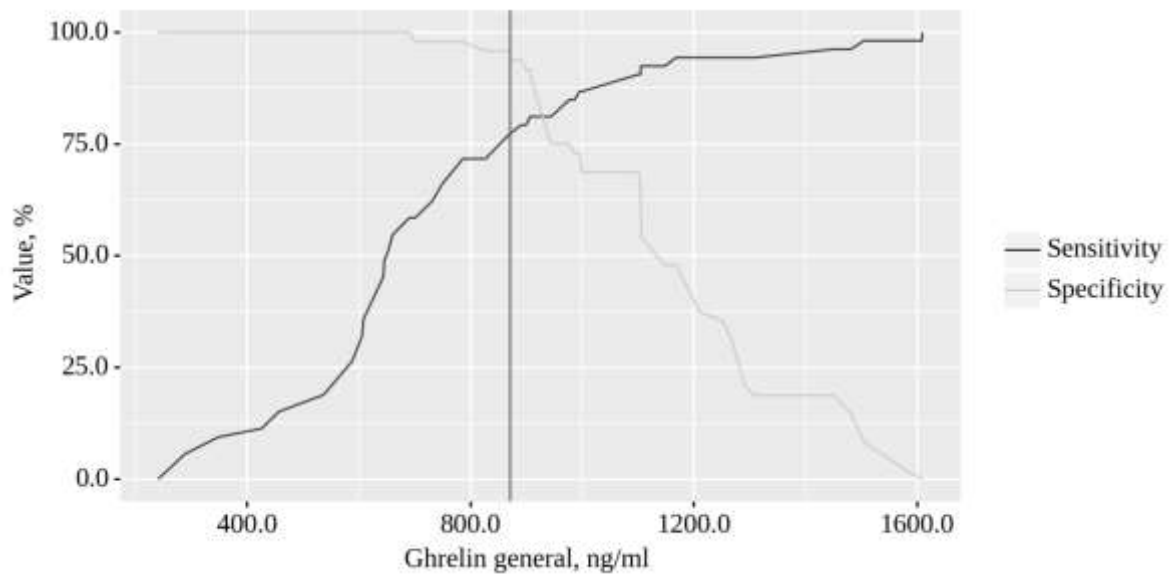


Рисунок 4.12 – Аналіз чутливості та специфічності концентрації греліну загального, нг/мл

При оцінці залежності ймовірності захворювання від адипонектину, мкг/мл за допомогою ROC аналізу була отримана наступна крива (рис. 4.13, 4.14).

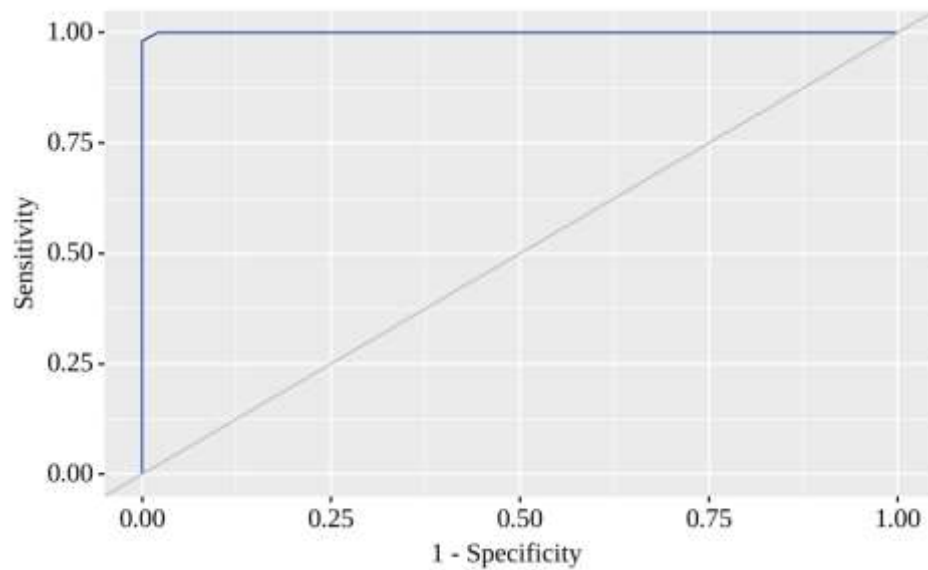


Рисунок 4.13 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності розвитку МС від концентрації адипонектину, мкг/мл

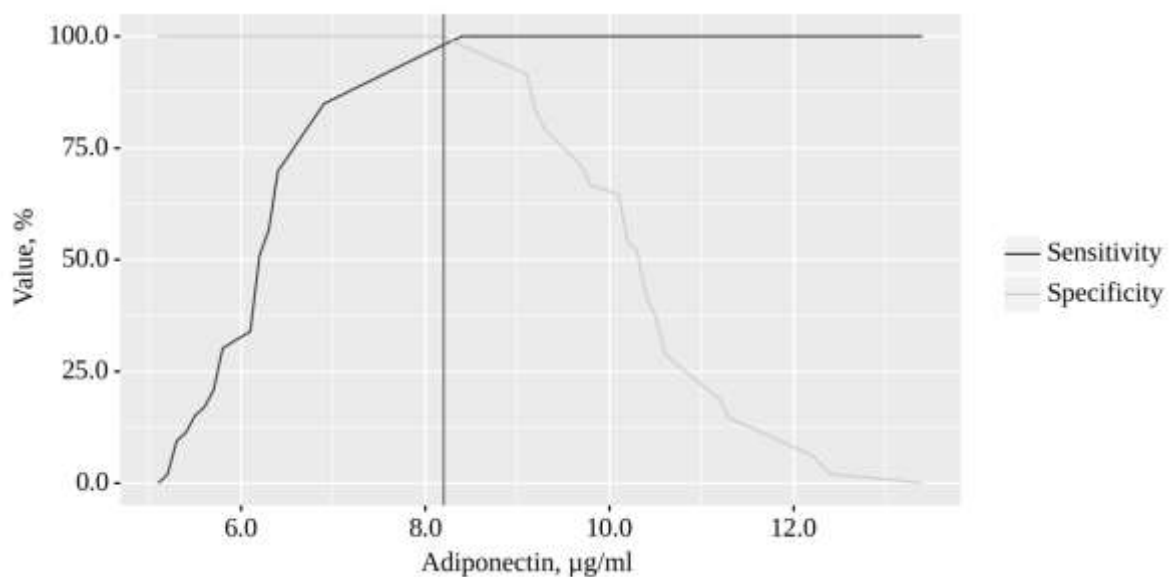


Рисунок 4.14 – Аналіз чутливості та специфічності концентрації адипонектину, мкг/мл

Площа під кривою ROC становила $1,000 \pm 0,001$ з 95 % ДІ: 0,997 – 1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення адипонектину, мкг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 8,200. Якщо адипонектин, мкг/мл був меншим за це значення,

передбачали захворювання. Чутливість і специфічність методу становили 98,1 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від резистину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 4.15, 4.16).

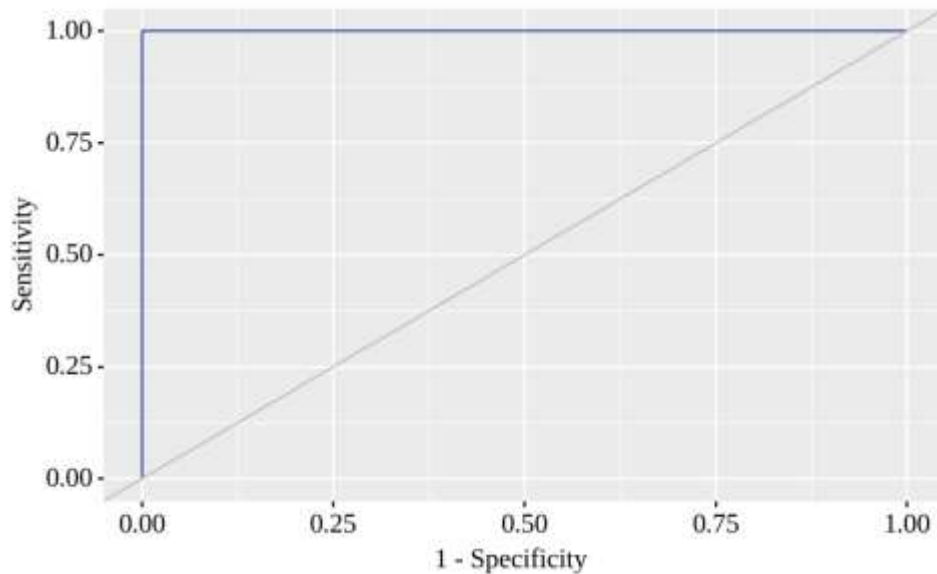


Рисунок 4.15 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності розвитку МС від концентрації резистину, нг/мл

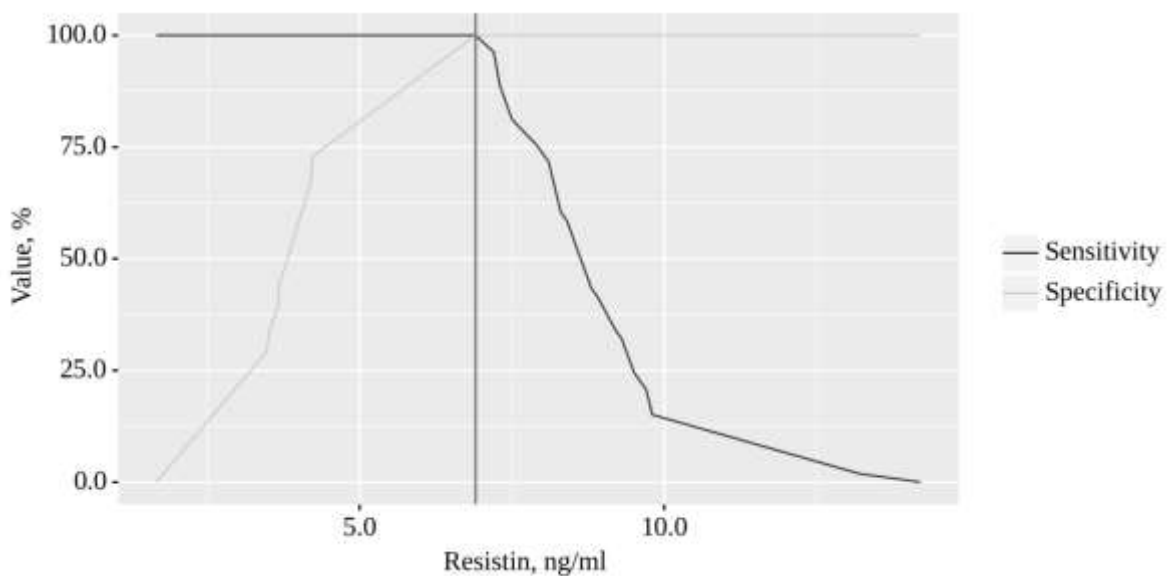


Рисунок 4.16 – Аналіз чутливості та специфічності концентрації резистину, нг/мл

Площа під кривою ROC становила $1,000 \pm 0,000$ з 95 % ДІ: 1,000 – 1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення резистину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 6,900. Якщо резистин, нг/мл був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачалося захворювання. Чутливість і специфічність методу становили 100,0 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від HbA1c, % за допомогою ROC-аналізу була отримана така крива (рис. 4.17, 4.18).

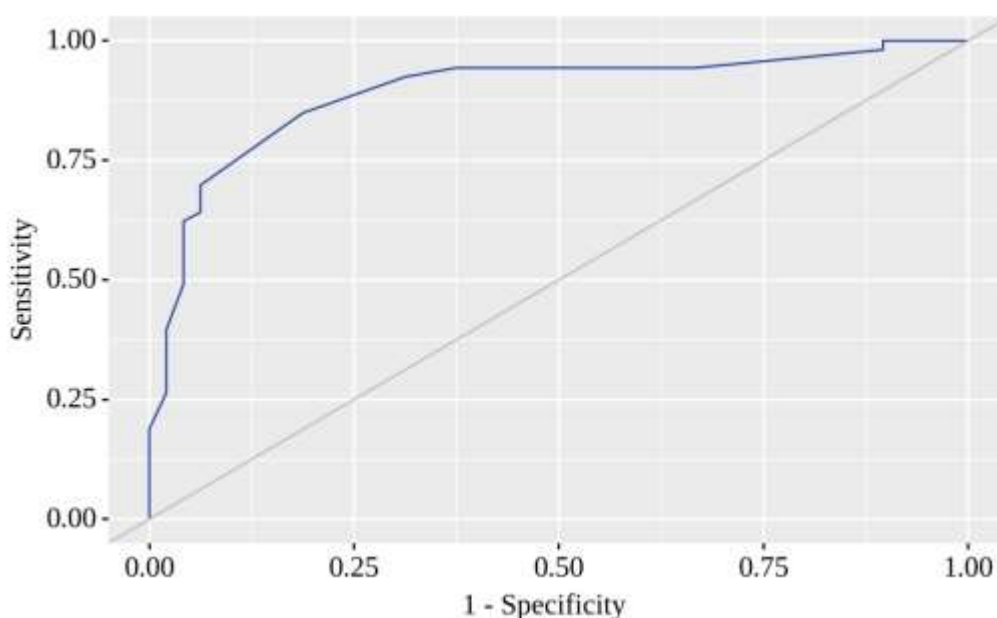


Рисунок 4.17 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності розвитку МС від концентрації HbA1c, %

Площа під кривою ROC становила $0,893 \pm 0,033$ з 95 % ДІ: 0,829 – 0,957. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення HbA1c, %, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 5,700. Якщо HbA1c, % був більшим або дорівнює цьому значенню, було передбачено захворювання. Чутливість і специфічність методу становили 84,9 і 81,2 % відповідно.

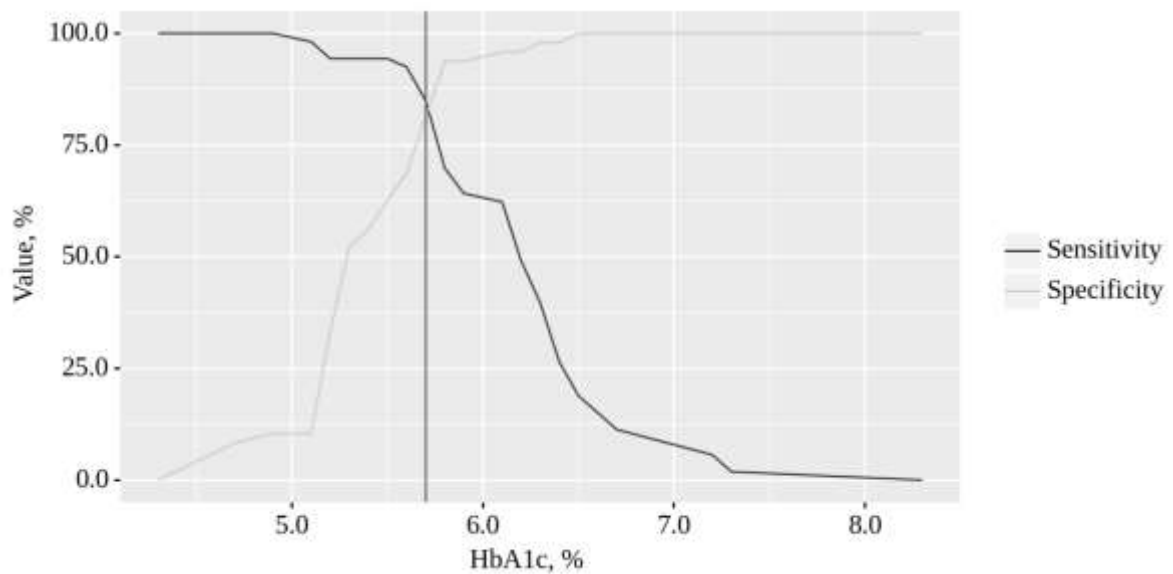


Рисунок 4.18 – Аналіз чутливості та специфічності концентрації HbA1c, %

Ми провели кореляційний аналіз зв'язку між ІМТ і досліджуваними гормонами (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Результати кореляційного аналізу зв'язку між ІМТ та гормонами

Параметр	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила зв'язку (шкала Chaddock)	p
ІМТ – Лептин, нг/мл	0.787	сильний	<0,001*
ІМТ – грелін загальний, нг/мл	-0.678	середній	<0,001*
ІМТ – адипонектин, μ г/мл	-0.833	сильний	<0,001*
ІМТ – резистин, нг/мл	0.804	сильний	<0,001*

Примітка. * – різниця є статистично достовірною ($p < 0,05$).

Було встановлено сильну позитивну кореляцію між лептином, нг/мл та ІМТ. Спостережувана залежність лептину, нг/мл від ІМТ описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Leptin, ng/ml}} = 1.647 \times X_{\text{ІМТ}} - 28.622$$

При збільшенні ІМТ на 1,647 слід очікувати зміни лептину, нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 54,5 % спостережуваної дисперсії лептину, нг/мл (рис. 4.19).

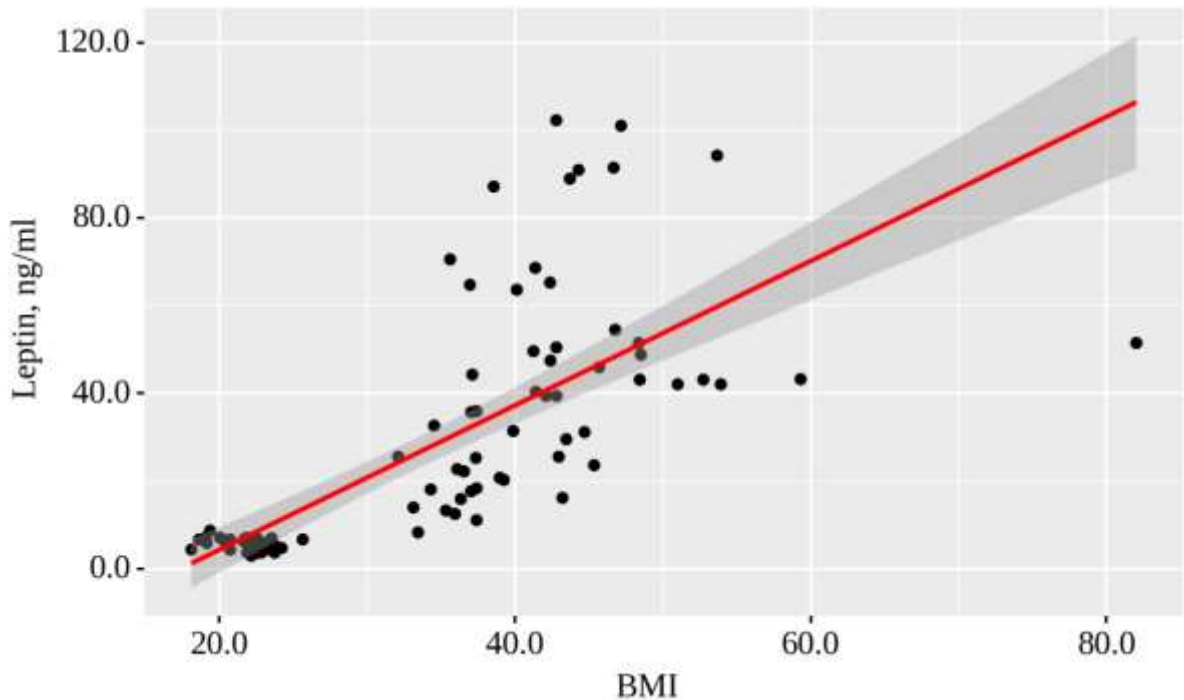


Рисунок 4.19 – Лінія регресії, що характеризує залежність лептину, нг/мл від ІМТ

Встановлено середньої сили кореляційний негативний зв'язок між греліном загальним, нг/мл та ІМТ. Спостережувана залежність загального греліну, нг/мл від ІМТ описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Ghrelin general, ng/ml}} = -19.129 \times X_{\text{ВМІ}} + 1543.287$$

При зниженні ІМТ на 19,129 слід очікувати зміни загального греліну, нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі пояснюється 44,6 % спостережуваної дисперсії загального греліну, нг/мл (рис. 4.20).

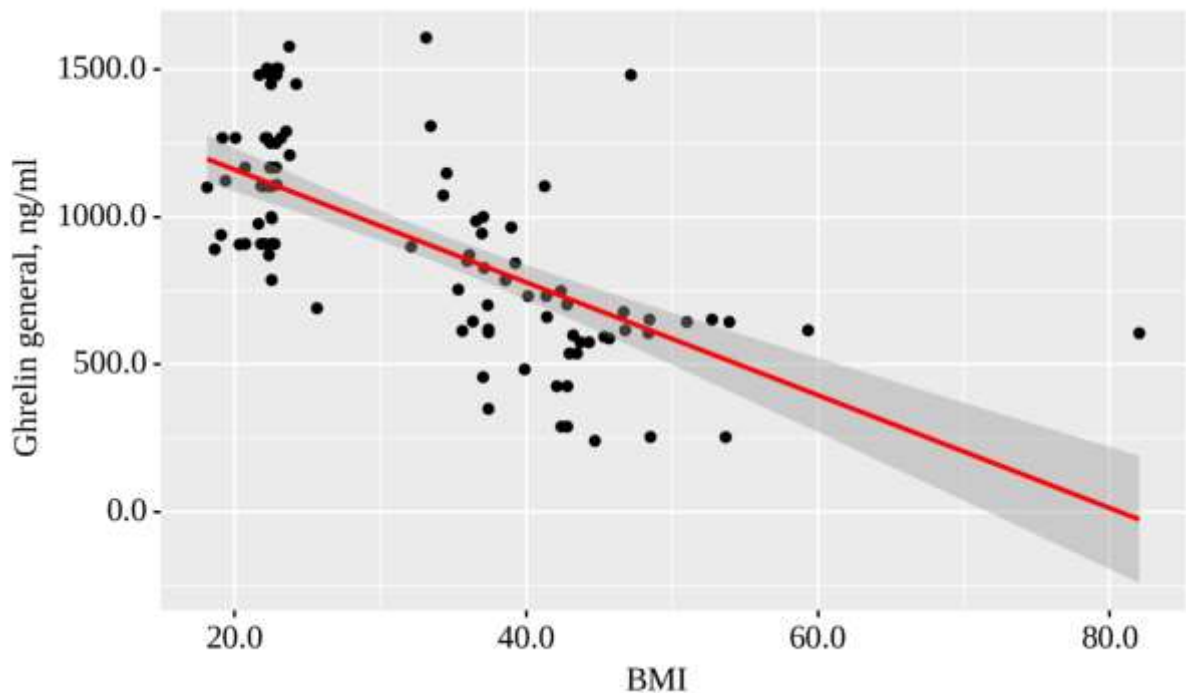


Рисунок 4.20 – Лінія регресії, що характеризує залежність греліну загального, нг/мл від ІМТ

Було встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок між адипонектином, мкг/мл та ІМТ. Спостережувана залежність адипонектину, мкг/мл від ІМТ описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Adiponectin, } \mu\text{g/ml}} = -0.158 \times X_{\text{BMI}} + 13.261$$

При зниженні ІМТ на 13,26 слід очікувати зміни адипонектину на 0,158 мкг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 72,9 % спостережуваної дисперсії адипонектину, мкг/мл (рис. 4.21).

Відмічено сильний позитивний кореляційний зв'язок між резистином, нг/мл та ІМТ. Спостережувана залежність резистину, нг/мл від ІМТ описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Resistin, ng/ml}} = 0.195 \times X_{\text{IMT}} - 0.015$$

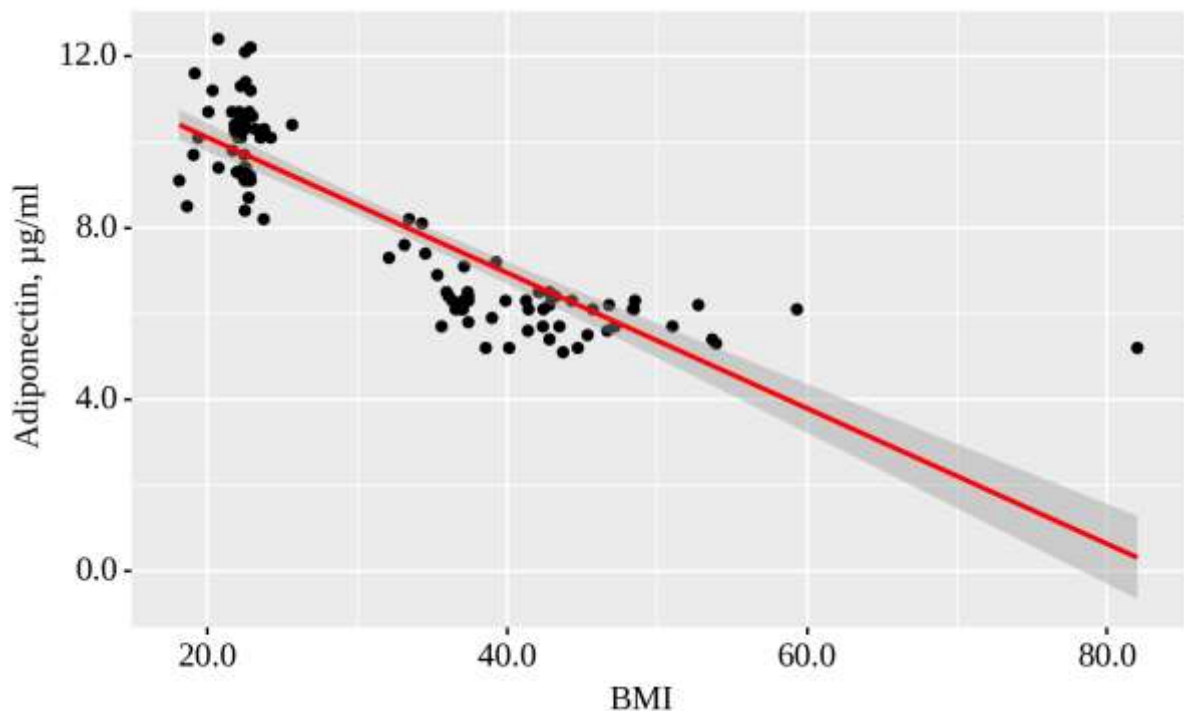


Рисунок 4.21 – Лінія регресії, що характеризує залежність адипонектину, мкг/мл від ІМТ

Зі збільшенням ІМТ на 15,0 слід очікувати зміни резистину на 0,195 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 70,6 % спостережуваної дисперсії резистину, нг/мл (рис. 4.22).

Результати проведеного кореляційного аналізу зв'язку між НbA1c, % і досліджуваними гормонами наведено в таблиці 4.7.

Було встановлено середній кореляційний позитивний зв'язок між лептином, нг/мл і НbA1c, %. Спостережувана залежність лептину, нг/мл від НbA1c, % описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Leptin, ng/ml}} = 20.361 \times X_{\text{HbA1c, \%}} - 91.16$$

При підвищенні НbA1c на 1% слід очікувати зміну лептину на 20,361 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 22,8 % спостережуваної дисперсії лептину, нг/мл (рис. 4.23).

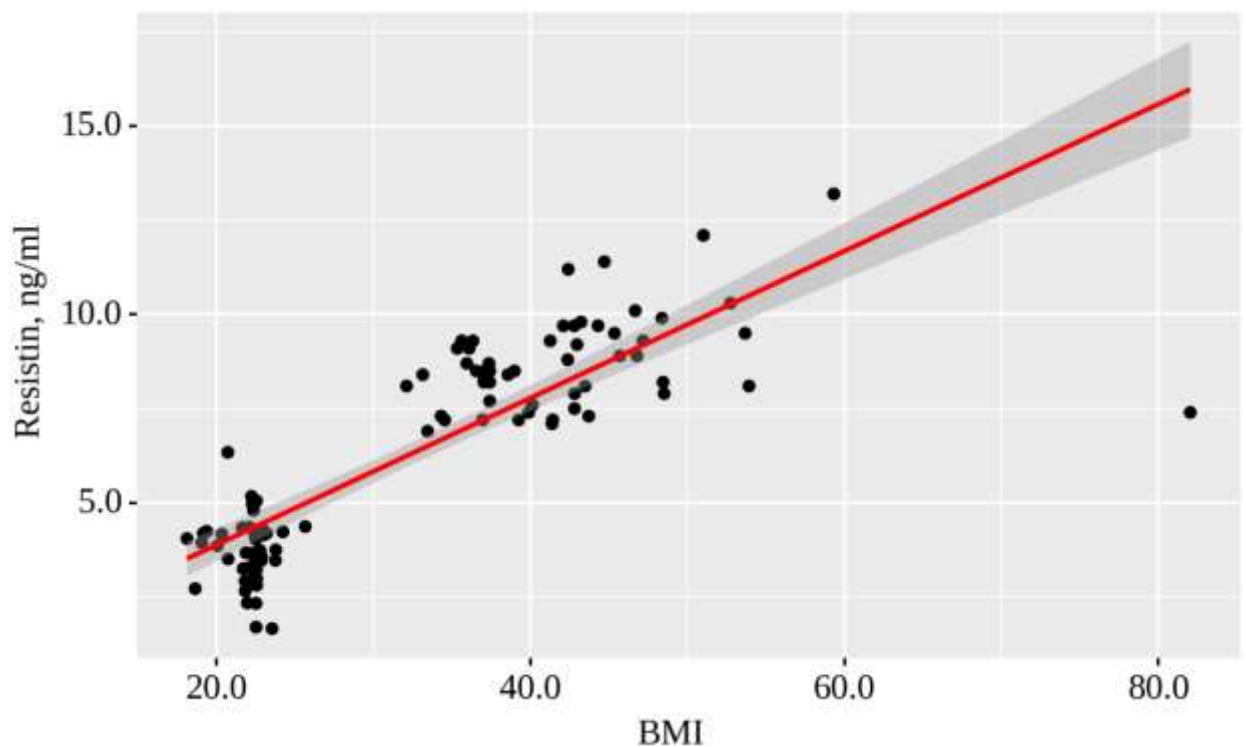


Рисунок 4.22 – Лінія регресії, що характеризує залежність резистину, нг/мл від ІМТ

Таблиця 4.7 – Результати кореляційного аналізу зв'язку між НbA1c, % і гормонами

Параметр	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила зв'язку (шкала Chaddock)	p
НbA1c, % – лептин, нг/мл	0.575	середній	<0,001*
НbA1c, % – грелін загальний, нг/мл	-0.536	середній	<0,001*
НbA1c, % – адипонектин, μ г/мл	-0.566	середній	<0,001*
НbA1c, % – резистин, ng/ml	0.630	середній	<0,001*

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

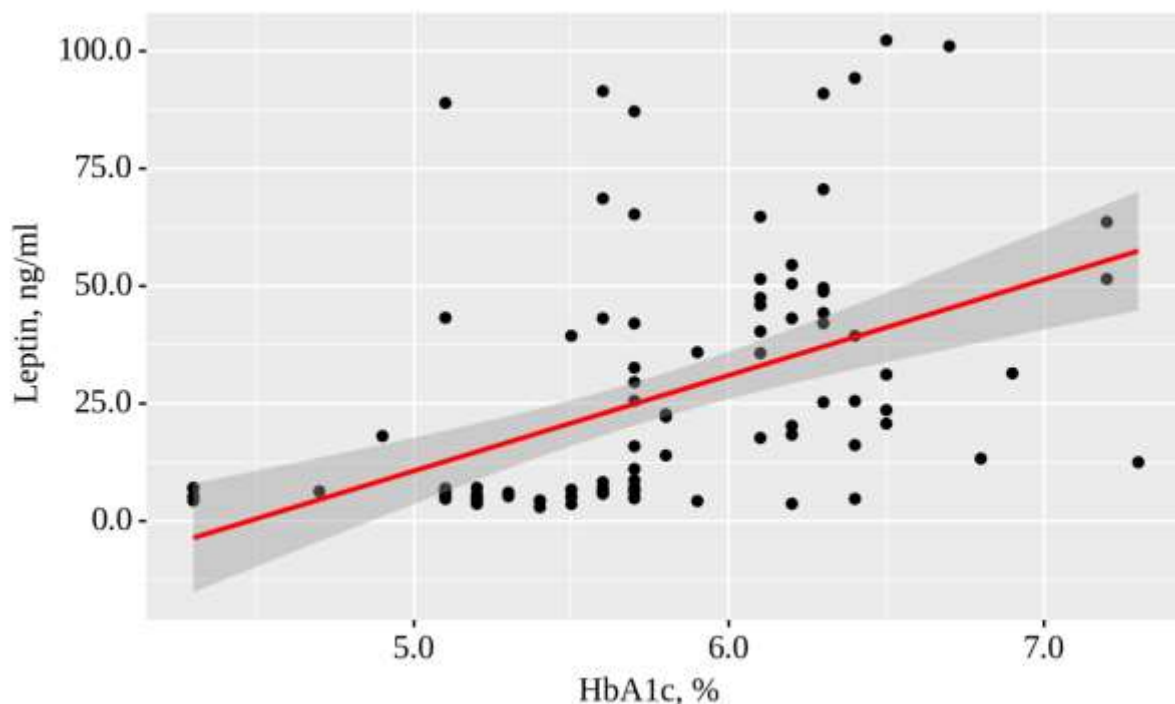


Рисунок 4.23 – Лінія регресії, що характеризує залежність лептину, нг/мл від HbA1c, %

Встановлено середній кореляційний негативний зв'язок між рівнем греліну загального, нг/мл і HbA1c, %. Спостережувана залежність загального греліну, нг/мл від HbA1c, % описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Ghrelin general, ng/ml}} = -282.955 \times X_{\text{HbA1c, \%}} + 2535.436$$

При зниженні HbA1c на 1 % слід очікувати зміни загального греліну на 282,955 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 26,7 % спостережуваної дисперсії загального греліну, нг/мл (рис. 4.24).

Середнього ступеня негативний кореляційний зв'язок відмічено між рівнем адипонектину, мкг/мл і HbA1c, %. Спостережувана залежність адипонектину, мкг/мл від HbA1c, % описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Adiponectin, }\mu\text{g/ml}} = -2.167 \times X_{\text{HbA1c, \%}} + 20.485$$

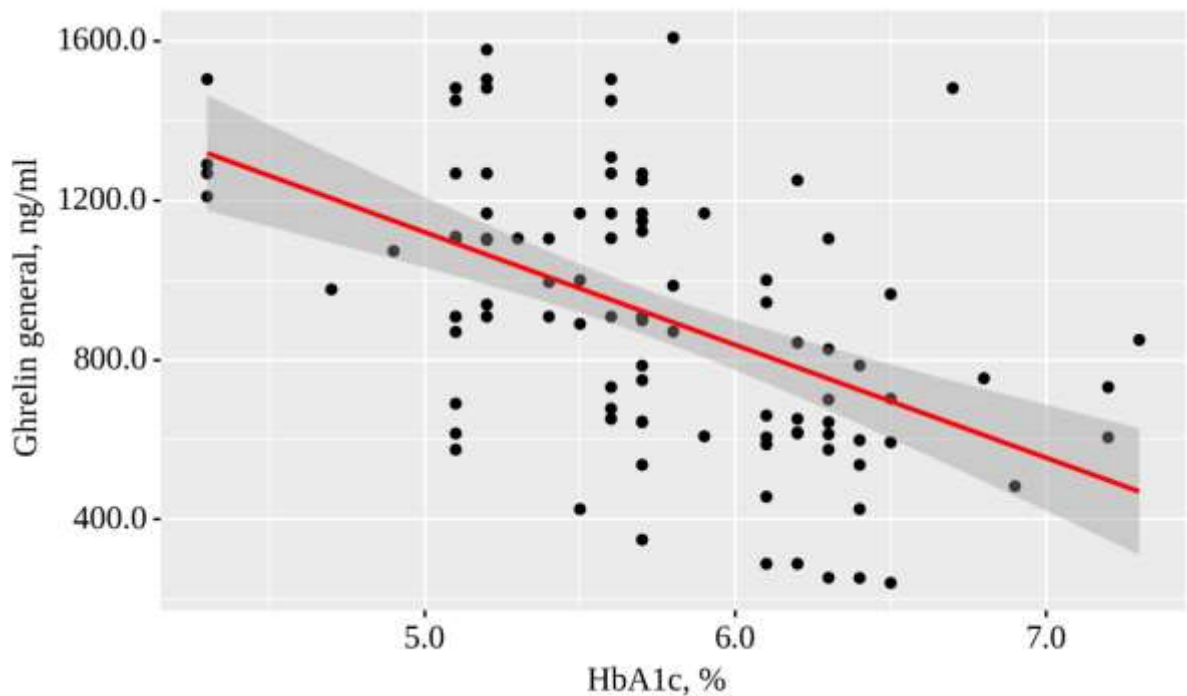


Рисунок 4.24 – Лінія регресії, що характеризує залежність греліну загального, нг/мл від HbA1c, %

При зниженні HbA1c на 1 % слід очікувати зміни адипонектину на 2,167 мкг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 37,6 % спостережуваної дисперсії адипонектину, мкг/мл (рис. 4.25).

Стверджено позитивну кореляційну залежність середнього ступеня між рівнем резистину, нг/мл і HbA1c, %. Спостережувана залежність резистину, нг/мл від HbA1c, % описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Resistin, ng/ml}} = 2.667 \times X_{\text{HbA1c, \%}} - 8.888$$

При підвищенні HbA1c на 1% слід очікувати зміни резистину на 2,667 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 36,1 % спостережуваної дисперсії резистину, нг/мл (рис. 4.26).

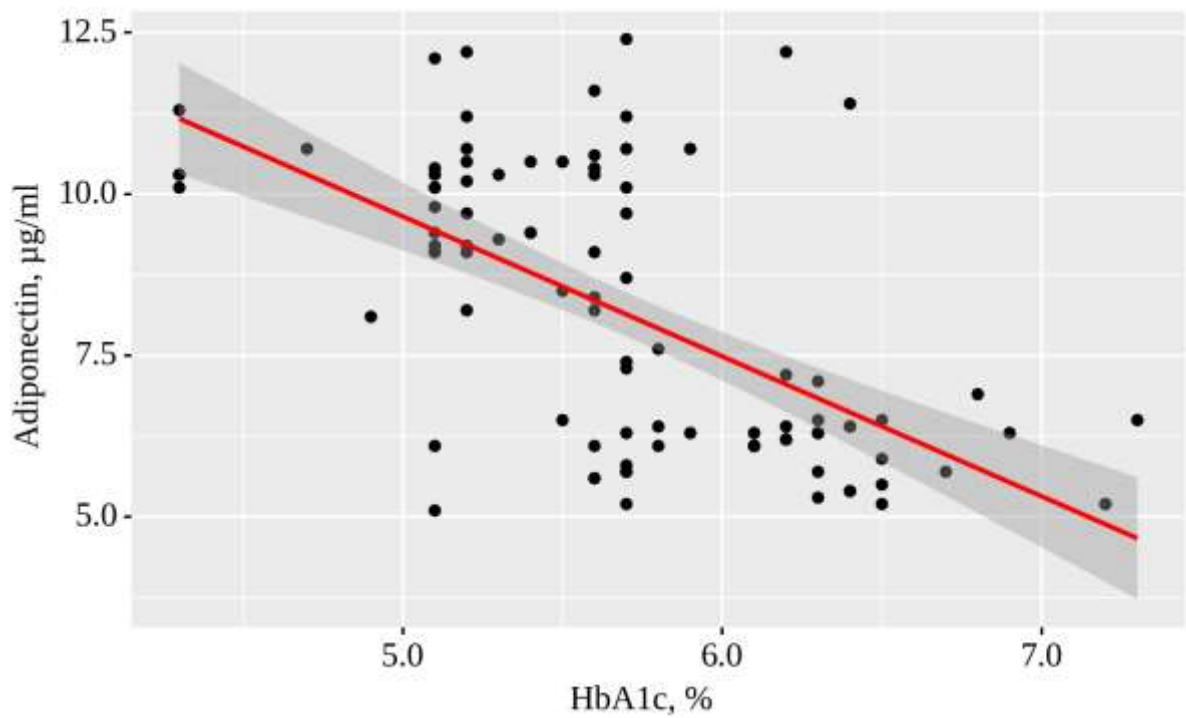


Рисунок 4.25 – Лінія регресії, що характеризує залежність адипонектину, мкг/мл від HbA1c, %

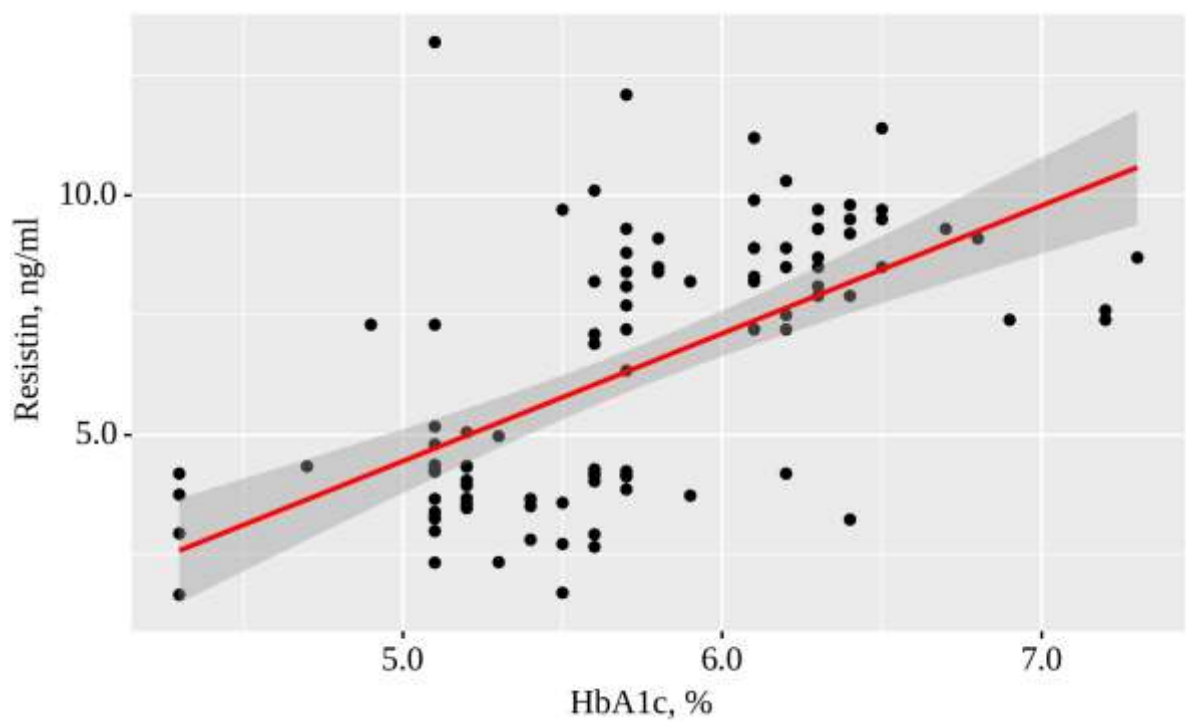


Рисунок 4.26 – Лінія регресії, що характеризує залежність резистину, нг/мл від HbA1c, %

Результати проведеного кореляційного аналізу зв'язку між лептином, нг/мл, і греліном в цілому, нг/мл, наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Результати кореляційного аналізу між лептином, нг/мл і греліном загальним, нг/мл

Параметр	Кореляційні характеристики		
	ρ	Сила зв'язку (шкала Chaddock)	p
Лептин, нг/мл – грелін загальний, нг/мл	-0.633	середній	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично достовірною (p<0,05).			

Встановлено середньої сили кореляційний негативний зв'язок між греліном загальним, нг/мл і лептином, нг/мл. Спостережувана залежність загального греліну, нг/мл від лептину, нг/мл описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Ghrelin general, ng/ml}} = -6.638 \times X_{\text{Leptin, ng/ml}} + 1084.794$$

При зниженні лептину на 1 нг/мл, слід очікувати зміни загального греліну на 6,638 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 26,7 % спостережуваної дисперсії загального греліну, нг/мл (рис. 4.27).

Ми провели кореляційний аналіз зв'язку між лептином, нг/мл, і адипонектином, мкг/мл (табл. 4.9). Встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок між адипонектином, мкг/мл і лептином, нг/мл.

Спостережувана залежність адипонектину, мкг/мл від лептину, нг/мл описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Adiponectin, } \mu\text{g/ml}} = -0.061 \times X_{\text{Leptin, ng/ml}} + 9.643$$

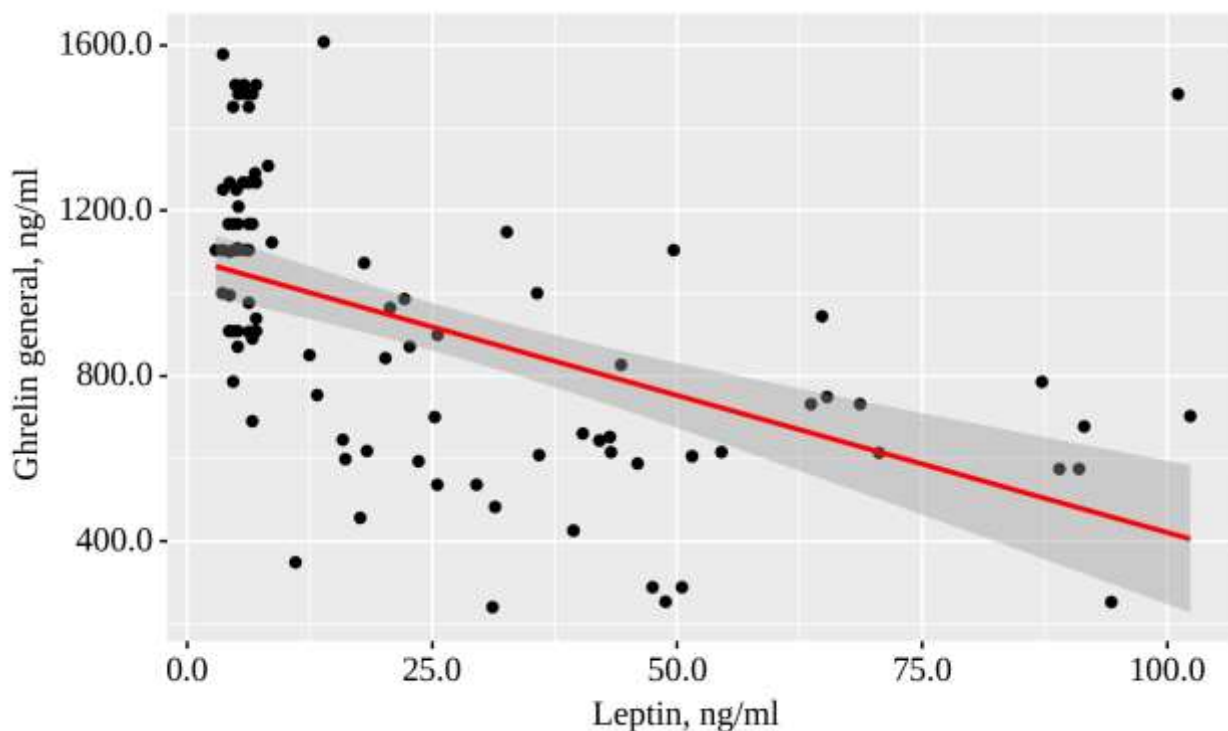


Рисунок 4.27 – Лінія регресії, що характеризує залежність рівня греліну загального, нг/мл від лептину, нг/мл

Таблиця 4.9 – Результати кореляційного аналізу асоціації між лептином, нг/мл та адипонектином, мкг/мл

Параметр	Кореляційні характеристики		
	ρ	сила зв'язку (шкала Chaddock)	p
Лептин, нг/мл – Адипонектин, мкг/мл	-0.818	сильний	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично достовірною ($p < 0,05$).			

При зниженні лептину на 1 нг/мл слід очікувати зміни адипонектину на 0,061 мкг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 54,8 % спостережуваної дисперсії адипонектину, мкг/мл (рис. 4.28).

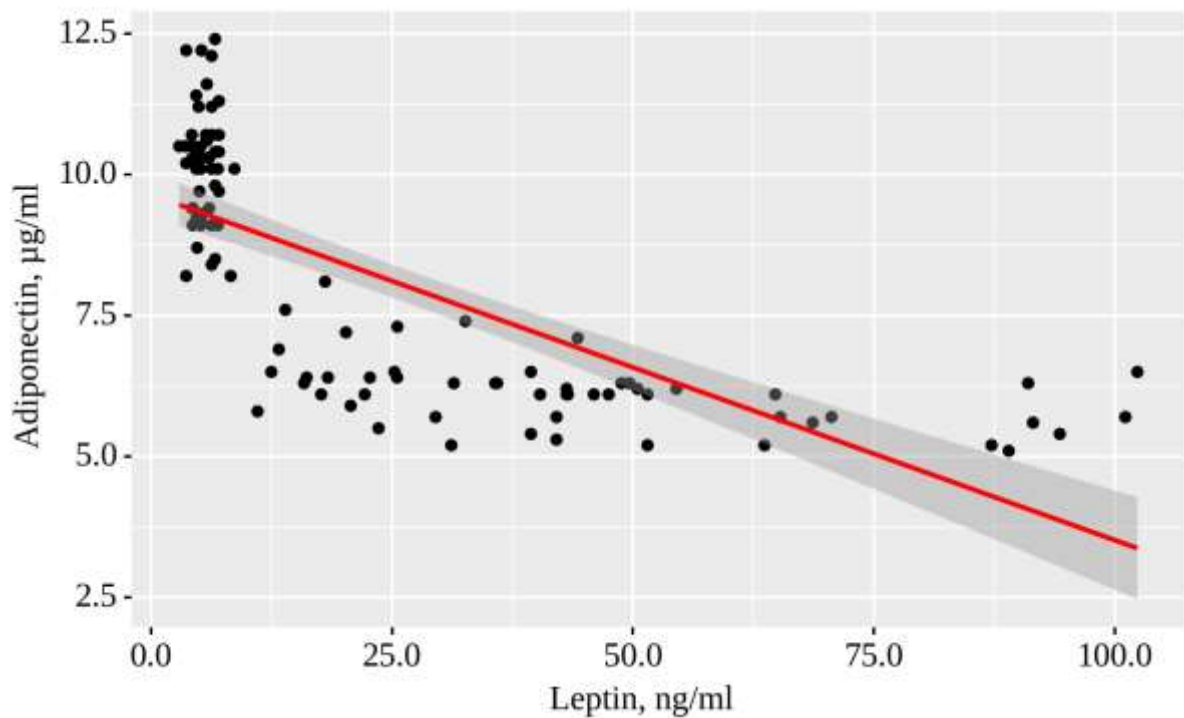


Рисунок 4.28 – Лінія регресії, що характеризує залежність адипонектину, мкг/мл від лептину, нг/мл

За результатами проведеного кореляційного аналізу асоціації між лептином, нг/мл і резистином, нг/мл, встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Результати кореляційного аналізу асоціації між лептином, нг/мл і резистином, нг/мл

Параметр	Кореляційні характеристики		
	ρ	сила зв'язку (шкала Chaddock)	p
Лептин, нг/мл – Резистин, нг/мл	0.776	сильний	<0,001*
Примітка. * – різниця є статистично достовірною ($p < 0,05$).			

Спостережувана залежність резистину, нг/мл від лептину, нг/мл, описується рівнянням лінійної регресії:

$$Y_{\text{Resistin, ng/ml}} = 0.072 \times X_{\text{Leptin, ng/ml}} + 4.557$$

При збільшенні лептину на 1 нг/мл слід очікувати зміни резистину на 0,072 нг/мл. Відповідно до коефіцієнта детермінації R^2 отриманої моделі було пояснено 47,5 % спостережуваної дисперсії резистину, нг/мл (рис. 4.29).

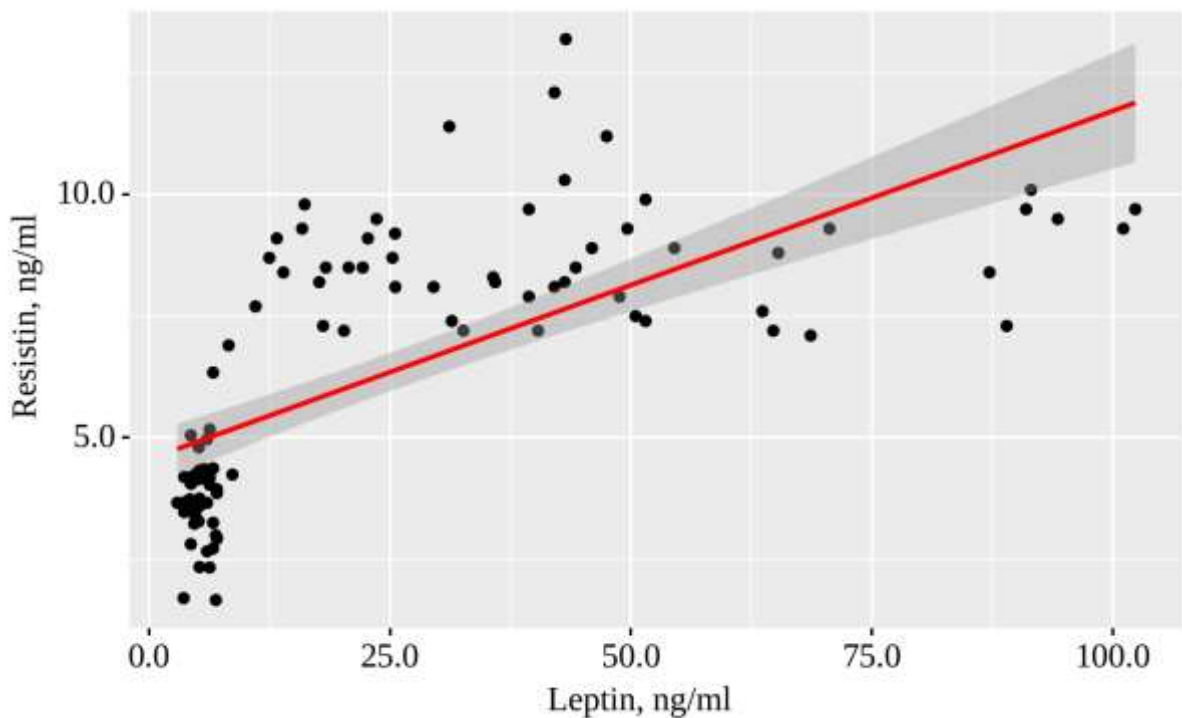


Рисунок 4.29 – Лінія регресії, що характеризує залежність резистину, нг/мл від лептину, нг/мл

Таким чином, встановлено статистично достовірні сильні та середньої сили кореляційні зв'язки між лептином, греліном, інсуліном, адипонектином, резистином та рівнем гліколізованого гемоглобіну у пацієнтів із метаболічним синдромом. Також за допомогою ROC аналізу оцінені рівні даних гормонів в прогнозованні ймовірності розвитку метаболічного синдрому.

Отримані дані є чіткими та достовірними біохімічними показники метаболічного синдрому для їх подальшого використання в якості маркерів ефективності проведених бариатричних операцій та порівняння їх різних типів.

4.2 Динаміка зміни гормональних маркерів метаболічного синдрому після різних типів бариатричних операцій

Аналіз доопераційних показників дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів та маркерів МС у пацієнтів, яким виконано бариатричні операції наведено в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11 – Доопераційні показники гормональних маркерів метаболічного синдрому перед виконанням різних типів бариатричних операцій

Показник	ЛГП (n=37)	ЛСГ (n=32)	БЕА (n=7)	p
HbA1c, %	6,09±0,21	6,11±0,17	5,97±0,15	0,623
Лептин, нг/мл	41,30±2,54	49,32±3,01	32,08±2,23	0,678
Грелін загальний, нг/мл	747,31±8,23	716,04±7,67	784,09±6,75	0,789
Адипонектин, мкг/мл	6,28±0,87	6,06±0,71	6,51±0,98	0,888
Резистин, нг/мл	8,41±0,87	9,06±0,78	8,19±0,96	0,830
Інсулін, мкОД/мл	26,56±4,56	27,44±3,89	26,11±3,42	0,827

Як видно із таблиці 4.11, при порівнянні за досліджуваними маркерами достовірної різниці не було виявлено, що вказує на репрезентативність та об'єктивність для подальшої оцінки їх динаміки після виконаних різних типів операцій. Проаналізовано дані показники залежно від ступеня ожиріння до етапу виконання різних типів бариатричних операцій (табл. 4.12–4.14).

Таблиця 4.12 – Доопераційні показники гормональних маркерів метаболічного синдрому перед виконанням ЛГП при першому ступені ожиріння

Показник	ЛГП (n=5)
НbA1c, %	5,54±0,21
Лептин, нг/мл	18,28±2,71
Грелін загальний, нг/мл	1157,64±10,34
Адипонектин, мкг/мл	7,74±1,02
Резистин, нг/мл	7,76±0,97
Інсулін, мкОД/мл	21,36±3,21

Таблиця 4.13 – Доопераційні показники гормональних маркерів метаболічного синдрому перед виконанням ЛГП, ЛСГ, БЕА при другому ступені ожиріння

Показник	ЛГП (n=13)	ЛСГ (n=8)	БЕА (n=7)	p
НbA1c, %	6,38±0,14	5,94±0,12	5,97±0,15	0,754
Лептин, нг/мл	27,58±3,21	31,57±4,03	32,08±3,67	0,778
Грелін загальний, нг/мл	718,02±8,65	911,29±12,6	784,09±8,87	0,859
Адипонектин, мкг/мл	6,35±0,98	6,81±0,67	6,51±0,84	0,845
Резистин, нг/мл	8,32±0,65	8,36±0,56	8,19±0,77	0,889
Інсулін, мкОД/мл	23,43±2,78	26,45±3,14	26,11±3,42	0,847

Аналіз динаміки загального греліну, нг/мл через 3 та 6 місяців після виконаних бариатричних операцій засвідчив його суттєве зниження у всіх трьох дослідних групах (рис. 4.30). Так після виконання лапароскопічної гастроплікації рівень греліну через 3 місяці знизився на 41,03 % ($p<0,001$) (з 747,31 нг/мл до 440,72 нг/мл). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження даного гормону на 55,62 % ($p<0,001$).

Таблиця 4.14 – Доопераційні показники гормональних маркерів метаболічного синдрому перед виконанням ЛГП, ЛСГ при третьому ступені ожиріння

Показник	ЛГП (n=19)	ЛСГ (n=24)	p
НbA1c, %	6,03±0,09	6,18±0,11	0,882
Лептин, нг/мл	56,74±2,67	55,77±3,01	0,756
Грелін загальний, нг/мл	659,38±5,78	650,96±6,23	0,849
Адипонектин, мкг/мл	5,86±0,56	5,81±0,47	0,892
Резистин, нг/мл	8,63±0,72	9,33±0,88	0,889
Інсулін, мкОД/мл	28,45±2,98	29,61±3,03	0,854

Після рукавної резекції динаміка греліну загального продемонструвала зниження через 3 місяці на 50,61 % ($p<0,001$), а через пів року спостереження на 69,73 % ($p<0,001$). Найкращі показники стверджено у групі емболізації артерій шлунка: 3 місяці – 59,92 % ($p<0,001$), 6 місяців – 74,49 % ($p<0,001$) (рис. 4.30).

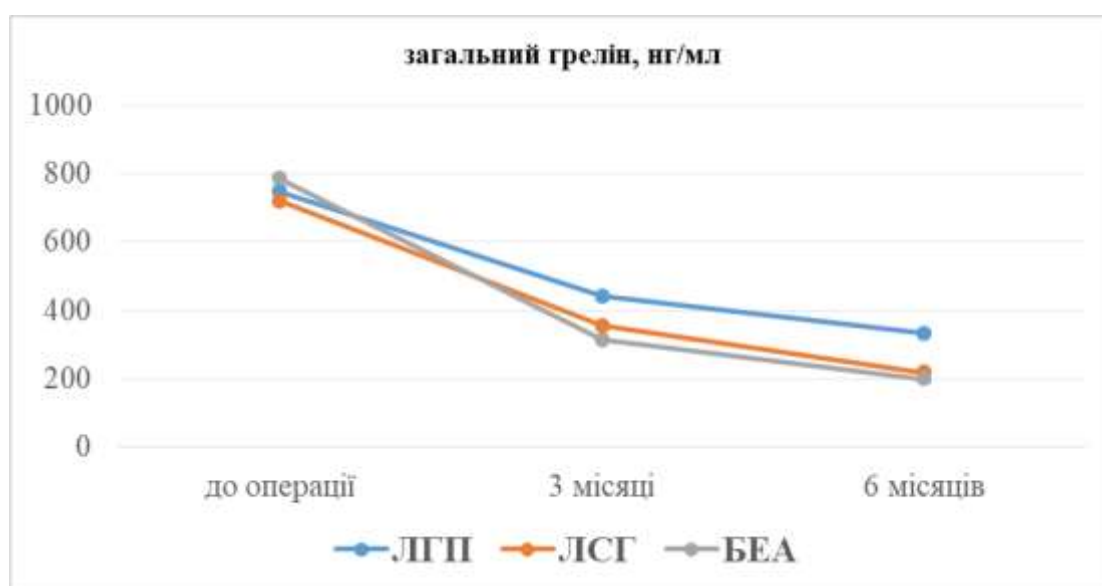


Рисунок 4.30 – Динаміка показника загального греліну, нг/мл у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій

Аналізуючи післяопераційні рівні сироваткового лептину, нг/мл через 3 та 6 місяців після бариатричних операцій встановлено достовірне зниження показника у всіх трьох дослідних групах (рис. 4.31). Після лапароскопічної гастроплікації рівень лептину через 3 місяці знизився на 10,61 %, ($p>0,05$) (з 41,30 нг/мл до 36,92 нг/мл). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження даного гормону порівняно із доопераційним рівнем на 31,04 % ($p=0,032$).

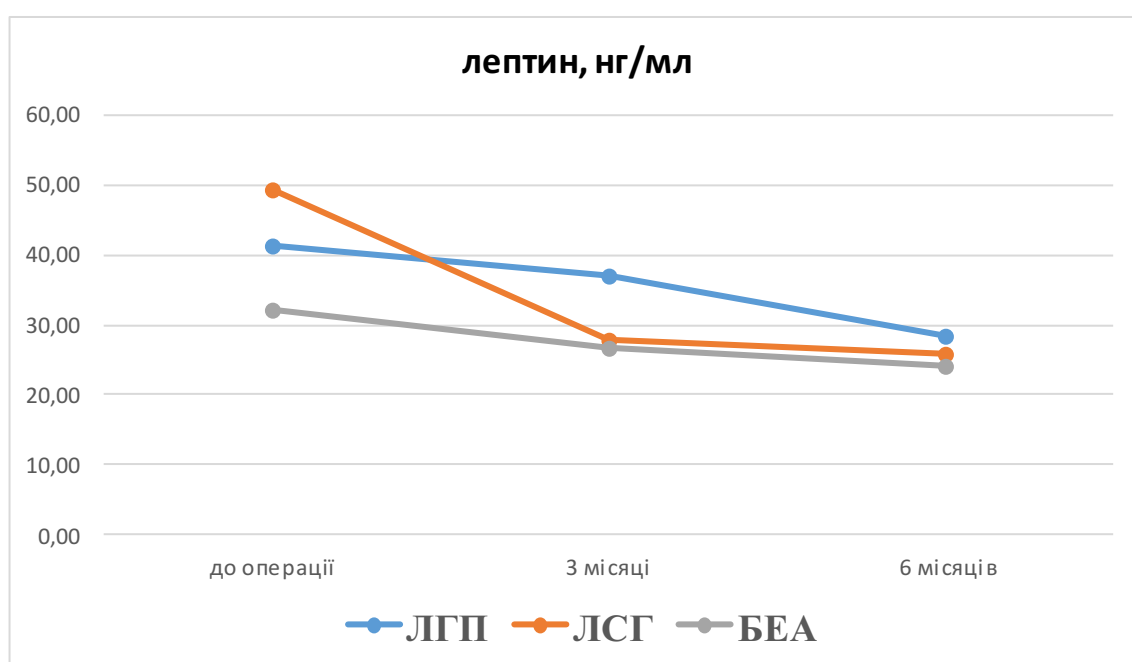


Рисунок 4.31 – Динаміка показника лептину, нг/мл у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій

Після рукавної резекції динаміка лептину продемонструвала зниження через 3 місяці на 43,49 % ($p=0,0005$), а через пів року спостереження на 47,73 % ($p=0,0001$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 17,18 % ($p>0,05$), а через 6 місяців вже на 24,72 % ($p=0,0280$).

Сироватковий рівень адипонектину, мкг/мл через 3 та 6 місяців після

виконаних бариатричних операцій мав тенденцію до зростання у всіх трьох дослідних групах (рис. 4.32). Після лапароскопічної гастроплікації рівень адипонектину через 3 місяці зріс на 29,52 %, ($p>0,05$). Через 6 місяців констатовано достовірне зростання порівняно із доопераційним рівнем на 39,15 % ($p=0,0176$).

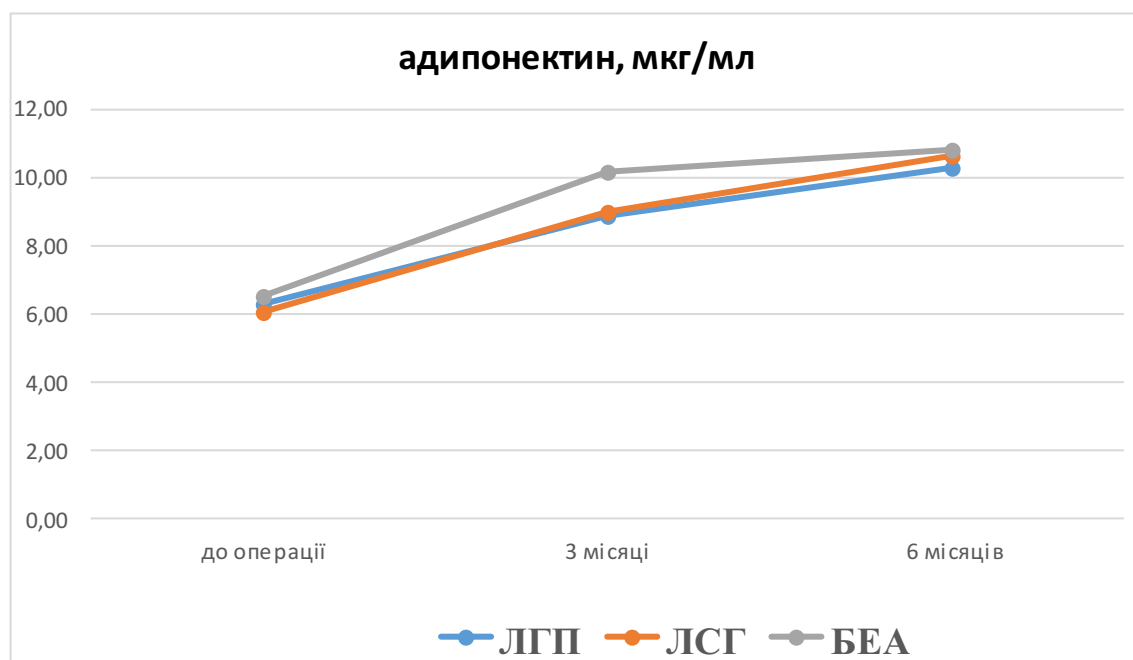


Рисунок 4.32 – Динаміка показника адипонектину, мкг/мл у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій

Після рукавної резекції шлунка динаміка зміни рівня адипонектину продемонструвала його зростання через 3 місяці на 32,59 %, ($p>0,05$), а через пів року спостереження на 43,05 % ($p=0,007$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка встановлено найкращий показник позитивної динаміки через 3 місяці – на 36,05 % ($p=0,033$). Через 6 місяців даний показник зріс на 40,0 % ($p=0,015$).

Аналізуючи післяопераційний рівень сироваткового резистину, нг/мл встановлено, що після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці він знизився на 11,67 % ($p>0,05$). Через 6 місяців констатовано достовірне

зниження даного гормону порівняно із доопераційним рівнем на 20,95 % ($p=0,0002$).

Після рукавної резекції шлунка динаміка резистину була така: зниження через 3 місяці на 12,35 % ($p=0,0178$), а через пів року спостереження на 21,72 % ($p=0,002$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 5,62 % ($p>0,05$), а через 6 місяців – на 13,19 % ($p=0,0173$) (рис. 4.33).

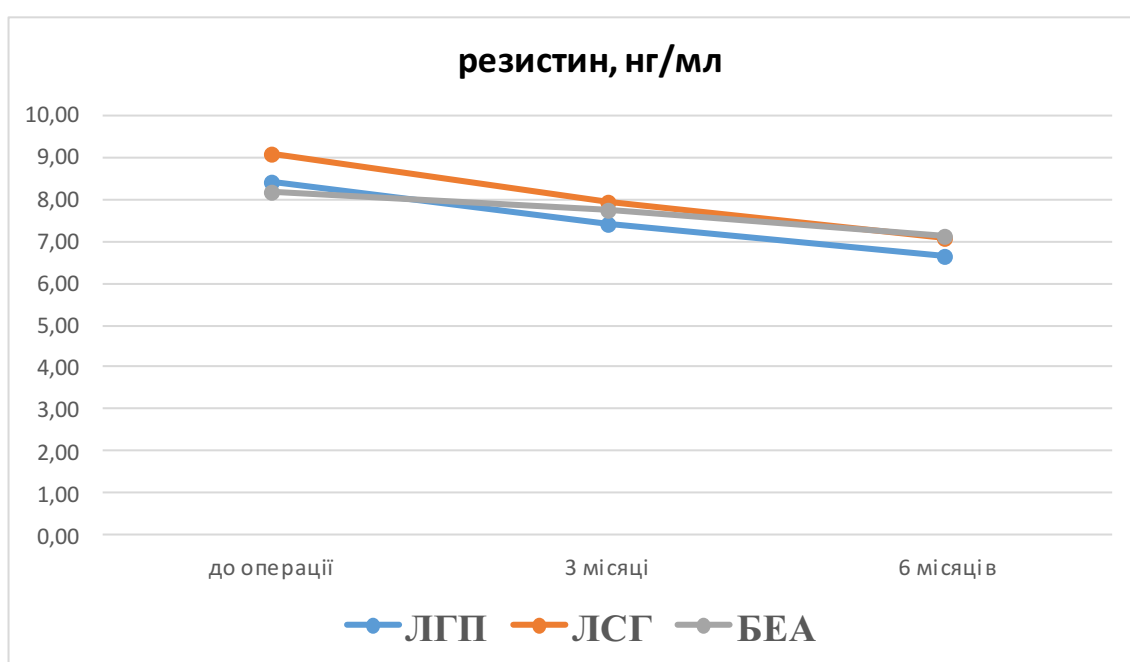


Рисунок 4.33 – Динаміка показника резистину, нг/мл у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій

Встановлено за даними рівня інсуліну зменшення проявів інсулінорезистентності після бариатричних операцій (рис. 4.34). Після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці показник інсуліну знизився на 26,69 % ($p=0,0001$), через 6 місяців – на 38,97 % ($p<0,001$).

Після слівгастректомії динаміка інсуліну була наступною: зниження через 3 місяці на 21,94 % ($p<0,001$), а через пів року – на 39,54 % ($p<0,001$). Бариатрична емболізація артерій шлунка спричиняла зменшення даного

гормону через 3 місяці на 21,45 % ($p=0,0098$), а через 6 місяців – на 28,07 % ($p=0,0015$).

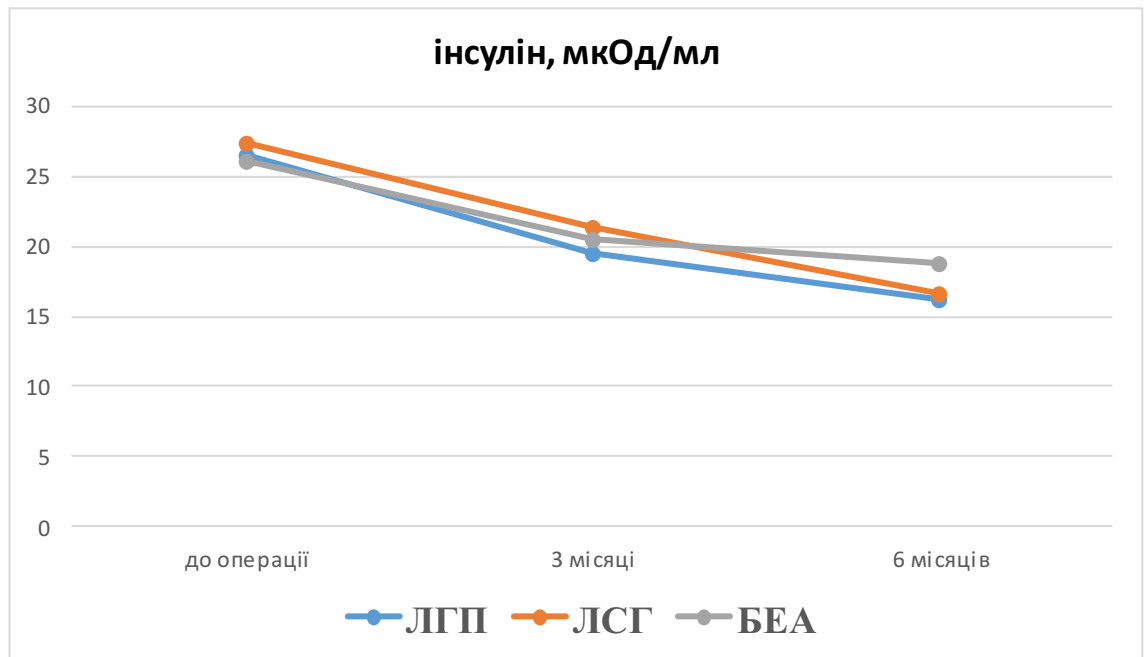


Рисунок 4.34 – Динаміка показника інсуліну, мкОд/мл у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій.

На фоні достовірно підтвердженого зниження через пів року після операцій рівнів лептину та інсуліну ми спостерігали і суттєве зменшення інсуліно- та лептинорезистентності. Це в свою чергу сприяло зниженню рівня гліколізованого гемоглобіну вже через 3 місяці.

Аналізуючи післяопераційний рівень HbA1c, % встановлено, що після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці він знизився на 11,17 % ($p=0,0305$). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження порівняно із доопераційним рівнем на 19,05 % ($p=0,0008$).

Після рукавної резекції шлунка динаміка була така: зниження через 3 місяці на 6,55 % ($p>0,05$), а через пів року спостереження на 12,60 % ($p=0,0012$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 5,53 % ($p>0,05$), а через 6 місяців – на 11,73 % ($p=0,0037$) (рис. 4.35).

За результатами проведеного аналізу встановлено достовірне покращення біохімічних показників метаболічного синдрому через 6 місяців спостереження після всіх трьох типів операційних втручань. При цьому криві зміни концентрацій були практично однаковими, як після лапароскопічних операцій так і емболізації артерій шлунка.

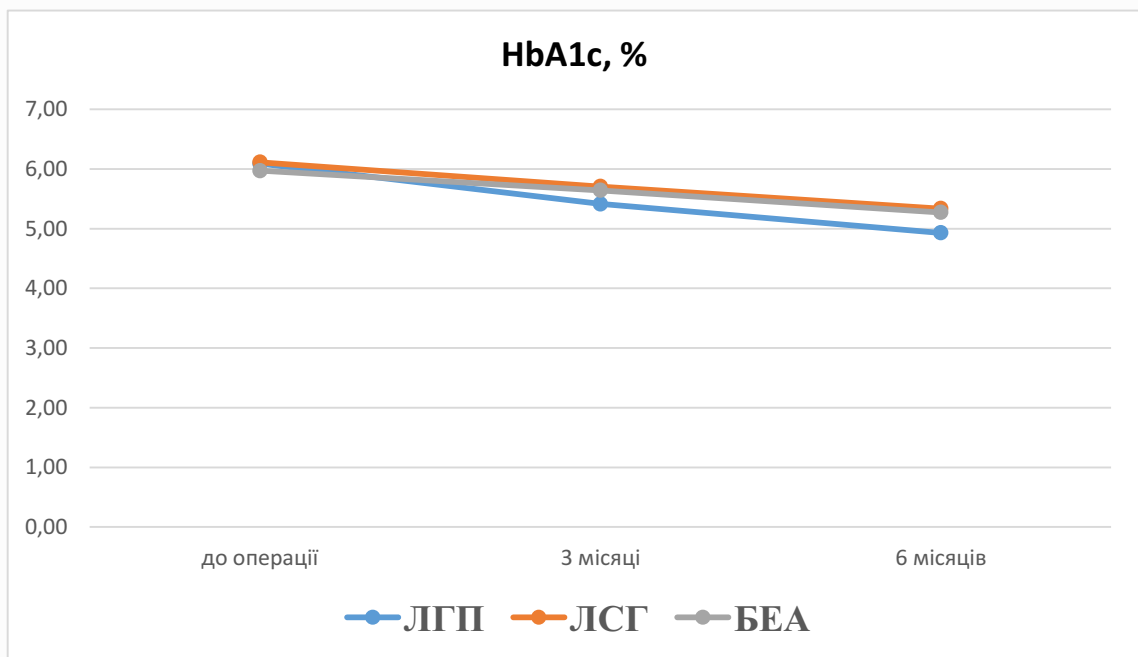


Рисунок 4.35 – Динаміка показника HbA1c, % у пацієнтів після різних типів бариатричних операцій

За рівнями зменшення лептину, греліну загального та підвищення рівня адипонектину бариатрична емболізація продемонструвала кращу динаміку вже через 3 місяці спостереження ($p < 0,001$).

Таким чином, за впливом на маркери МС емболізація артерій шлунка є ефективним методом бариатричної хірургії на рівні із класичними рестриктивними типами операцій.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [232–236].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ДО ТА ПІСЛЯ БАРІАТРИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Оксидативний стрес (ОС) на сьогоднішній день є одним із ключових елементів метаболічних захворювань, пов'язаних із високим споживанням макронутрієнтів. Вираженість системного ОС позитивно корелює із величиною індексу маси тіла. При ожирінні за рахунок посилення окисних процесів виникає гіперпродукція активних форм кисню (АФК) та активується центр голоду. Поява в адипоциті надлишкової кількості АФК, що характерне для стану ОС, запускає кілька сигнальних шляхів. Під їх впливом ініціюється патологічно посилена секреція прозапальних цитокінів макрофагами, які інфільтрують гіпертрофовану жирову тканину, що зрештою зумовлює формування системного хронічного запалення.

Жирова тканина відома, як стресовий орган з вираженою ендокринною функцією, каскад патологічних процесів, що призводять до дисфункції жирової тканини, починається з накопичення жиру, після чого змінюється клітинний склад, збільшується кількість інфільтрованих клітин запалення і збільшення обсягу адипоцитів. Це призводить до підвищення секреції прозапальних, атерогенних і діабетогенних адипокінів, а також активних форм кисню. З іншого боку, механізми антиоксидантного захисту допомагають підтримувати «здоровий» рівень активних форм кисню.

У патогенезі МС значну роль відіграє надмірне накопичення продуктів ліпідного та вуглеводного обміну, що, своєю чергою, запускає порушення стійкого балансу між прооксидантами і компонентами системи антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку окислювального (оксидативного) стресу (ОС).

Крім того, можна виділити ряд пов'язаних з ожирінням факторів, що стимулюють ОС: гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія, підвищена активність м'язової тканини для підтримки надлишкової маси тіла при ожирінні, ендотеліальна дисфункція та порушення дихання. ОС та хронічне запалення взаємно посилюються, формуючи замкнуте коло. При цьому посилення процесів пероксидації ліпідів, гіперпродукція АФК переважно в акумульованій вісцеральній жировій тканині призводять далі до індукції ОС у кровоносному руслі, що сприяє поширенню ОС на системному рівні та формуванню запалення.

Основними елементами ОС є вільні радикали, що «атакують» білки, нуклеїнові кислоти та ліпіди, які, реагуючи з неестерифікованими жирними кислотами (НЕЖК), запускають процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Посилення реакцій пероксидації ліпідів призводить до ураження мембран і ферментативних систем, виступаючи як пусковий фактор прихованих генетично детермінованих змін. Встановлено, що активізація вільнорадикальних процесів у клітинах та тканинах внутрішніх органів викликає посилення утворення в них ендогенних альдегідів, одним із яких є малоновий діальдегід (МДА), що призводить до прогресування карбонільного стресу. За показником МДА в нашому дослідженні відмічено достовірну різницю між пацієнтами із МС та групою контролю (рис. 5.1).

Встановлено, що у пацієнтів з метаболічним синдромом рівень МДА був значно вищий, ніж пацієнтів групи контролю (в 1,64 рази ($p < 0,001$)). Залежно від ступеня ожиріння рівень МДА суттєво зростав порівняно із групою контролю (рис. 5.2).

Спостерігалось прогресивне збільшення даного показника. Так, найбільший рівень МДА зафіксовано у пацієнтів із 3-м ступенем ожиріння (в 1,80 рази більше пацієнтів групи контролю ($p < 0,001$)). Бінарний регресійний

аналіз із коефіцієнтом кореляції Спірмена встановив позитивну асоціацію між ІМТ і МДА (OR=1,064).

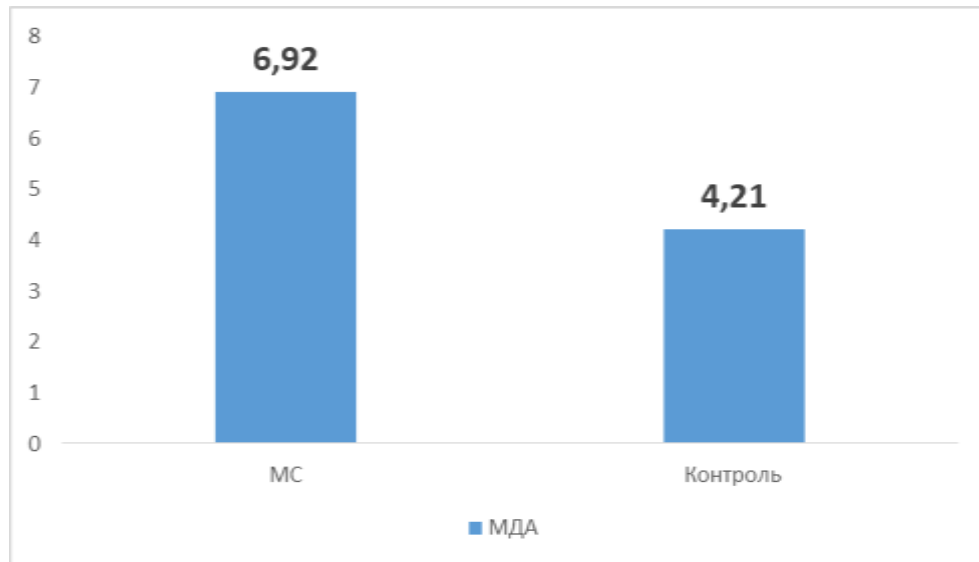


Рисунок 5.1 – Рівні малонового діальдегіду (МДА) у пацієнтів із МС (n=76) та групі контролю (n=48)

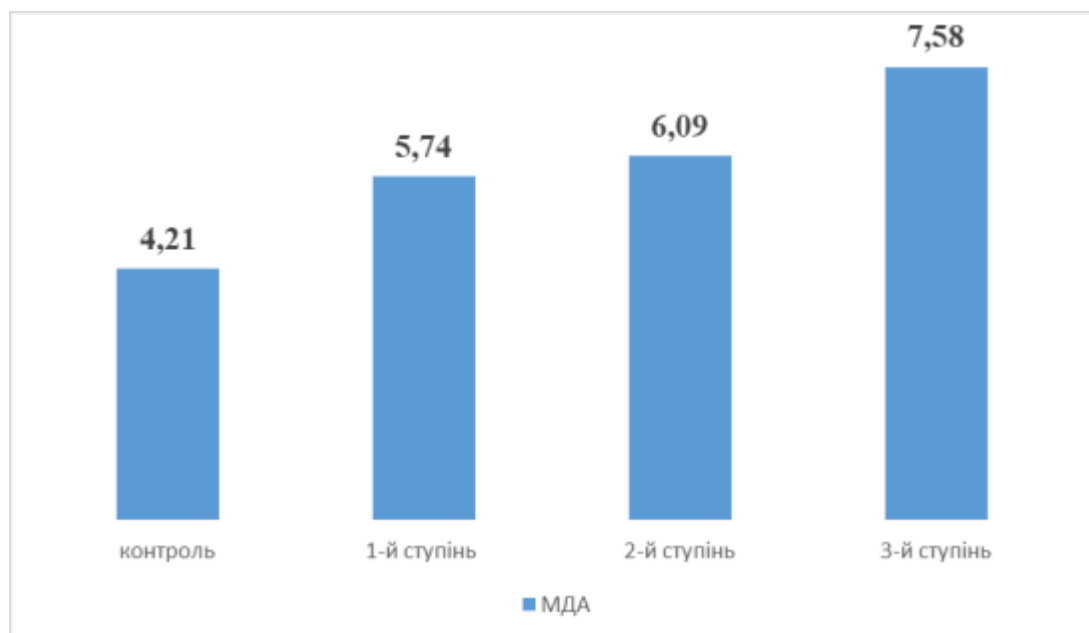


Рисунок 5.2 – Рівні малонового діальдегіду (МДА) у пацієнтів із різним ступенем ожиріння та в групі контролю

Очевидно, що зростаючий рівень ТБК-активних продуктів (МДА) пов'язаний з вичерпанням пулу ферментів антиоксидантного захисту та негативним перебігом МС у пацієнтів в міру зростання ступеня ожиріння. Отримані дані свідчать про те, що МС сприяє виникненню оксидативного та нітрооксидантного стресу, виснаження системи антиоксидантного захисту.

Після бариатричних втручань ми зафіксували достовірне зниження вмісту МДА – основного маркера, що характеризує активацію ПОЛ, але цей показник не досягав рівня пацієнтів контрольної групи після ЛСГ та ЛПП (табл. 5.1). Моніторинг цього досліджуваного показника показав, що через 6 місяців після хірургічного втручання він лише наблизився до контрольного рівня і становив $(4,67 \pm 0,43)$ мкМ, $(4,48 \pm 0,42)$ мкМ в оперованих пацієнтів методом ЛСГ та ЛПП відповідно порівняно з контролем ($(4,21 \pm 0,35)$ мкМ).

Таблиця 5.1 – Динаміка МДА у пацієнтів з МС до та після операційного лікування

Параметр	ЛСГ (n=32)	ЛПП (n=37)	БЕА(n=7)
МДА, мкМ (до операції)	$6,46 \pm 0,62^*$	$6,87 \pm 0,42^*$	$6,48 \pm 0,38^*$
1 місяць після операції	$5,40 \pm 0,52$	$5,20 \pm 0,58$	$5,18 \pm 0,34$
3 місяці після операції	$4,86 \pm 0,34$	$4,64 \pm 0,54$	$4,89 \pm 0,45$
6 місяців після операції	$4,67 \pm 0,43$ $(*p=0,0224)$	$4,48 \pm 0,42$ $(*p=0,0002)$	$4,18 \pm 0,21$ $(*p=0,0002)$
Примітка. * – статистично достовірна різниця з доопераційними показниками, $p < 0,001$.			

Натомість зниження рівня МДА після БЕА показало найнижчу динаміку зниження через 3 місяці після операції, а вже через пів року даний показник був на рівні контрольної групи ($(4,18 \pm 0,21)$ мкМ).

Гіперліпідемія посилює окисне пошкодження, сприяючи розвитку інсулінорезистентності, змінній ендотеліальній дисфункції та

енергетичному метаболізму (табл. 5.2). Як видно із таблиці 5.2, спостерігається закономірна тенденція до зростання показників ліпідограми із збільшенням маси жирової тканини в тілі.

Таблиця 5.2 – Показники ліпідограми у пацієнтів із різним ступенем ожиріння та групи контролю

Параметр	1 ст. ожиріння (n=5)	2 ст. ожиріння (n=28)	3 ст. ожиріння (n=43)	Контрольна група (n=48)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,40±1,24	6,56±1,46	6,78±1,78	5,83±1,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,61±1,04	3,79±1,02	4,02±0,86	3,47±1,09
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±1,04	1,16±1,01	1,04±0,98	1,42±0,89
Тригліцериди, ммоль/л	1,71±0,38	1,86±0,42	1,95±0,74	1,54±0,75
Індекс атерогенності	4,12±1,56	4,47±1,18	4,78±1,40	3,21±1,27

Окислювальний стрес, що відображається підвищеними рівнями окислених ЛПНЩ (OxLDL, U/l), може передувати розвитку інсулінорезистентності та бути важливим предиктором у ранній патофізіології цукрового діабету 2 типу. Крім того, окислювальна модифікація ЛПНЩ є основоположною складовою ініціації та прогресування атеросклерозу. Нами встановлено достовірне підвищення рівня окислених ЛПНЩ у пацієнтів із МС порівняно із групою контролю (рис. 5.3).

Встановлено підвищення рівня окислених ЛПНЩ на 33,27 % серед пацієнтів із МС порівняно із групою контролю ($p < 0,001$). Крім цього, кореляційний аналіз встановив пряму залежність між підвищенням окислених ЛПНЩ та рівнем ІМТ ($r = +0,98$). Також порівнюючи даний показник із загальним холестеринем, ми отримали позитивну сильну

кореляцію ($r=+0,99$), з ЛПНЩ ($r=+1,00$), тригліцеридами ($r=+0,98$), ЛПВЩ ($r=-0,99$).

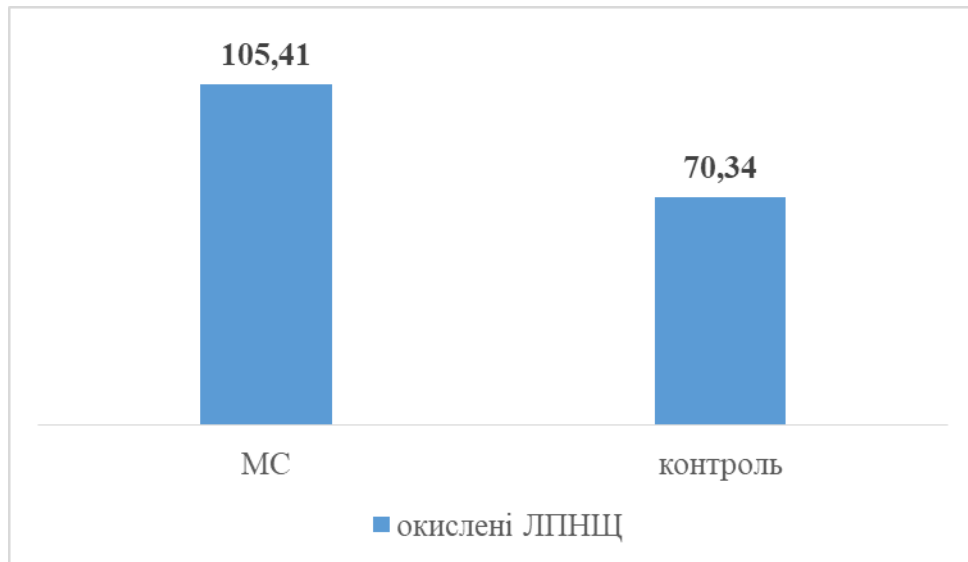


Рисунок 5.3 – Рівні окислених ЛПНЩ ((OxLDL, U/l) у пацієнтів із МС (n=76) та групі контролю (n=48)

Аналіз рівня окислених ЛПНЩ у пацієнтів із різним ступенем ожиріння ствердив прогресивне зростання його в міру збільшення ІМТ (рис. 5.4). Так встановлено зростання даного показника ОС при першому ступені ожиріння на 26,45 % вище норми, при другому ступені на – 32,18 %, та третьому – 37,72 % відповідно ($p<0,001$).

Бариатричні операції продемонстрували позитивний вплив на процеси зниження рівня окислених ЛПНЩ, за рахунок фактичного зменшення маси тіла, а відповідно і жирової тканини. При цьому всі використані в дослідженні операційні методики в рівній мірі характеризувалися зменшеними показниками окислених ЛПНЩ (табл. 5.4).

Як було зазначено раніше, підвищення рівня окислених ЛПНЩ веде до розвитку інсулінорезистентності. Нами проаналізовано стан глікемічного профілю та ступінь інсулінорезистентності у пацієнтів із різним ступенем ожиріння (табл. 5.5).

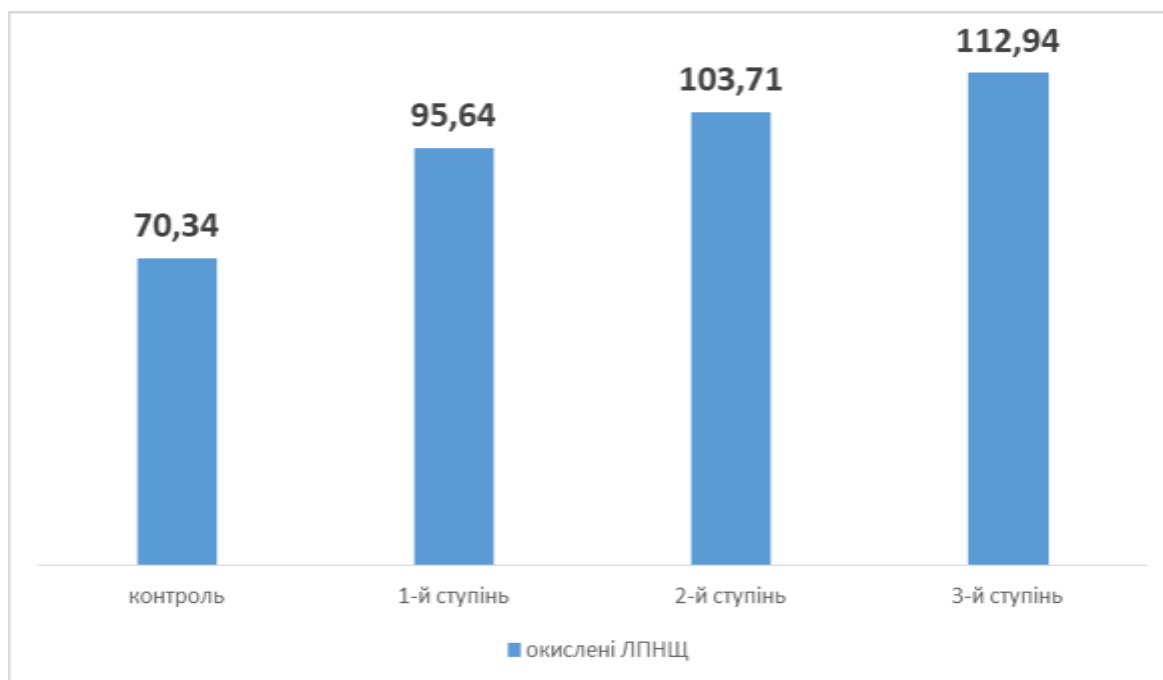


Рисунок 5.4 – Рівні окислених ЛПНЦ у пацієнтів із різним ступенем ожиріння та в групі контролю

Таблиця 5.4 – Динаміка окислених ЛПНЦ у пацієнтів з МС до та після операційного лікування

Параметр	ЛСГ (n=32)	ЛГП (n=37)	БЕА (n=7)
Окислені ЛПНЦ, U/l (до операції)	107,56±2,03**	103,57±2,23**	104,45±2,09**
1 місяць після операції	92,44±1,67	94,67±2,03	91,45±2,13
3 місяці після операції	87,89±1,99	85,12±1,98	85,67±2,56
6 місяців після операції	81,07±2,01 (**p<0,001)	78,32±2,02 (**p<0,001)	77,04±2,21 (**p<0,001)
Примітка. ** – статистично достовірна різниця з доопераційними показниками, p<0,001.			

Встановлено що практично вже при 1 ступені ожиріння є значні прояви інсулінорезистентності (індекс Каро 0,26), що майже втричі нище показника норми. Такі дані обумовлені високим рівнем циркулюючого рівня інсуліну

сироватки крові. Останній в свою чергу знаходився в прямій залежності від зростаючого в міру збільшення ступеня ожиріння рівня лептину.

Таблиця 5.5 – Динаміка показників глікемічного профілю та інсулінорезистентності у пацієнтів із МС та групи контролю.

Параметр	1 ст. ожиріння (n=5)	2 ст. ожиріння (n=28)	3 ст. ожиріння (n=43)	Контрольна група (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	5,68±0,59	6,01±0,54	6,09±0,49	5,58±0,37
HbA1c, %	5,59±0,42	6,22±1,33	6,10±1,70	5,43±0,25
Інсулін, мкмоль/мл	21,44±3,89	23,56±4,67	27,89±5,21	8,61±2,78
Індекс Саго	0,26	0,26	0,22	0,64

Наявність дисбалансу між механізмами антиоксидантного захисту, такими як каталаза і продукцією АФК підвищує ризик виникнення окисного стресу. Незважаючи на докази, що підкреслюють активацію NO, у пов'язаних з МС при захворюванні його біологічна активність загалом знижена через дисфункцію метаболізму та доступності радикалів. Активація NO_x, виміряна при захворюваннях, пов'язаних із МС, призводить до збільшення виробництва АФК (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка оксидантно-прооксидатних показників

Параметр	МС (n=76)	Контроль (n=48)	p
ЗАА, % інгібування творення	48,65±2,36	75,43±3,39	p<0,001
Каталаза, мкат/л	2,03±0,78	0,88±0,34	p=0,0022
NO _x , ммоль/л	8,87±1,66	4,08±0,49	p=0,0077

Встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зниження захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Встановлено

статистично вірогідно вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих на МС ($p < 0,001$). У цих хворих зафіксовано статистично достовірно нижчі показники (в 1,55 раза) активності ТАА порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Проте в нашому дослідженні активність каталази зростала. Таким чином, ми виявили 2,3-кратне збільшення активності каталази у хворих на МС порівняно з контрольною групою.

При оцінці показників оксиду азоту ми реєстрували розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на МС. Виявлено статистично достовірне підвищення концентрації нітратів і нітритів (NO_x) у сироватці крові хворих на МС у 2 рази порівняно з контролем ($p = 0,0077$). Встановлена нами динаміка показників свідчить про розвиток у хворих на МС нітрооксидантного стресу та дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи.

Зменшення проявів підвищеного вільнорадикального окиснення та нітрооксидативного стресу позитивно вплинуло на активність ферментів антиоксидантного захисту. Досліджувані нами показники антиоксидантної системи (ЗАА, активність каталази) після хірургічних втручань мали тенденцію до нормалізації (табл. 5.7).

Активність іншого досліджуваного нами ферменту антиоксидантного захисту – каталази – підвищувалася у хворих на МС, що можна пояснити компенсаторним підвищенням його активності у відповідь на підвищення активності процесів ліпопероксидації. Після хірургічного втручання активність досліджуваного ферменту мала тенденцію до зниження. Зниження показників антиоксидантного захисту, а саме загальної антиоксидантної активності у хворих на МС, можна пояснити, з одного боку, активацією процесів ліпопероксидації, спричиненою нітрооксидативним стресом, а з іншого – виснаженням пулу антиоксидантних ферментів. Це твердження не стосується підвищення активності каталази, яке

вважається гострофазовим і зазвичай посилюється при запаленні, властивому МС.

Таблиця 5.7 – Динаміка прооксидантно-антиоксидантої системи у пацієнтів після бариатричних операцій

Параметр	ЛСГ (n=32)	ЛГП (n=37)	БЕА(n=7)
Каталаза, мкат/л (до операції)	2,08±0,34***	2,03±0,24***	2,01±0,11***
Каталаза, мкат/л (6 місяців після операції)	1,76±0,60 (***p=0,6463)	1,49±0,53 (***p=0,3587)	1,56±0,71 (***p=0,5438)
NO _x , ммоль/л (до операції)	8,96±1,23****	8,45±1,16****	8,78±1,22****
NO _x , ммоль/л (6 місяців після операції)	8,16±1,48 (****p=0,6809)	7,18±1,27 (****p=0,4645)	6,99±1,34 (****p=0,3444)
ЗАА, % formation inhibition (до операції)	47,96±2,70*****	49,07±3,01*****	48,67±2,67*****
ЗАА, % formation inhibition (6 місяців після операції)	64,78±2,12 (*****p<0,001)	61,34±2,36 (*****p=0,0025)	63,23±2,42 (*****p=0,0019)
Примітка. ***** – статистично достовірна різниця порівняно із доопераційними показниками.			

Бариатрична хірургія знижує інтенсивність перекисного окислення ліпідів, нітрооксидативний стрес, що запобігає потраплянню недоокислених продуктів розпаду в кров. Проте стан і діяльність антиоксидантної системи крові не завжди об'єктивно відображає зміни в органах і системах.

Хірургічне втручання призводить до відновлення окисно-відновного балансу та покращення метаболізму всього організму. Таким чином, джерело біоактивних ліпідів і жиророзчинних антиоксидантів, а також комплексну патофізіологію перекисного окислення ліпідів слід розглядати з точки зору персоналізованої та інтегративної біомедицини для відповідного лікування ожиріння.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [237, 238].

РОЗДІЛ 6

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ БАРІАТРИЧНОЇ ЕМБОЛІЗАЦІЇ АРТЕРІЙ ШЛУНКА

6.1 КТ-ангіографічна анатомія черевного стовбура та варіації відходження лівої шлункової артерії

Черевний стовбур бере початок у вентральній частині аорти та трифуркується в загальну печінкову артерію, ліву шлункову артерію та селезінкову артерію. Ця трифуркація була описана фон Галлером [239] і вважається класичним передлежанням черевного стовбура, який відомий, як «tripus Halleri».

Ліва шлункова артерія є найменшою гілкою черевного стовбура та в більшості випадків найпершою гілкою, що відходить від нього [240]. Вона тягнеться вгору до верхнього боку малої кривизни шлунка. Перш ніж повернути вниз і проходити вздовж малої кривизни, ЛША віддає стравохідні гілки, які анастомозують із стравохідними гілками грудної аорти, печінковою гілкою та серцевими гілками, які живлять кардіальний відділ шлунка. ЛША зазвичай поділяється на передню та задню гілки до досягнення малої кривизни. Проходячи вздовж малої кривизни, вона віддає гілки, які живлять обидві поверхні шлунка, забезпечуючи живлення дна шлунка. Нарешті, LGA анастомозує з правою шлунковою артерією вздовж малої кривизни.

Верхня сторона великої кривизни шлунка забезпечується короткими шлунковими артеріями та лівою шлунково-сальниковою артерією. Знизу велику кривизну кровопостачає права шлунково-сальникова артерія. По поверхні шлунка проходить дифузна мережа судин, утворюючи анастомози між малою і великою кривизною.

Зустрічаються і варіанти відхилення від «класичної» анатомії: відходження безпосередньо з аорти (2–6 %), від однієї або обох діафрагмальних артерій (5 %), від додаткової або заміненої лівої печінкової артерії (20–30 %) або взагалі, як додаткова ліва шлункова артерія (загальна) [241].

На сьогодні анатомія лівої шлункової артерії відіграє важливе значення в інтервенційній хірургії, оскільки емболізація її з приводу профузних кровотеч чи з ціллю виключення продукції греліну при метаболічному синдромі стає рутинною процедурою [242].

Трифуркація черевного стовбура на загальну печінкову артерію, ліву шлункову артерію та селезінкову артерію (tripus Halleri, тип I) був найбільш типовим варіантом будови (94,29 %) в нашому спостереженні (рис. 6.1).

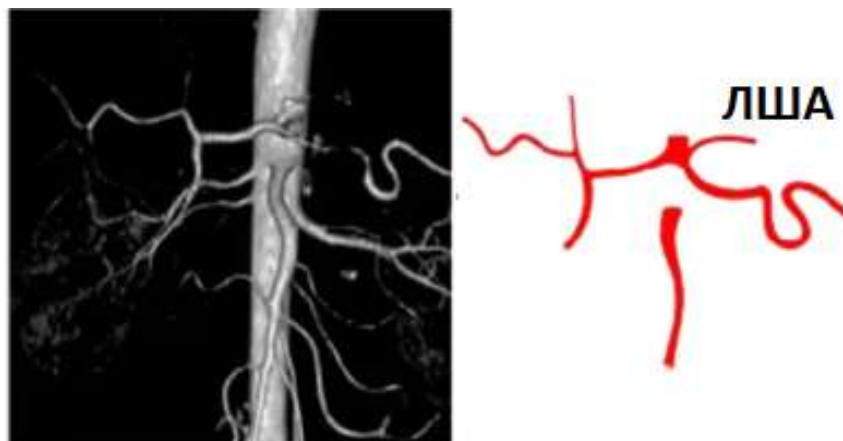


Рисунок 6.1 – Схема відходження ЛША при «класичному» типі черевного стовбура

За таких умов ліва шлункова артерія відходила від черевного ствола першою (рис. 6.2). Ці дані узгоджуються із результатами більшості клінік світу [243].

У 7,27 % випадків поряд з класичним відходженням було діагностовано патологічна звивистість лівої шлункової артерії (рис. 6.3), що в клінічних

умовах значно ускладнює проведення провідника при здійсненні ендovasкулярних втручань.

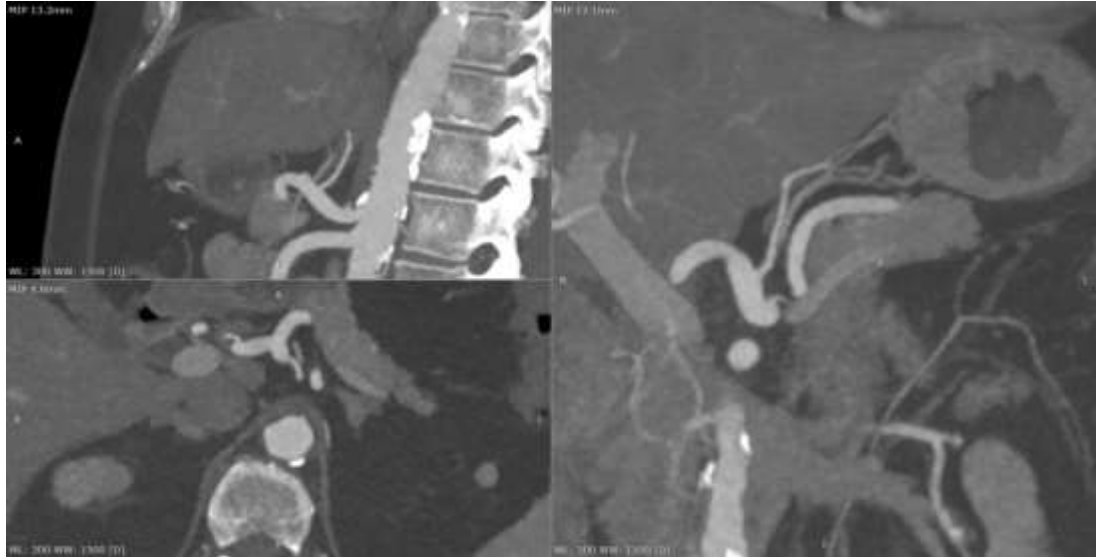


Рисунок 6.2 – Класичне відходження лівої шлункової артерії

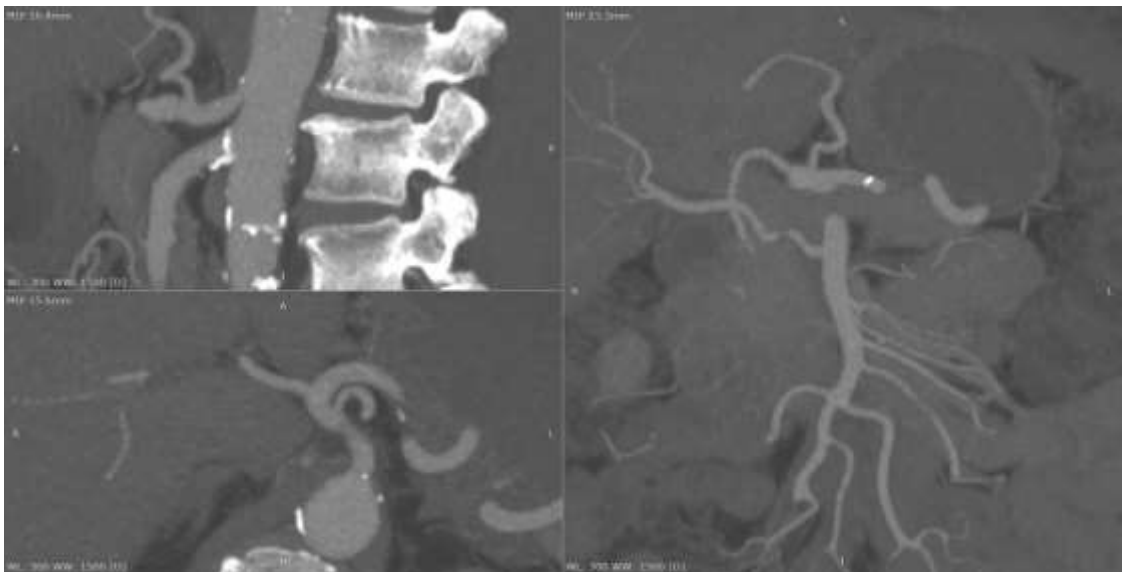


Рисунок 6.3 – Класичне відходження лівої шлункової артерії + звивистість

Черевний стовбур, що розгалужувався на загальну печінкову артерію та селезінкову артерію тип II (печінково-селезінковий стовбур) (рис. 6.4) у 1,71 % біфуркацій, тоді як ліва шлункова артерія виходила з черевної аорти окремим стовбуром (рис. 6.5).

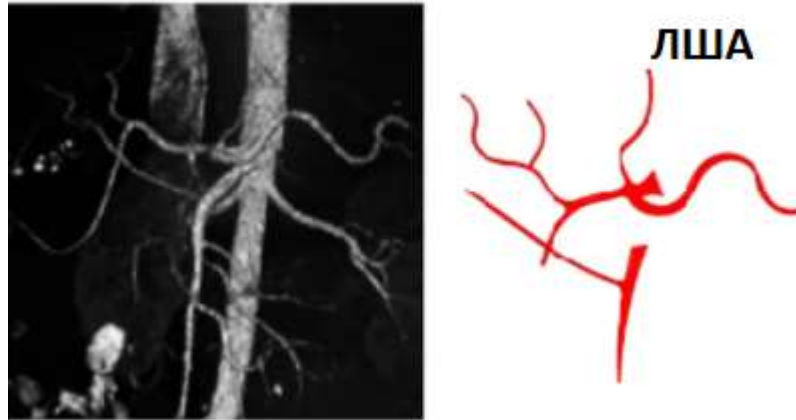


Рисунок 6.4 – Схема відходження ЛША при печінково-селезінковому типі черевного стовбура

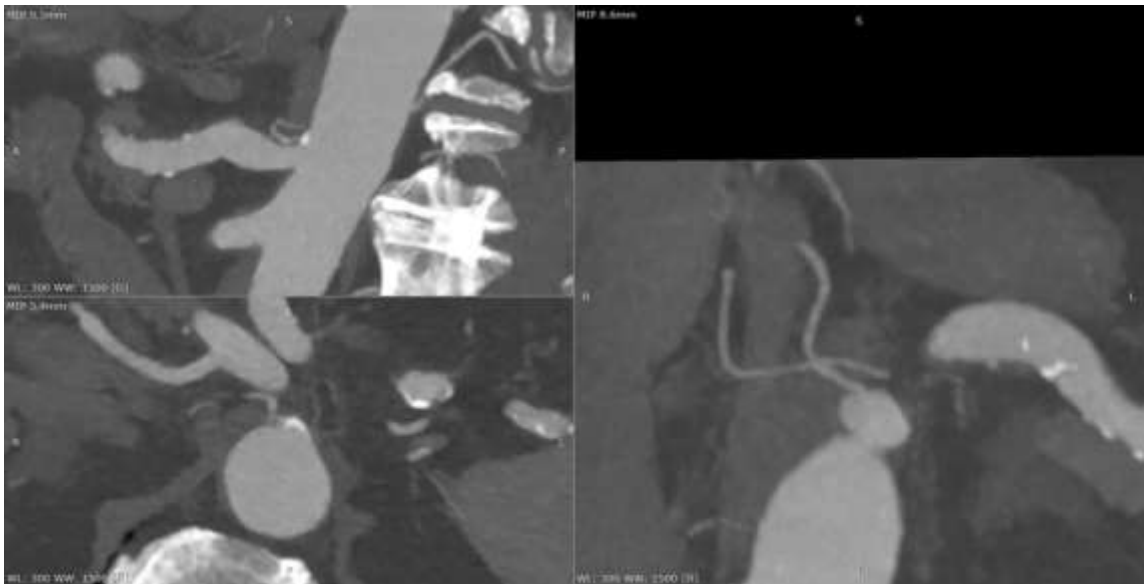


Рисунок 6.5 – Відходження лівої шлункової артерії окремим стовбуром

Варіація печінково-гастрального типу описується з різною частотою (рис. 6.6).

Whitley A. та ін. [244] виявили такий варіант в 0,24 % випадків. У свою чергу печінково-гастральний стовбур не спостерігався в дослідженні Марсо-Clement I. та ін. [245]. Demirtas K. та ін. повідомили про 5 % спільного відходження загальної печінкової артерії та лівої шлункової артерії. [246]. Нами встановлено 2 (1,14 %) випадки печінково-гастрального типу стовбура (рис. 6.7).

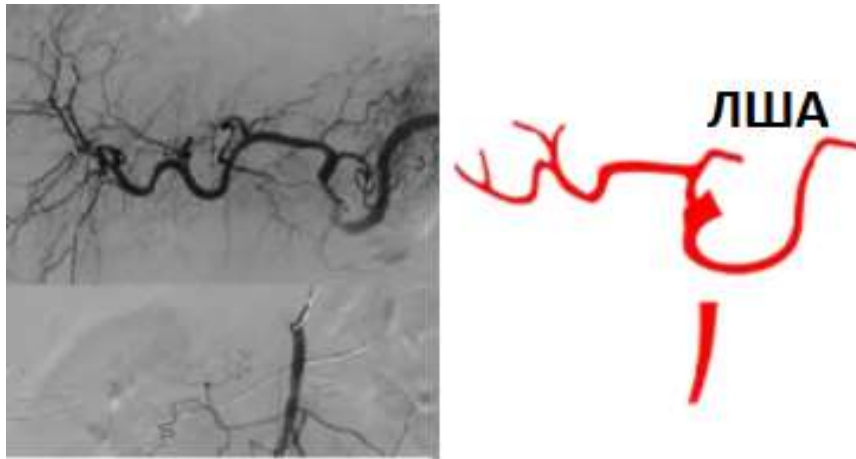


Рисунок 6.6 – Схема відходження ЛША при печінково-гастральному типі черевного стовбура

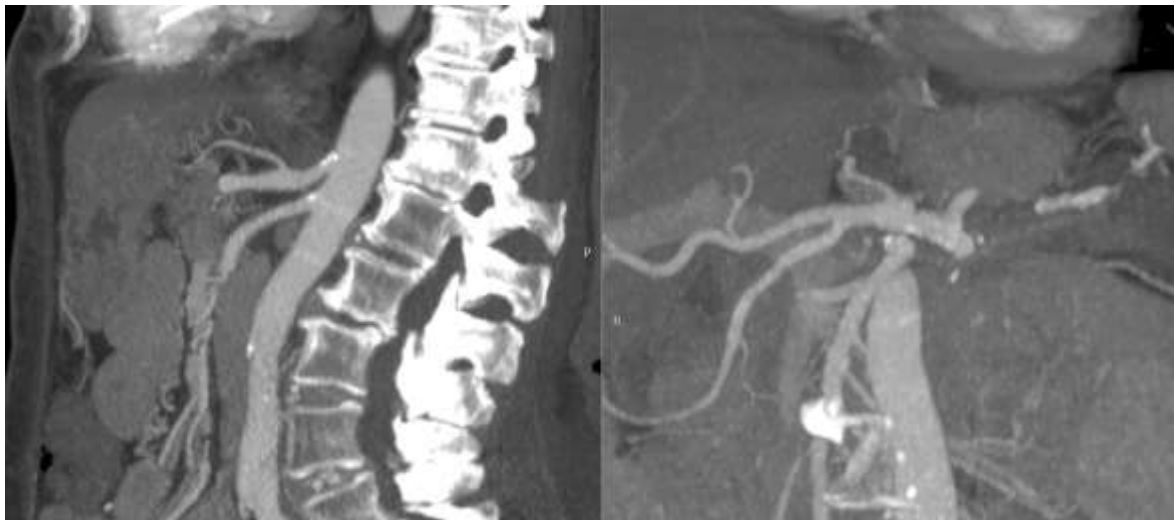


Рисунок 6.7 – Відходження лівої шлункової артерії від загальної печінкової артерії

Роздвоєння черевного стовбура на селезінкову артерію та ліву шлункову артерію (селезінково-гастральний стовбур, тип V) (рис. 6.8) було виявлено у 2,86 % випадків, при цьому загальна печінкова артерія відходила від верхньої брижової артерії. Згідно з дослідженням схожі результати представлено в роботі Iezzi R., який повідомляє про 2,3 % випадків [247].

У 0,9 % випадків нами діагностовано латеральне відходження лівої шлункової артерії (рис. 6.9).



Рисунок 6.8 – Схема відходження ЛША при селезінково-гастральному типі черевного стовбура

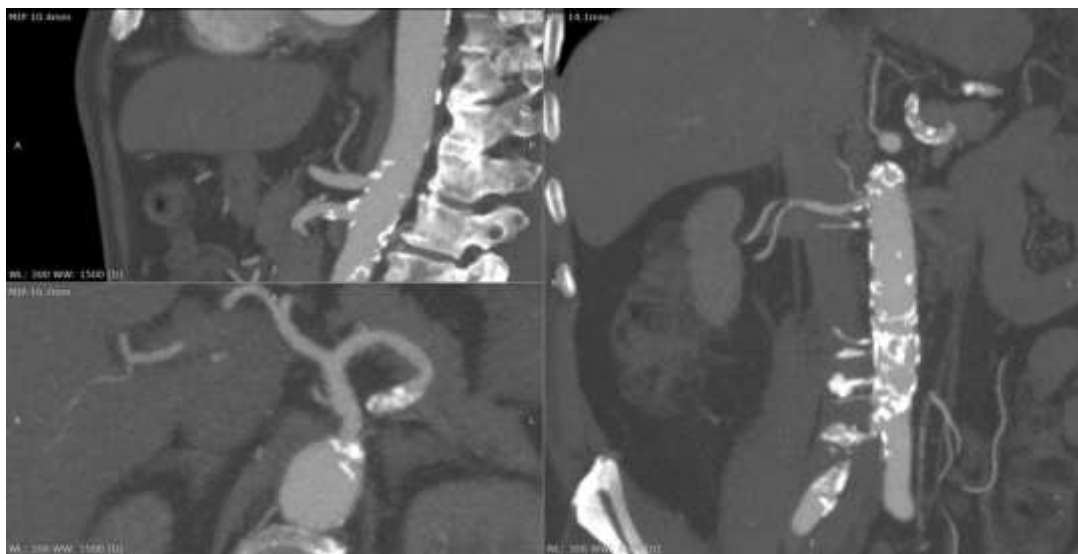


Рисунок 6.9 – Латеральне відходження лівої шлункової артерії

Підсумовуючи аналіз 175 КТ ангіограм черевного стовбура встановлено таку частоту виявлення його варіацій (табл. 6.1).

Адекватна оцінка анатомо-топографічних варіацій будови черевного стовбура та відходження лівої шлункової артерії у передопераційному періоді значно полегшує виконання всіх етапів ендovasкулярного втручання та мінімізує число інтра- та післяопераційних ускладнень пов'язаних з помилковою емболізацією інших гілок черевного стовбура.

Таблиця 6.1 – Варіації будови черевного стовбура (n=175)

Варіації черевного стовбура	Класифікація Уфлакера	Абс., (%)
Класичний черевний стовбур	Тип I	165 (94,29)
Печінково-селезінковий стовбур	Тип II	3 (1,71)
Печінково-гастральний стовбур	Тип III	2 (1,14)
Печінково-селезінково- мезентеріальний стовбур	Тип IV	0
Селезінково-гастральний стовбур	Тип V	5 (2,86)
Целіо-мезентеріальний стовбур	Тип VI	0
Целіо-ободовий стовбур	Тип VII	0
Відсутність черевного стовбура	тип VIII	0
Всього		175 (100)

6.2 Баріатрична емболізація артерій шлунка в експерименті

Свині схожі на людей за генами, розподілом шлункових артерій та рівнем греліну в шлунку. Експериментальних досліджень щодо ефективності та безпеки емболізації шлункових артерій в Україні немає, а в світовій літературі публікації є поодинокими.

Ефективність баріатричної емболізації артерій шлунка у експериментальних тварин оцінювали за динамікою змін маси тіла, сироваткових рівнів греліну та лептину. Варіант успішно проведеної емболізації наведено на рисунку 6.10.

Аналіз динаміки маси тіла встановив її зменшення у піддослідних тварин вже через 1 місяць спостереження після БЕА (на 10,29 %, $p < 0,05$), а через 3 місяці на 6,41 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 16,05 % від доопераційного показника ($p < 0,001$) (табл. 6.2). Показники маси

тіла через 3 місяці у групі ожиріння+БЕА та групі ожиріння суттєво відрізнялися (на 34,84 %, $p<0,001$).

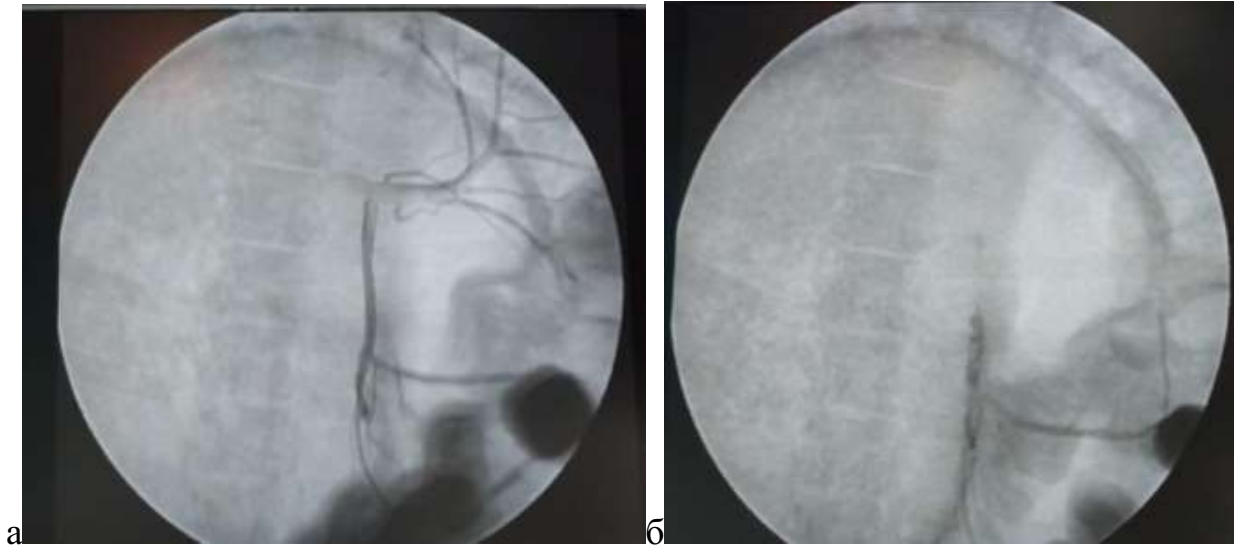


Рисунок 6.10 – Приклад емболізації лівої шлункової артерії (а – до емболізації, б – після емболізації)

Таблиця 6.2 – Динаміка маси тіла у експериментальних тварин

Маса тіла, кг	Група ожиріння (n=5)	Група ожиріння + БЕА (n=5)	Контрольна група (n=5)
До операції	17,27±0,06	18,78±0,12	12,50±0,06
1 місяць після операції	16,50±0,08	16,88±0,09	11,21±0,07
3 місяці після операції	16,89±0,11	15,77±0,05	12,05±0,09

Аналіз динаміки сироваткового рівня греліну встановив його зменшення у піддослідних тварин через 1 місяць спостереження після БЕА (на 17,13 %, $p<0,05$), а через 3 місяці на 8,39 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 23,79 % від доопераційного показника ($p<0,001$) (табл. 6.3). Показники рівня греліну через 3 місяці у групі ожиріння + БЕА та групі ожиріння відрізнялися (на 19,65 %, $p<0,001$).

Таблиця 6.3 – Порівняльна оцінка сироваткового рівня греліну

Грелін, пг/мл	Група ожиріння (n=5)	Група ожиріння + БЕА (n=5)	Контрольна група (n=5)
До операції	1187,32±112,3	1207,09±100,6	925,53±122,1
1 місяць після операції	1124,29±120,5	1004,34±98,6	978,67±110,7
3 місяці після операції	1145,67±110,9	920,54±115,9	934,89±100,8

Аналіз динаміки сироваткового рівня лептину встановив його зменшення у піддослідних тварин через 1 місяць спостереження після БЕА (на 29,59 %, $p < 0,001$), а через 3 місяці на 38,05 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 56,38 % від доопераційного показника ($p < 0,001$) (табл. 6.4). Показники рівня лептину через 3 місяці у групі ожиріння + БЕА та групі ожиріння відрізнялися (на 56,86 %, $p < 0,001$).

Таблиця 6.4 – Порівняльна оцінка сироваткового рівня лептину

Лептин, мкг/л	Група ожиріння (n=5)	Група ожиріння + БЕА (n=5)	Контрольна група (n=5)
До операції	7,01±1,09	7,13±1,04	2,98±1,11
1 місяць після операції	6,99±0,98	5,02±1,00	2,76±1,12
3 місяці після операції	7,21±1,12	3,11±1,03	2,56±1,09

Загалом БЕА спричиняє зменшення всіх досліджуваних показників (маса тіла, грелін, лептин), що дозволяє судити про безпосередню ефективність даного методу бариатричної хірургії.

6.3 Гістологічний аналіз слизової оболонки шлунка та суміжних органів панкреато-дуоденальної зони після емболізації шлункових артерій

Для вивчення структурних змін шлункового органокomплексу після баріатричної емболізації артерій шлунка залежно від обсягу емболізованого артеріального русла (ліва, права шлункові артерії та шлунково-сальникова артерія) нами проведений мікроскопічний аналіз біоптатів слизової оболонки різних відділів шлунка – кардіального, фундального, тіла та антрального, що продиктовано їх структурно-функціональною варіабельністю та особливостями кровопостачання. Також гістологічно досліджені органи, які безпосередньо прилягають до шлунка – підшлункова залоза, печінка, селезінка та дванадцятипала кишка для встановлення ступеня їх ішемічного пошкодження.

Гістологічне дослідження біоптатів шлунка свиней після емболізації трьох артерій

Світлооптичне дослідження біоптатів слизової оболонки кардіального відділу шлунка показало однотипну для всіх випадків цієї групи гістологічну картину. Слизова оболонка вкрита типовим одношаровим призматичним епітелієм, на поверхні якого знаходяться переривчасті і нерівномірно розташовані маси слизу із десквамованими клітинами покривного епітелію. Відповідно в суцільному шарі епітелію виявляються осередки десквамації епітеліоцитів і поверхневі ерозії.

Залози різних розмірів, тубулярної будови (рис. 6.11). Додаткові клітини – мукоцити та покривні клітини містять значну кількість секреторних гранул. Серед клітин нормальної будови виявлялися дистрофічно змінені з пікнотичними ядрами зміщеними в апікальному напрямку.

У власній пластинці присутні лімфоцити, гістіоцити, в окремих випадках – поодинокі еозинофіли. Комплекс зазначених змін ми

розцінювали, як прояви фізіологічного оновлення і посиленої секреторної активності слизової оболонки шлунка. Судини мікроциркуляторного русла і малі вени повнокровні. У власній пластинці поблизу судин виражений набряк.

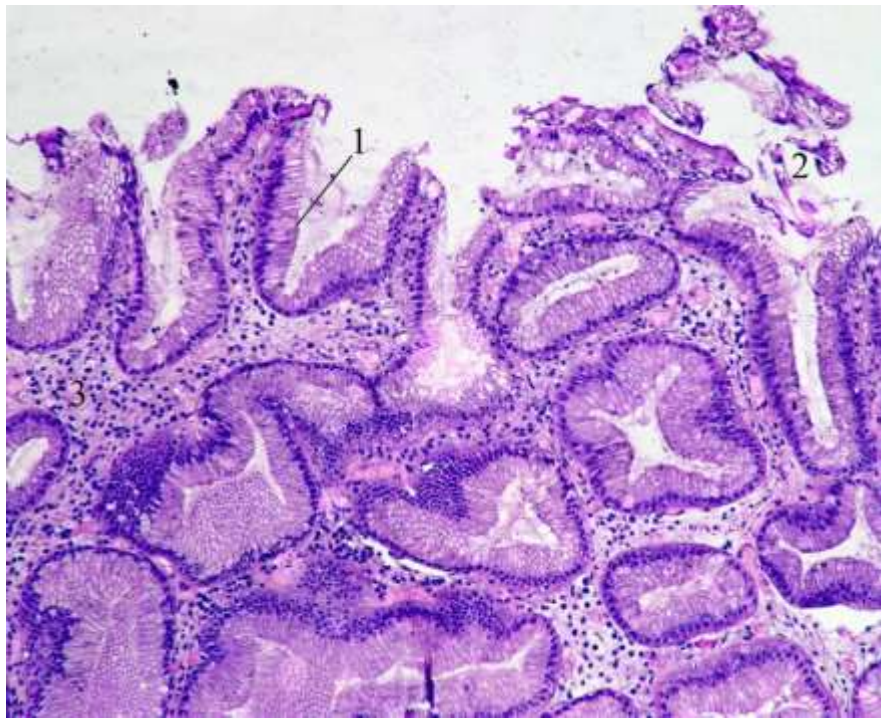


Рисунок 6.11 – Слизова оболонка кардіального відділу шлунка свині після емболізації 3-х шлункових артерій. Поверхня вкрита типовим призматичним епітелієм (1), нашарування слизу і десквамованих клітин (2), мононуклеари у власній оболонці. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

×100

Дослідження біоптатів фундального відділу показало істотно іншу гістологічну картину. Прослідковувалася значна варіабельність структурних змін. У двох випадках цієї групи тварин поверхня гастробіоптату містить некротичні і геморагічні маси та поодинокі поверхневі ерозії. Також у двох біоптатах з 3-х досліджених випадків були виявлені глибокі дефекти –

виразки, які досягали власної м'язової оболонки. По краях виразкувань видно дистрофічні, запальні і некробіотичні зміни.

Залози звичайного клітинного складу або помірно гіперплазовані. Власна пластинка густо інфільтрована мононуклеарами. В складі інфільтрату переважають нейтрофіли. Тут же присутні вогнищеві і дифузні крововиливи (рис. 6.12).

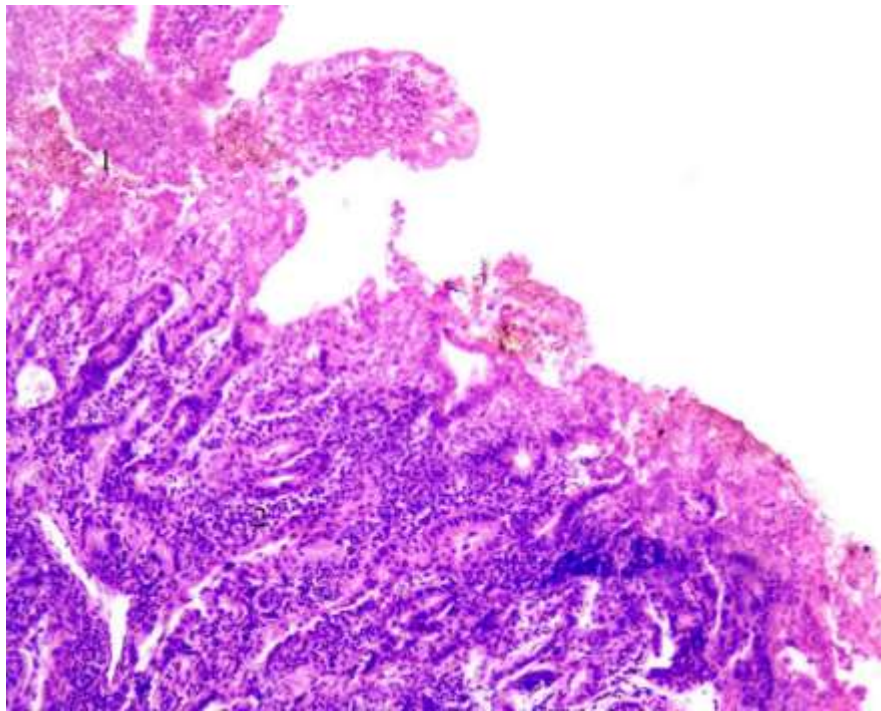


Рисунок 6.12 – Слизова оболонка фундального відділу шлунка свині після емболізації 3-х шлункових артерій. Некроз поверхневих шарів слизової і формування ерозії (1), запальний інфільтрат у власній оболонці (2).

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

В слизовій оболонці тіла шлунка констатовані аналогічні зміни з деякими відмінностями, які стосувалися частоти та ступеня ураження. Так ми частіше виявляли смуговидні і осередкові некрози покривного епітелію з наступним їх злущуванням. Зрідка вони поширювалися на апікальні відділи

залоз. Однак виразка була спостережена тільки в одному з 4-х досліджених випадків (рис. 6.13).

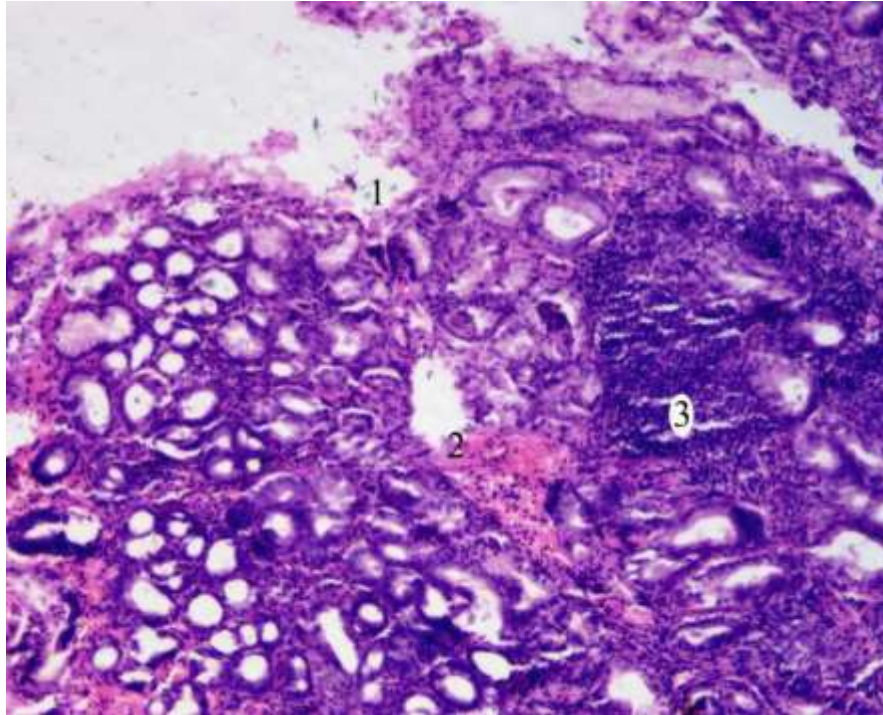


Рисунок 6.13 – Слизова оболонка тіла шлунка свині після емболізації 3-х шлункових артерій. Дефект на поверхні оболонки (1), крововиливи (2) та інтенсивна запальна інфільтрація (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Власна пластинка поблизу поверхневих ерозій та виразки набрякла, містить запальний інфільтрат. Зазвичай присутні крововиливи. Судинне русло також втягнуте в деструктивний і запальний процес та характеризується переважно венозним і капілярним повнокров'ям, стазом крові, агрегацією еритроцитів в просвіті судин. Судинні стінки просякнуті кров'ю, периваскулярно присутній набряк і еритроцити. Власна м'язова оболонка і підслизова основа дещо розрихлені набряком і містять посилену клітинну інфільтрацію, переважно лімфоцитарну.

В біоптатах антрального відділу мікроскопічно виявлено залози різної будови: у поверхневих відділах слизової оболонки вони видовжені, збільшені у розмірах, гіперплазовані, у глибоких – тубулярні, звичайного клітинного складу. Покривний епітелій призматичний, мономорфний. Поверхня вкрита невеликою кількістю слизу. Звичайним була осередкова десквамація покривного епітелію. Формування виразок ми не зазначили в жодному випадку. У структурі власної пластинки виявлялися менш інтенсивні зміни порівняно із описаними у попередніх відділах шлунка – помірний дифузний мононуклеарний інфільтрат, спорадичні еритроцитарні інфільтрати (рис. 6.14).

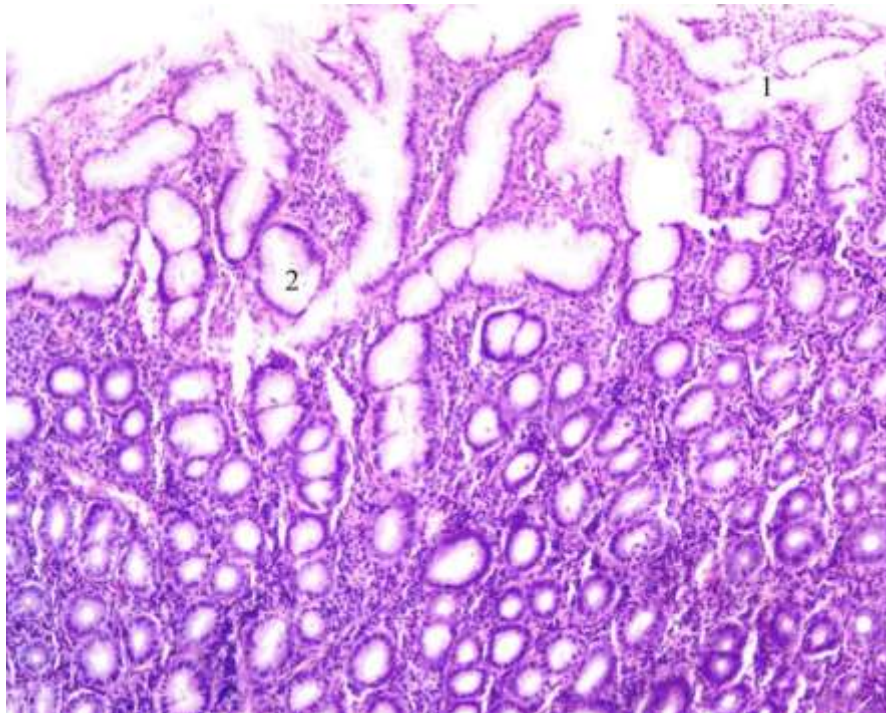


Рисунок 6.14 – Слизова оболонка антрального відділу шлунка свині після емболізації 3-х шлункових артерій. Десквамація покривного епітелію (1) та гіперплазія залоз (2). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Судини мікроциркуляторного русла, дрібні вени і артерії дистонічні, нерівномірно кровонаповнені, містять пристінкові агрегати еритроцитів.

М'язова пластинка і підслизова основа звичайної будови з ознаками слабого набряку.

Гістологічне дослідження біоптатів шлунка свиней після емболізації 2-х артерій дна шлунка

Слизова оболонка кардіального відділу шлунка мала неоднорідний вигляд як в межах одного біоптату, так і в інших досліджених випадках цієї групи тварин. Покривні епітеліоцити, апікальна частина цитоплазми яких заповнена секреторними гранулами, мали типовий вигляд для слизової шлунка вигляд, але подекуди втрачали зв'язок із базальною мембраною і вільно лежали над поверхнею слизової оболонки разом із домішками слизу. Зазвичай ерозивні дефекти були поверхневими і рідко сягали середини слизової оболонки. Дистрофічні зміни проявлялися у вакуолізації цитоплазми, пікнозі ядер, зміщених в апікальному напрямку. Залози переважно округлої форми, вистелені мономорфним призматичним епітелієм і розрізнені потовщеною власною пластинкою, яка розрихлена набряком. Лейкоцитарна інфільтрація присутня в субепітеліальних просторах та по краях ерозій. Судини дилатовані та повнокровні. Поблизу ерозій присутні розсіяні крововиливи. Власна пластинка містить посилену мононуклеарну інфільтрацію. В клітинному складі останніх переважають лімфоцити, перифокально ерозія виявляються нейтрофіли. М'язова пластинка залишалася неушкодженою, але втягнута у запальний процес (рис. 6.15).

У гістопрепаратах слизової оболонки фундального відділу свиней структурні зміни мали значну варіабельність. Покривний епітелій виглядав переривчастим, зумовлений його нерівномірною десквамацією. В апікальних відділах у відповідь виникало повнокров'я, набряк і геморагії. Ерозії різної глибини: від поверхневих лінійних злущувань до таких, що торкаються апікальних поверхонь і середини залозистої оболонки. Глибокий дефект,

який досягав м'язової пластинки і пошкоджував її, ми констатували в одному із 4-х досліджених випадків (рис. 6.16).

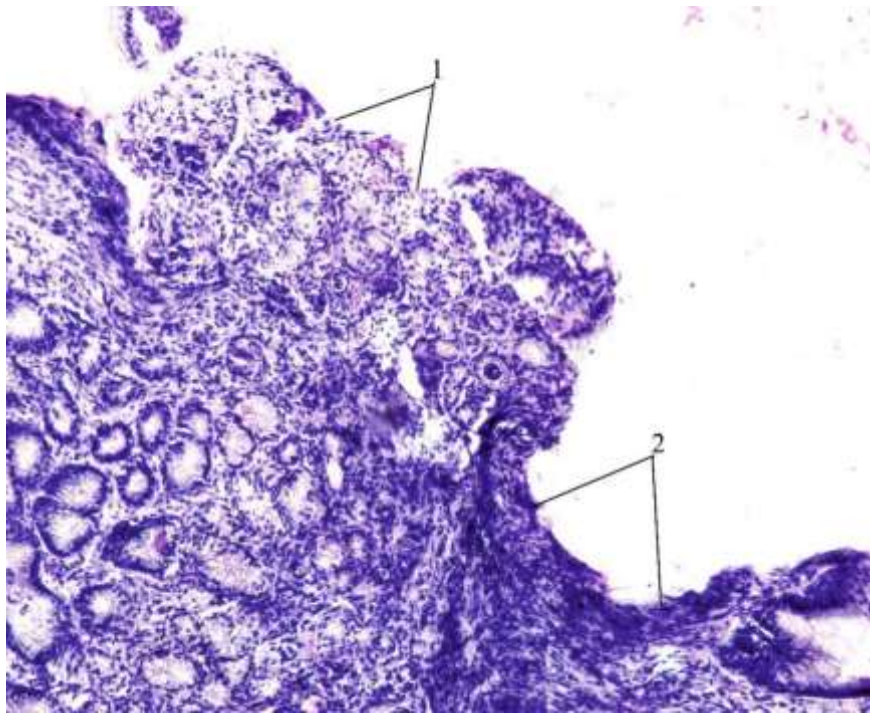


Рисунок 6.15 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації двох шлункових артерій. Край ерозії (1) з явищами набряку та клітинної інфільтрації власної пластинки, м'язова пластинка густо інфільтрована лейкоцитами і лімфоцитами (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Залози типової для слизової оболонки шлунка будови, проsvіти крипт дещо розширені. В складі сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки відмічається збільшення числа лімфоцитів, які можуть утворювати скупчення, плазмоцитів та нейтрофілів в краях ерозій та виразки.

В судинному руслі морфологічно виявляли розширення і повнокрів'я судин у вигляді агрегації формених елементів крові, явища периваскулярного набряку.

Мікроскопічний аналіз біоптатів слизової оболонки тіла шлунка показав результати подібні виявленим нами у попередній групі тварин.

Осередки десквамації покривного епітелію чергувалися з ерозіями апікальних відділів слизової оболонки. Виразковий дефект, який поширювався на всю товщу слизової констатувався нами в одному випадку. Краї інфільтровані лейкоцитами та еритроцитами. Залози відповідали варіантам норми.

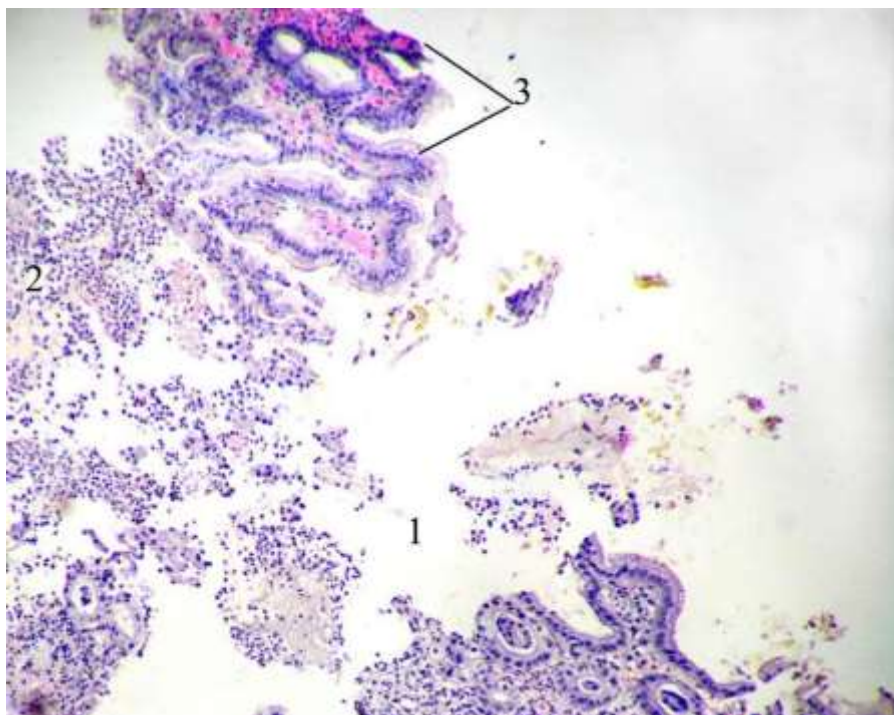


Рисунок 6.16 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації двох шлункових артерій. Край виразки (1) представлений зруйнованою тканиною іх запвльним інфільтратом (2), гіперемією судин та крововиливами (3).

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

У власній пластинці спостерігався набряк, поліморфна клітинна інфільтрація, Крововиливи дифузного та вогнищевого характеру супроводжували ерозії. Судини присутні у власній оболонці нерівномірно кровонаповненні із переважанням повнокров'я та розладами гемореодинаміки у вигляді стазів крові та складжу еритроцитів, що потенціювало набряк (рис. 6.17).

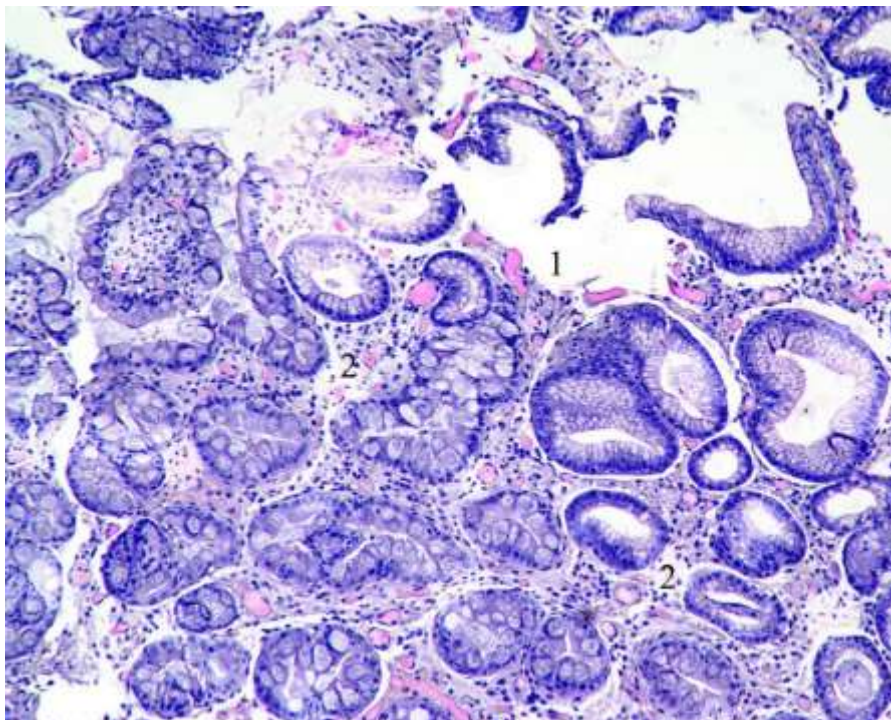


Рисунок 6.17 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації двох фундальних артерій. Поверхнева ерозія з перифокальною гіперемією (1), набряк і клітинна інфільтрація власної пластинки (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

В біоптатах слизової оболонки антрального відділу гістологічно характерну для цього відділу шлунка будову. Покривний призматичний епітелій рівномірно вкриває поверхню слизової оболонки майже у всіх досліджених випадках. Десквамація присутня в ряді випадків, що у поєднанні з посиленням слизоутворенням пояснювало присутність клітинно-слизистих комплексів на поверхні. Поверхневі ерозії виявлялися рідко. Залози типової будови зменшувалися в розмірах в напрямку базальних відділів. Формування виразок ми не зазначили в жодному випадку. У власній пластинці виявлявся набряк, помірний дифузний мононуклеарний інфільтрат та дрібні крововиливи. В судинах спостерігалось повнокров'я, стази та агрегація еритроцитів (рис. 6.18).

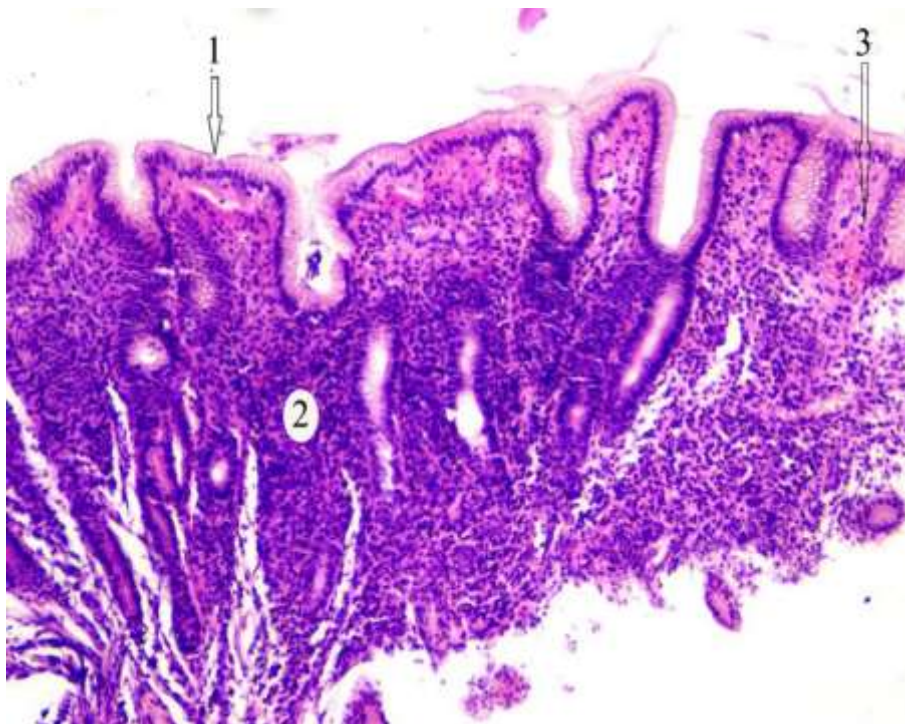


Рисунок 6.18 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації двох фундальних артерій. Рівномірний шар покривного епітелію (1), клітинна мононуклеарна інфільтрація власної пластинки (2), набряк та дрібноосередковий крововилив (3) Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Гістологічне дослідження біоптатів шлунка свиней після емболізації 1-ї фундальної артерії

Слизова оболонка кардіального відділу шлунка гістологічно характеризувалася десквамацією дистрофічно змінених покривних епітеліоцитів, що надавало поверхні слизової оболонки неоднорідного вигляду. Накопичення секреторних гранул в цитоплазмі клітин свідчило про посилену слизоутворюючу функцію. Комплекси злуцених клітин і слизу вільно флотували над поверхнею слизової оболонки. В окремих випадках десквамації підлягали і апікальні відділи залоз. Глибоких ерозій та виразок у цьому відділі шлунка ми не спостерігали. Залози переважно однотипні, округлої форми вистелені призматичним епітелієм.

Власна пластинка між залозами розрихлена набряком, інфільтрована лімфоцитами та плазмоцитами. Судини повнокровні, зрідка виявляються дрібні крововиливи.

У фундальному відділі шлунка покривний епітелій мав переривчастий, вигляд зумовлений його нерівномірною десквамацією. Залози типової для слизової оболонки шлунка будови, просвіти крипт дещо розширені. Ерозії виявлялися зрідка, але були різної глибини. М'язова пластинка при цьому неушкоджена, але з ознаками набряку та клітинної інфільтрації. У двох досліджених випадках були констатовані виразкові дефекти. В краях виразки мала місце лейкоцитарна інфільтрація. В ряді випадків формувалися густі осередкові інфільтрати (рис. 6.19).

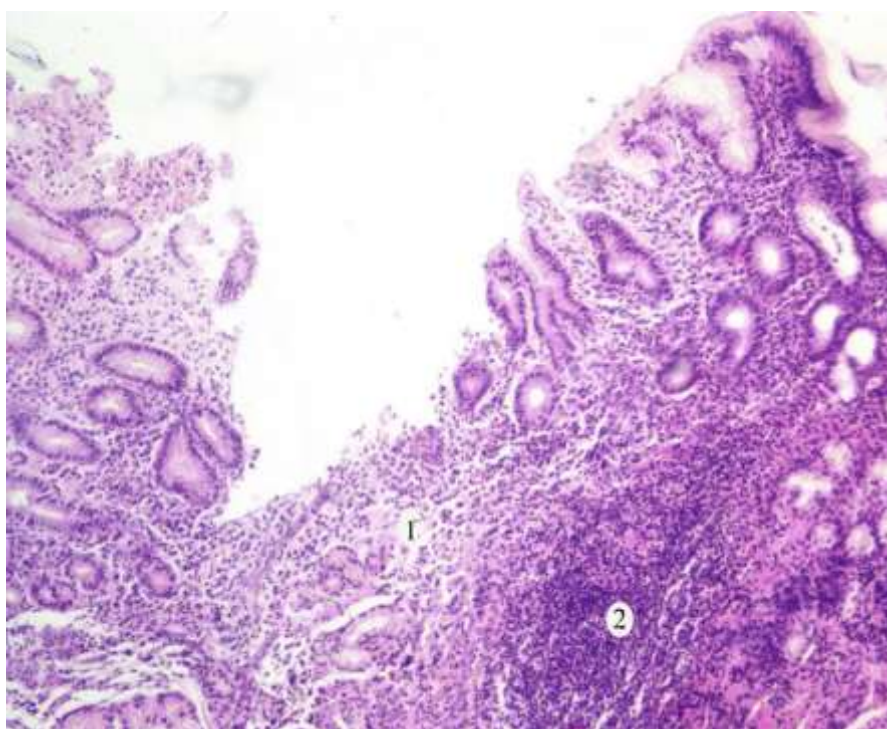


Рисунок 6.19 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації однієї фундальної артерії. Край виразки (1) з явищами набряку, густої лейкоцитарної інфільтрації з формуванням осередкових інфільтратів (2).

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Власна пластинка слизової оболонки мала неоднорідний вигляд. Так поблизу дефектів присутні крововиливи і посилена клітинна інфільтрація. В складі інфільтратів відмічається збільшення числа лімфоцитів, плазмоцитів і моноцитів. З'являються полінуклеарні лейкоцити. Зрідка утворювалися щільні клітинні інфільтрати. Загалом сполучна тканина власної пластинки розрихлена набряком, особливо перивазально. В судинному руслі характерним було повнокров'я судин, складж еритроцитів.

Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки тіла шлунка не виявило виразкування слизової оболонки. Зазначалося посилене злущування покривного епітелію. Залози округлі, розташовані компактно. Серед клітинного складу присутні дистрофічно змінені епітеліоцити із пікнотичним ядром, зміщеним апікально та клітини з посиленим слизоутворенням (рис. 6.20).

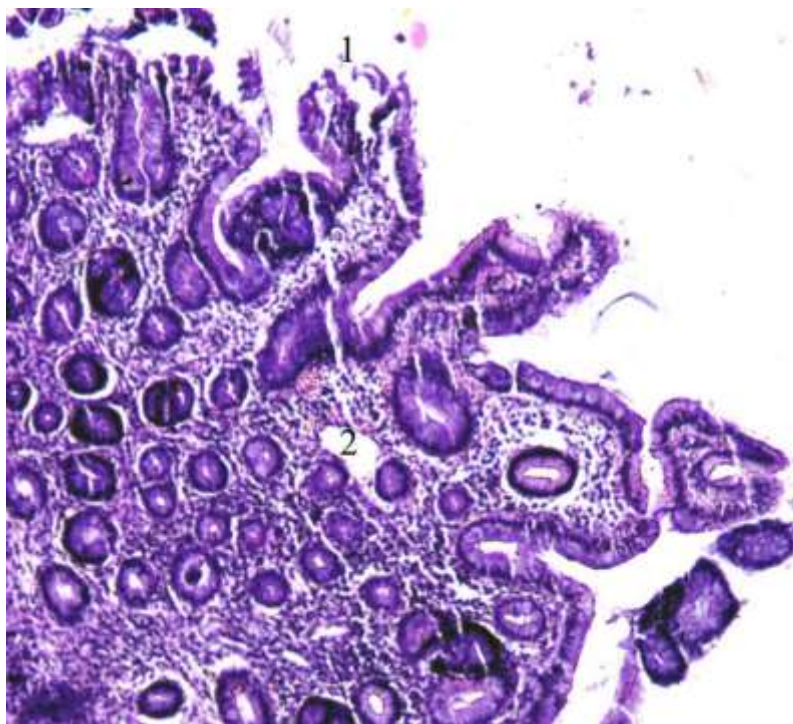


Рисунок 6.20 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації 1-ї фундальної артерії. Десквамація покривного епітелію та апікальних відділів залоз (1) з явищами набряку, густої клітинної інфільтрації та геморагіями у власній оболонці (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

У власній пластинці спостерігався набряк, поліморфна клітинна інфільтрація. Судини присутні у власній оболонці нерівномірно кровонаповненні із переважанням повнокров'я та розладами гемореодинаміки у вигляді стазів крові та складжу еритроцитів.

Слизова оболонка антрального відділу шлунка гістологічно відповідала типовій для цього відділу шлунка будові як і в попередньому описаній дослідній групі тварин. Рівномірний ряд покривного призматичного епітелію зрідка переривався «оголеними» апікальними ділянками, де дистрофічно змінені епітеліоцити втрачали зв'язок із базальною мембраною. На поверхні – слизисті маси (рис. 6.21).

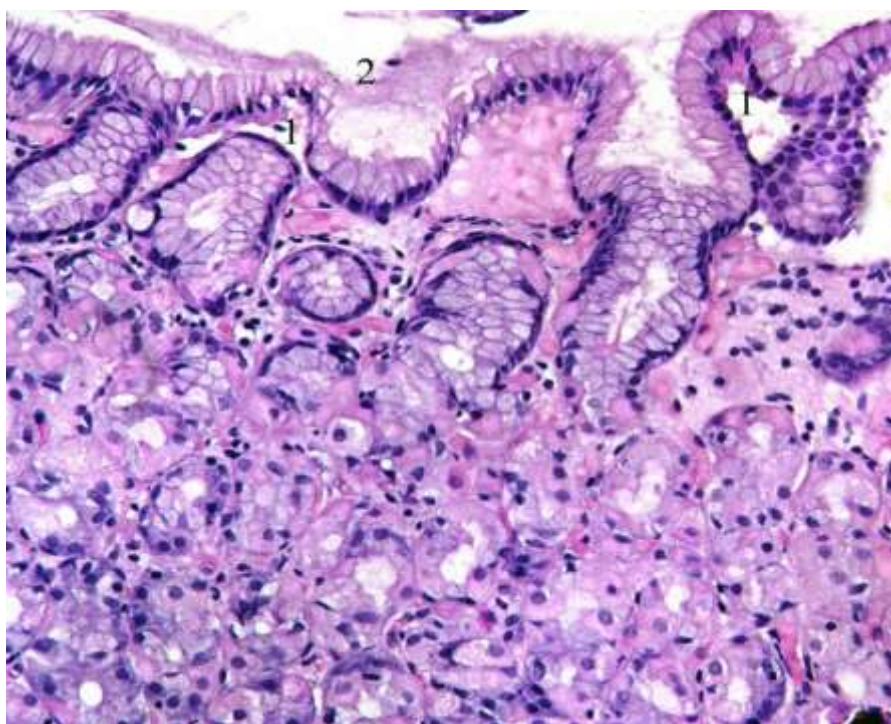


Рисунок 6.21 – Слизова оболонка шлунка свині після емболізації однієї фундальної артерії. Пластинчаста десквамація дистрофічно змінених покривних епітеліоцитів (1) та нашарування слизу на поверхні слизової оболонки (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

Поверхневих ерозій і виразок у зазначеному відділі шлунка не було виявлено в жодному випадку. Залози типової будови зменшувалися в розмірах в напрямку базальних відділів. Власна пластинка містила помірний дифузний мононуклеарний інфільтрат. Судинне русло виглядало повнокровним із ознаками порушення реогемодинаміки.

Таким чином, за результатами мікроскопічного аналізу біоптатів слизової оболонки різних відділів шлунка після емболізації артерій встановлено два типи морфологічного стану слизової його оболонки: у кардіальному та антральному відділах зміни характеризувалися переважно помірними десквамативними змінами та посиленням слизоутворенням; у фундальному і тілі шлунка – поверхневим і глибоким ерозуванням, асоційованим крововиливами та запальною реакцією.

Морфологічні зміни внутрішніх органів після емболізації артерії шлунка

Гістологічно в печінці прослідковувалася чітка часточкова структура. Часточки мали класичну балково-радіальну будову. Однак нерідко на периферії часточок гепатоцити дисконкомплексовані, полігональної форми і розташовані компактно. Цитоплазма багатьох клітин просвітлена за рахунок мобілізації глікогену (клітини Краєвського). Клітинні мембрани збережені. Кровонаповнення нерівномірне, центральні вени порожні. Перисинусоїдні простори розширені, що свідчить про набряк (рис. 6.22).

У дванадцятипалій кишці світлооптично відмічалися виражений набряк строми у слизовій, м'язовій оболонках та підслизовій основі, нечітко виражені межі клітин залоз, дистрофічні зміни та десквамація покривних епітеліоцитів, У власній пластинці присутні лімфоцитарні інфільтрати. Реактивні порушення мікроциркуляції проявлялися розширенням і повнокров'ям венозних судин та стазом крові з агрегацією еритроцитів (рис. 6.23).

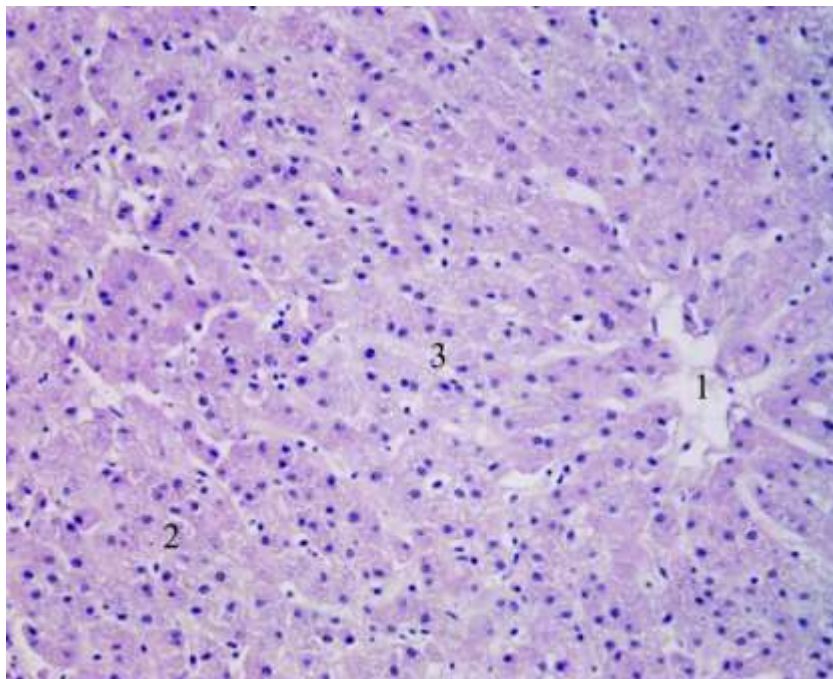


Рисунок 6.22 – Гістологічна структура печінки свині після емболізації лівої шлункової артерії: 1 – центральна вена, 2 – дисконкомплексовані гепатоцити з просвітленою цитоплазмою, 3 – перисинусоїдний простір. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

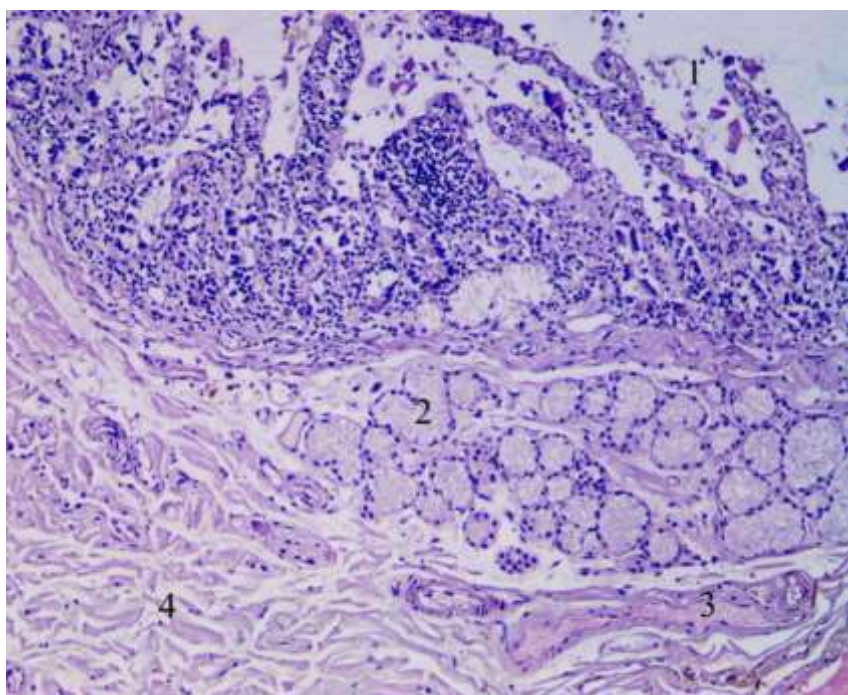


Рисунок 6.23 – Гістологічна структура 12-ти палі кишки свині після емболізації лівої шлункової артерії: 1 – десквамація покривних епітеліоцитів ворсин слизової оболонки, 2 – дуоденальні залози, 3 – повнокровна вена, 4 – м'язова оболонка із ознаками набряку. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Мікроскопічне дослідження селезінки виявило повнокров'я синусів червоної пульпи. Лімфоїдні фолікули великі, але без характерної структури. Центри розмноження часто не візуалізуються, кіркова зона з розмитими межами. Центральні артерії зазвичай не містять формених елементів (рис. 6.24).

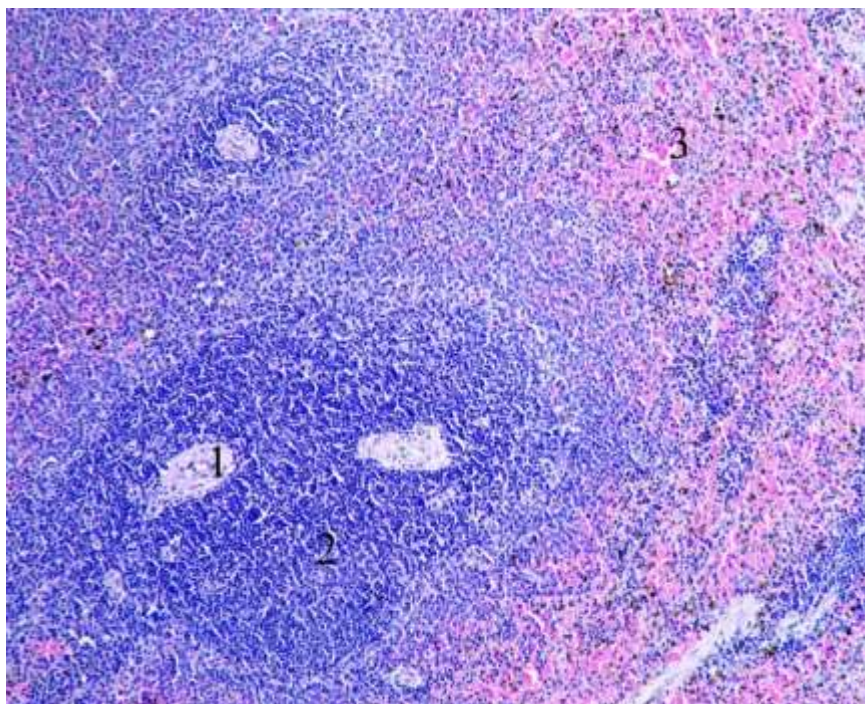


Рисунок 6.24 – Гістологічна структура селезінки свині після емболізації лівої шлункової артерії: 1 – центральна артерія, 2 – лімфоїдний фолікул, 3 – повнокровні синусоїди червоної пульпи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

У підшлункові залозі часточкова будова збережена, строма розволоknена набряком. Судини кровонаповнені нерівномірно і при цьому переважає венозне повнокров'я. Паренхіма неоднорідної структури. Так частина ацинусів звичайної будови, інші – з ознаками дисконплексації клітинного компоненту (рис. 6.25).

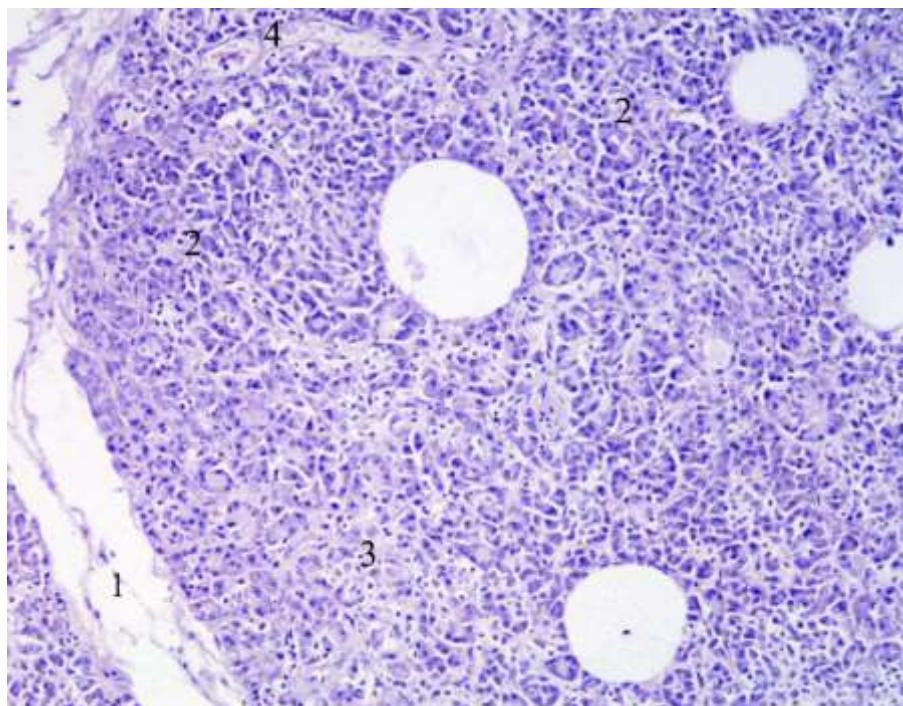


Рисунок 6.25 – Гістологічна структура підшлункової залози свині після емболізації лівої шлункової артерії: 1 – набряк міжчасточкової стромы, 2 – ацинуси звичайної будови, 3 – дисконплексація ацинусів, 4 – зріз венули.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

Таким чином емболізація шлункових артерій викликає низку патологічних змін у слизовій оболонці шлунка у вигляді дистрофічно-десквамативних і деструктивних процесів з формуванням ерозій та виразок, частота яких залежить від об'єму (кількості судин) емболізації. Найбільша частота таких структурних порушень зазначена у фундальному відділі та тілі шлунка усіх експериментальних груп тварин:

- при емболізації 3-х шлункових артерій виявлено 3 виразки: 2 – у фундальному відділі шлунка та 1 – в тілі шлунка;
- при емболізації 2-х шлункових артерій виявлено 2 виразки: 1 – у фундальному відділі шлунка та 1 – в тілі шлунка;
- при емболізації 1-ї шлункової артерії також виявлено 2 виразки, локалізовані у фундальному відділі шлунка.

У кардіальному та антральному відділах зміни характеризувалися переважно помірними десквамативними змінами, посиленням слизоутворенням та поверхневим ерозуванням, асоційованим з крововиливами та запальною реакцією. Поверхневу десквамацію покривного епітелію можна розцінювати як варіант нормального оновлення слизової оболонки, якій природньо властивий високий регенераторний потенціал. Ерозії виникали як відповідь на стресовий вплив.

Зміни структури слизової оболонки пов'язані з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла, які проявлялися у вигляді повнокров'я, стазу крові та агрегації еритроцитів, що спричинювало набряк і потенціювало ішемічний вплив.

У прилеглих до шлунка внутрішніх органах після емболізації шлункових артерій шлунка виникають розлади мікроциркуляції, дистрофічні зміни та ознаки шокової реакції, які можна вважати транзиторними.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [248, 249, 250].

РОЗДІЛ 7

АЛЕЛЬНИЙ СТАН ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ADIPOQ 11391 (RS17300539), ADIPOQ 11377 (RS266729), LEPR K109R (RS1137100), LEPR Q223R (RS1137101), LEPR K656N (RS1805094), LEP G2548A (RS7799039), GHRL C214A (RS696217) У СТРУКТУРІ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

7.1 Поліморфізм генів ADIPOQ, LEPR, LEP, GHRL у структурі чинників розвитку метаболічного синдрому

Абдомінальне ожиріння в поєднанні з полігенними спадковими дефектами вважають початковою подією в розвиток метаболічного синдрому. Це викликано взаємодією між навколишнім середовищем та внутрішніми факторами. Відомо, що лептин діє через свої рецептори. Отже, коли жирові клітини збільшуються, рівень лептину підвищується пропорційно після чого він зв'язується з рецепторами лептину в гіпоталамусі. Кілька поліморфізмів генів лептину та рецепторів лептину були вивчені в різні популяції для їх потенційної асоціації при ожирінні. Наприклад, LEP G2548A, K109R, Q223R, K656N SNP були детально вивчені Aller R та ін. [252], Mohanraj J. та ін. [253], Bilge S. та ін. [254], Nastuti P. та ін. [126].

В Україні на сьогодні не проводилося дослідження генотипових особливостей метаболічного синдрому та відповідно оцінки впливу молекулярно-генетичних предикторів на результат бариатричної хірургії. Тому було поставлене завдання оцінити алельний стан поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) у структурі чинників розвитку

метабіолічного синдрому в українській популяції та проаналізувати їх вплив на результати бариатричних операцій. В таблиці 7.1 представлено розподіл алелей досліджуваних поліморфізмів генів відповідно у групі контролю та МС.

Таблиця 7.1 – Аналіз розподілу алелей поліморфізму генів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 у пацієнтів з МС та контрольній групі

SNP	Категорії	Група		p
		Контроль (n=48)	МС (n=76)	
1	2	3	4	5
rs1805094 Allele C	ні	35 (72.1)	52 (67.9)	0,658
	так	13 (27.9)	24 (32.1)	
rs1805094 Allele G	ні	4 (7.0)	7 (9.4)	0,727
	так	44 (93.0)	69 (90.6)	
rs7799039 Allele A	ні	18 (37.2)	20 (26.4)	0,257
	так	30 (62.8)	56 (73.6)	
rs7799039 Allele G	ні	8 (16.3)	19 (24.5)	0,322
	так	40 (83.7)	57 (75.5)	
rs1137101 Allele A	ні	4 (7.0)	22 (28.3)	0,009*
	так	44 (93.0)	54 (71.7)	
rs1137101 Allele G	ні	23 (48.8)	19 (24.5)	0,013*
	так	25 (51.2)	57 (75.5)	
rs1137100 Allele A	ні	12 (11.6)	4 (5.7)	0,460
	так	36 (88.4)	72 (94.3)	
rs1137100 Allele G	ні	26 (53.5)	49 (64.2)	0,290
	так	22 (46.5)	27 (35.8)	

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
rs696217 Allele G	ні	2 (4.2)	6 (7.5)	0,680
	так	46 (95.8)	70 (92.5)	
rs696217 Allele T	ні	42 (87.5)	52 (69.8)	0,031*
	так	6 (12.5)	24 (30.2)	
rs 266729 Allele C	ні	4 (7.0)	7 (9.4)	0,727
	так	44 (93.0)	69 (90.6)	
rs 266729 Allele G	ні	42 (87.5)	68 (89.5)	0,465
	так	6 (12.5)	8 (10.5)	
rs17300539 Allele A	ні	42 (87.5)	65 (85.5)	0,567
	так	6 (12.5)	11 (15.5)	
rs17300539 Allele G	ні	3 (6.3)	3 (3.9)	0,785
	так	45 (93.7)	73 (96.1)	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).				

За даними, отриманими при порівнянні rs1137101 Алелі А, rs1137101 Алелі G, rs696217 Алелі Т, виявлено статистично значущі відмінності залежно від групи ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно). При порівнянні rs1805094 Алелі С, rs1805094 Алелі G, rs7799039 Алелі А, rs7799039 Алелі G, rs1137100 Алелі А, rs1137100 Алелі G, rs696217 Алелі G, rs 266729 Allele С, rs 266729 Allele G, rs17300539 Allele А, rs17300539 Allele G залежно від групи не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,658$, $p=0,727$, $p=0,257$, $p=0,322$, $p=0,460$, $p=0,290$, $p=0,680$, $p=0,727$, $p=0,465$, $p=0,567$, $p=0,785$ відповідно).

Аналіз розподілу генотипів досліджуваних поліморфізмів генів відповідно у пацієнтів з МС та у групі контролю та МС наведено у таблиці 7.2.

Таблиця 7.2 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 у пацієнтів з МС та контрольній групі

SNP	Генотип	Група		p
		Контроль (n=48)	МС (n=76)	
rs1805094 Genotype	CC	4 (7.0)	7 (9.4)	0,877
	CG	10 (20.9)	17 (22.6)	
	GG	34 (72.1)	52 (67.9)	
rs7799039 Genotype	AA	8 (16.3)	19 (24.5)	0,429
	AG	22 (46.5)	37 (49.1)	
	GG	18 (37.2)	20 (26.4)	
rs1137101 Genotype	AA	24 (48.8)	17 (24.5)	0,008*
	AG	21 (44.2)	38 (47.2)	
	GG	3 (7.0)	21 (28.3)	
rs1137100 Genotype	AA	26 (53.5)	49 (64.2)	0,442
	AG	17 (34.9)	23 (30.2)	
	GG	5 (11.6)	4 (5.7)	
rs696217 Genotype	GG	42 (87.5)	52 (69.8)	0,041*
	GT	4 (8.3)	18 (22.6)	
	TT	2 (4.2)	6 (7.5)	
rs266729 Genotype	CC	41 (85.4)	68 (89.5)	0,831
	GG	6 (12.5)	7 (9.2)	
	CG	1 (2.1)	1 (1.3)	
rs17300539 Genotype	AA	0 (0)	3 (3.9)	0,894
	GG	41 (85.4)	66 (86.8)	
	AG	7 (14.6)	7 (9.3)	

Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).

Відповідно до наведеної таблиці, при порівнянні генотипу rs1137101 rs696217 виявлено статистично значущі відмінності залежно від групи ($p=0,008$, $p=0,041$ відповідно). При порівнянні генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs266729, rs17300539 залежно від групи статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,877$, $p=0,429$, $p=0,442$, $p=0,831$, $p=0,894$ відповідно).

Аналіз розподілу алелей досліджуваних поліморфізмів генів відповідно до ступеня ожиріння наведено в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3 – Аналіз розподілу алелей поліморфізму генів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до ступеня ожиріння

SNP	Категорії	Ступінь ожиріння				p
		контроль	1-й ступінь	2-й ступінь	3-й ступінь	
1	2	3	4	5	6	7
rs1805094 Allele C	ні	35 (72.1)	3 (60.0)	14 (50.0)	33 (80.0)	0,160
	так	13 (27.9)	2 (40.0)	14 (50.0)	8 (20.0)	
rs1805094 Allele G	ні	4 (7.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	4 (10.0)	0,838
	так	44 (93.0)	5 (100.0)	25 (88.9)	39 (90.0)	
rs7799039 Allele A	ні	18 (37.2)	0 (0.0)	9 (33.3)	11 (26.7)	0,346
	так	30 (62.8)	5 (100.0)	19 (66.7)	32 (73.3)	
rs7799039 Allele G	ні	8 (16.3)	2 (40.0)	5 (16.7)	11 (26.7)	0,482
	так	40 (83.7)	3 (60.0)	23 (83.3)	32 (73.3)	
rs1137101 Allele A	ні	4 (7.0)	2 (40.0)	1 (5.6)	18 (43.3)	$<0,001^*$ $P_{к-3ст}$ ожиріння $=0,001$ $P_{2ст}$ ожиріння $- 3 ст$ ожиріння $=0,027$
	так	44 (93.0)	3 (60.0)	27 (94.4)	25 (56.7)	

Продовження таблиці 7.3

1	2	3	4	5	6	7
rs1137101	ні	23 (48.8)	1 (20.0)	9 (27.8)	7 (20.0)	0,072
Allele G	так	25 (51.2)	4 (80.0)	19 (72.2)	36 (80.0)	
rs1137100	ні	6 (11.6)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	0,355
Allele A	так	42 (88.4)	4 (80.0)	28(100.0)	40 (93.3)	
rs1137100	ні	26 (53.5)	3 (60.0)	22 (77.8)	25 (56.7)	0,357
Allele G	так	22 (46.5)	2 (40.0)	6 (22.2)	18 (43.3)	
rs696217	ні	2 (4.2)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (7.0)	0,199
Allele G	так	46 (95.8)	5 (100.0)	25 (89.3)	40 (93.0)	
rs696217	ні	42 (87.5)	2 (40.0)	19 (67.9)	31 (72.1)	0,048* Р _{к-2 ст} ожиріння = 0,028
Allele T	так	6 (12.5)	3 (60.0)	9 (32.1)	12 (27.9)	
rs 266729	ні	4 (7.0)	2 (28.6)	3 (42.8)	2 (28.6)	0,334
Allele C	так	44 (93.0)	21 (30.4)	18 (26.1)	30 (43.5)	
rs 266729	ні	42 (87.5)	21 (30.8)	20 (29.5)	27 (39.7)	0,465
Allele G	так	6 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	
rs17300539	ні	42 (87.5)	19 (29.2)	23 (35.4)	23 (35.4)	0,534
Allele A	так	6 (12.5)	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (45.4)	
rs17300539	ні	3 (6.3)	1 (33.3)	1 (33.4)	1 (33.3)	0,267
Allele G	так	45 (93.7)	26 (35.6)	30 (41.1)	17 (23.3)	
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).						

За даними, отриманими при порівнянні алелі А rs1137101 та алелі Т rs696217, виявлені статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння (p<0,001). При порівнянні алелі С rs1805094, алелі G rs1805094, алелі А rs7799039, алелі G rs7799039, алелі G rs1137101, алелі А rs1137100, алелі G rs1137100, алелі G rs696217, rs 266729 Allele C, rs 266729 Allele G, rs17300539 Allele A, rs17300539 Allele G залежно від ступеня ожиріння

статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,160$, $p=0,838$, $p=0,346$, $p=0,482$, $p=0,072$, $p=0,355$, $p=0,357$, $p=0,199$, $p=0,334$, $p=0,465$, $p=0,534$, $p=0,267$ відповідно).

Наступним етапом було проведення аналізу залежності ступеня ожиріння від генотипу досліджуваних поліморфізмів генів (табл 7.4).

Таблиця 7.4 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до ступеня ожиріння

SNP	Гено-тип	Ступінь ожиріння				p
		контроль	1-й ступінь	2-й ступінь	3-й ступінь	
1	2	3	4	5	6	7
rs1805094 Genotype	CC	4 (7.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	4 (10.0)	0,284
	CG	9 (20.9)	2 (40.0)	11 (38.9)	4 (10.0)	
	GG	35 (72.1)	3 (60.0)	14 (50.0)	33 (80.0)	
rs7799039 Genotype	AA	8 (16.3)	2 (40.0)	5 (16.7)	11 (26.7)	0,620
	AG	22 (46.5)	3 (60.0)	14 (50.0)	21 (46.7)	
	GG	18 (37.2)	0 (0.0)	9 (33.3)	11 (26.7)	
rs1137101 Genotype	AA	24 (48.8)	1 (20.0)	9 (27.8)	7 (20.0)	0,002* P _{no-3d} degree = 0,004
	AG	21 (44.2)	2 (40.0)	18 (64.3)	18 (43.3)	
	GG	3 (7.0)	2 (40.0)	1 (5.6)	18 (43.3)	
rs1137100 Genotype	AA	26 (53.5)	3 (60.0)	22 (77.8)	25 (56.7)	0,499
	AG	16 (34.9)	1 (20.0)	6 (22.2)	15 (36.7)	
	GG	6 (11.6)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	
rs696217 Genotype	GG	42 (87.5)	2 (40.0)	19 (67.9)	31 (72.1)	0,133
	GT	4 (8.3)	3 (60.0)	6 (21.4)	9 (20.9)	
	TT	2 (4.2)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (7.0)	

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5	6	7
rs266729 Genotype	CC	41 (85.4)	21 (30.8)	24 (35.4)	23 (33.8)	0,243
	GG	6 (12.5)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.8)	
	CG	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)	
rs17300539 Genotype	AA	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (67.7)	0,476
	GG	41 (85.4)	21 (31.8)	18 (27.3)	27 (40.9)	
	AG	7 (14.6)	2 (28.6)	3 (42.8)	2 (28.6)	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).						

Відповідно до наведеної таблиці, при порівнянні генотипу rs1137101 виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p=0,002$). При порівнянні генотипу rs1805094, генотипу rs7799039, генотипу rs1137100, генотипу rs696217, rs266729, rs17300539 залежно від ступеня ожиріння, статистично відсутні достовірні відмінності ($p=0,284$, $p=0,620$, $p=0,499$, $p=0,133$, $p=0,243$, $p=0,476$ відповідно).

Нами оцінено концентрацію резистину залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів (табл. 7.5).

Таблиця 7.5 – Концентрація резистину, нг/мл залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів

Variables	Категорії	Резистин, нг/мл		p
		M±SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	
1	2	3	4	5
rs1805094 Allele C	ні	7	4 – 9	0,943
	так	7	4 – 8	
rs1805094 Allele G	ні	8	5 – 9	0,367
	так	7	4 – 9	

Продовження таблиці 7.5

1	2	3	4	5
rs7799039	ні	5	4 – 8	0,059
Allele A	так	8	4 – 9	
rs7799039	ні	8	5 – 9	0,139
Allele G	так	7	4 – 9	
rs1137101	ні	9	8 – 10	<0,001*
Allele A	так	6	4 – 8	
rs1137101	ні	5	4 – 8	0,021*
Allele G	так	8	5 – 9	
rs1137100	ні	4	3 – 8	0,235
Allele A	так	7	4 – 9	
rs1137100	ні	8	4 – 9	0,097
Allele G	так	4	4 – 8	
rs696217	ні	9	5 – 9	0,191
Allele G	так	7	4 – 8	
rs696217	ні	5	4 – 8	0,021*
Allele T	так	8	5 – 9	
rs 266729	ні	4	3 – 8	0,124
Allele C	так	7	4 – 9	
rs 266729	ні	9	5 – 9	0,154
Allele G	так	7	4 – 8	
rs17300539	ні	4	3 – 8	0,211
Allele A	так	7	4 – 9	
rs17300539	ні	8	4 – 9	0,087
Allele G	так	4	4 – 8	

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

Відповідно до наведеної таблиці, при порівнянні концентрації резистину, нг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від алелі А rs1137101, алелі G rs1137101 ($p < 0,001$, $p = 0,021$ відповідно), а також алелі Т rs696217 ($p = 0,021$). При порівнянні резистину, нг/мл залежно на алелі С та G rs1805094, алелі А та G rs7799039, алелі А та G rs1137100, та алелі G rs696217 алелі С та G rs266729, алелі А та G rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,943$, $p = 0,367$, $p = 0,059$, $p = 0,139$, $p = 0,235$, $p = 0,097$, $p = 0,191$, $p = 0,124$, $p = 0,154$, $p = 0,211$, $p = 0,087$ відповідно).

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі А rs1137101 від рівня концентрації резистину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.1, 7.2, табл. 7.6).

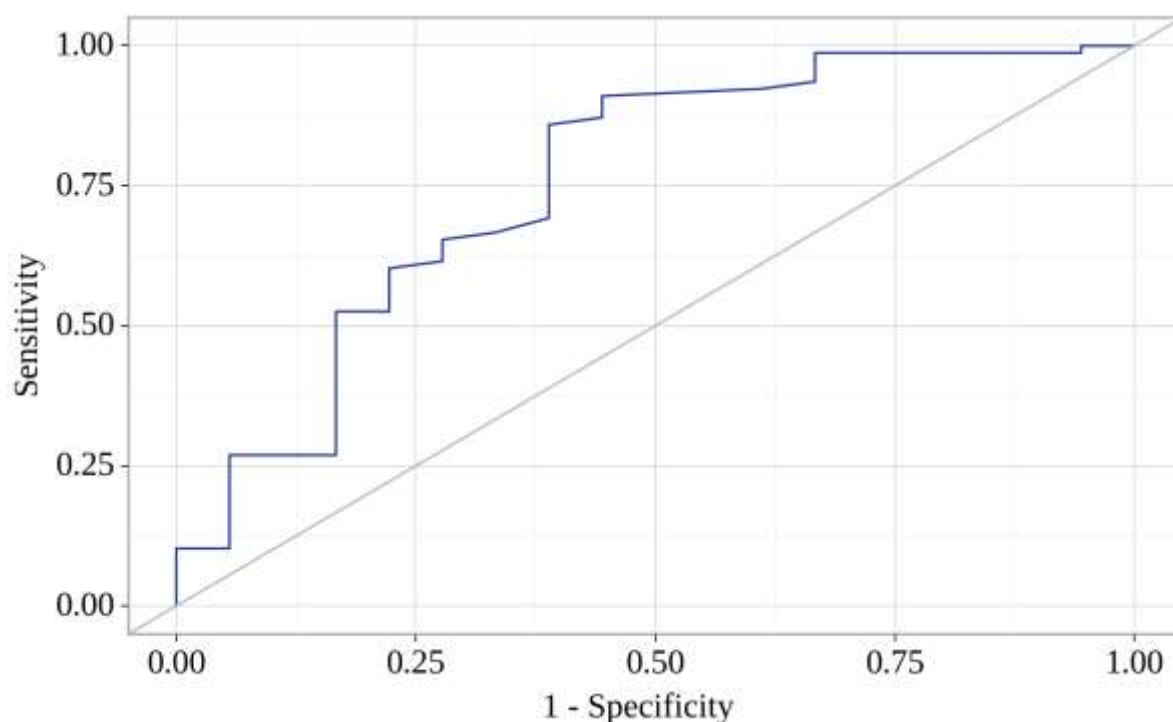


Рисунок 7.1 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі А rs1137101 від концентрації резистину, нг/мл

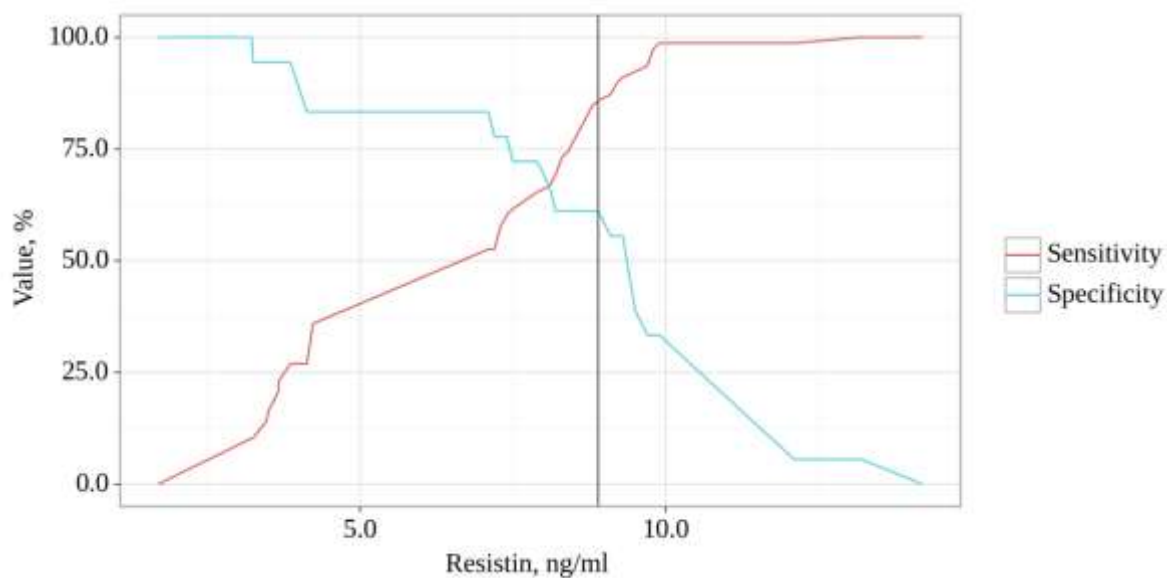


Рисунок 7.2 – Аналіз чутливості та специфічності алелі A rs1137101 залежно від резистину, нг/мл

Таблиця 7.6 – Порогове значення резистину, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
1	2	3	4	5
9	91.0	55.6	89.9	58.8
9	89.7	55.6	89.7	55.6
9	87.2	55.6	89.5	50.0
9	85.9	61.1	90.5	50.0
9	84.6	61.1	90.4	47.8
9	82.1	61.1	90.1	44.0
8	76.9	61.1	89.6	37.9
8	74.4	61.1	89.2	35.5
8	73.1	61.1	89.1	34.4
8	69.2	61.1	88.5	31.4
8	66.7	66.7	89.7	31.6
8	65.4	72.2	91.1	32.5
8	61.5	72.2	90.6	30.2

Продовження таблиці 7.6

1	2	3	4	5
7	60.3	77.8	92.2	31.1
7	57.7	77.8	91.8	29.8
7	52.6	77.8	91.1	27.5
7	52.6	83.3	93.2	28.8

Площа під кривою ROC становила $0,755 \pm 0,070$ з 95 % ДІ: 0,618 – 0,893. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення резистину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 8,900. Якщо резистин, нг/мл був меншим за це значення, передбачували наявність алелі A rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 85,9 і 61,1 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі G rs1137101 від рівня концентрації резистину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.3, 7.4, табл. 7.7).

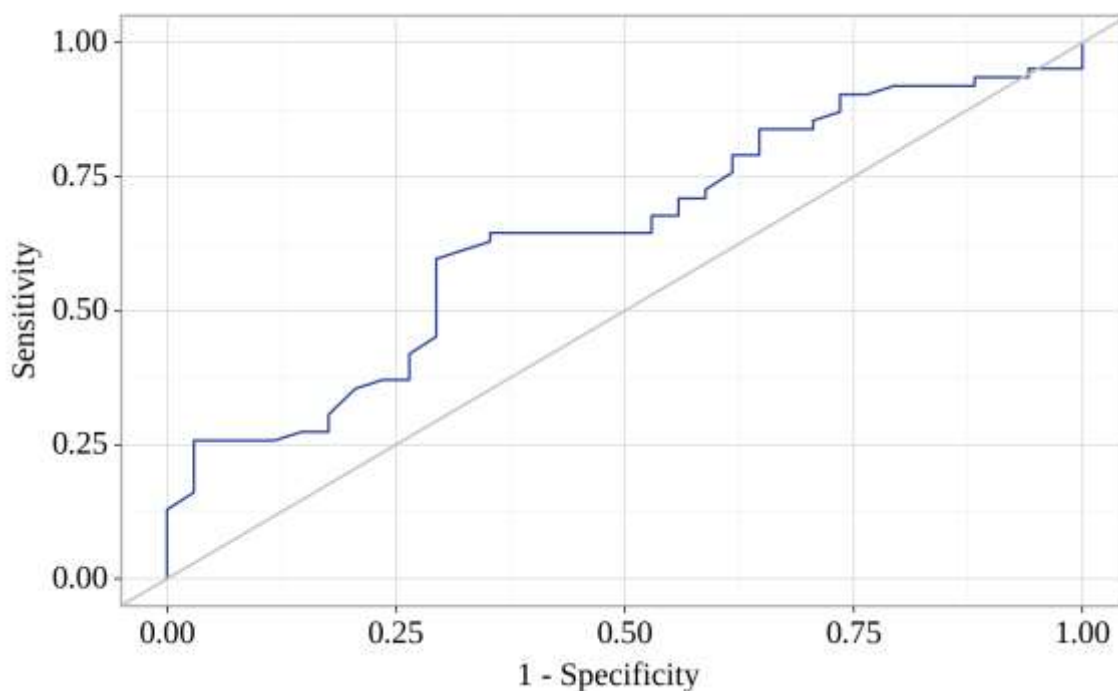


Рисунок 7.3 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі G rs1137101 від концентрації резистину, нг/мл

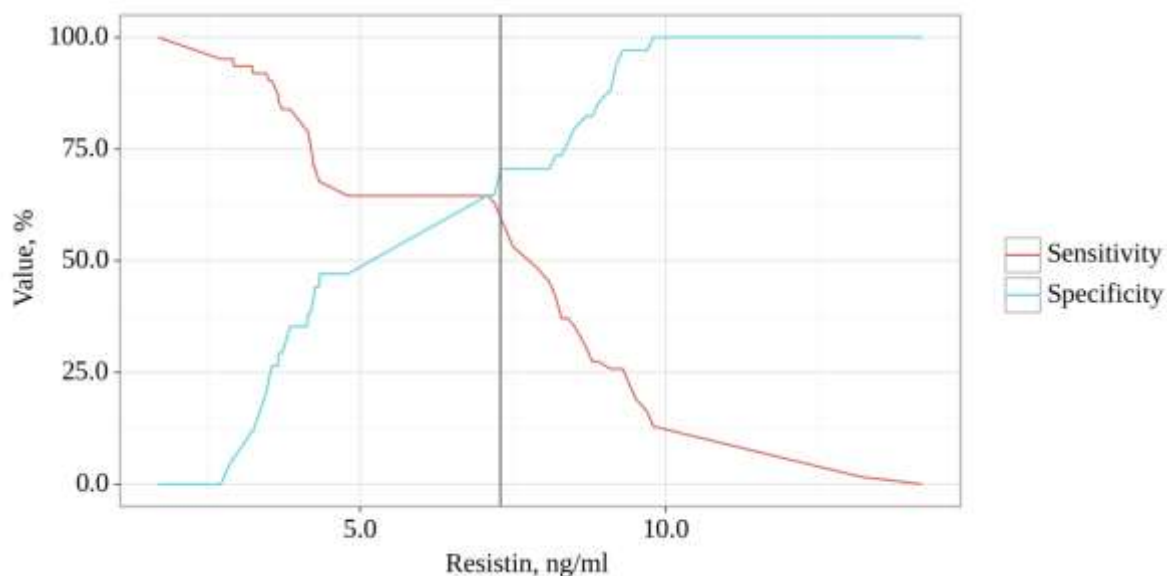


Рисунок 7.4 – Аналіз чутливості та специфічності алелі G rs1137101 залежно від резистину, нг/мл

Таблиця 7.7 – Порогове значення резистину, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
8	53.2	70.6	76.7	45.3
7	59.7	70.6	78.7	49.0
7	62.9	64.7	76.5	48.9
7	64.5	64.7	76.9	50.0

Площа під кривою ROC становила $0,643 \pm 0,057$ з 95% ДІ: 0,531 – 0,755. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,021$). Граничне значення резистину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 7,300. Якщо концентрація резистину, нг/мл була більше або дорівнювала даному значенню, передбачували наявність алелі G rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 59,7 і 70,6 % відповідно.

Ми провели аналіз концентрації резистину, нг/мл відповідно до генотипів досліджуваних генів (табл. 7.8).

Таблиця 7.8 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до концентрації резистину, нг/мл

SNP	Гено-тип	Резистин, нг/мл			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
rs1805094 Genotype	CC	8	5 – 9	8	0,619
	CG	7	4 – 8	21	
	GG	7	4 – 9	67	
rs7799039 Genotype	AA	8	5 – 9	20	0,114
	AG	7	4 – 9	46	
	GG	5	4 – 8	30	
rs1137101 Genotype	AA	5	4 – 8	34	0,002* p _{GG-AA} = 0,001 p _{GG-AG} = 0,013
	AG	7	4 – 8	44	
	GG	9	8 – 10	18	
rs1137100 Genotype	AA	8	4 – 9	57	0,207
	AG	7	4 – 8	31	
	GG	4	3 – 8	8	
rs696217 Genotype	GG	5	4 – 8	79	0,068
	GT	8	6 – 9	16	
	TT	9	5 – 9	6	
rs266729 Genotype	CC	8	5 – 9	68	0,097
	GG	7	4 – 8	7	
	CG	7	4 – 9	1	
rs17300539 Genotype	AA	8	5 – 9	3	0,191
	GG	7	4 – 9	66	
	AG	5	4 – 8	7	

Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).

За даними, отриманими при порівнянні резистину, виявлено статистично значущі відмінності концентрації резистину залежно від генотипів rs1137101 ($p=0,002$). При порівнянні резистину, нг/мл залежно від генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,619$, $p=0,114$, $p=0,207$, $p=0,068$, $p=0,097$, $p=0,191$ відповідно).

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі T rs696217 від рівня концентрації резистину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.5, 7.6, табл. 7.9).

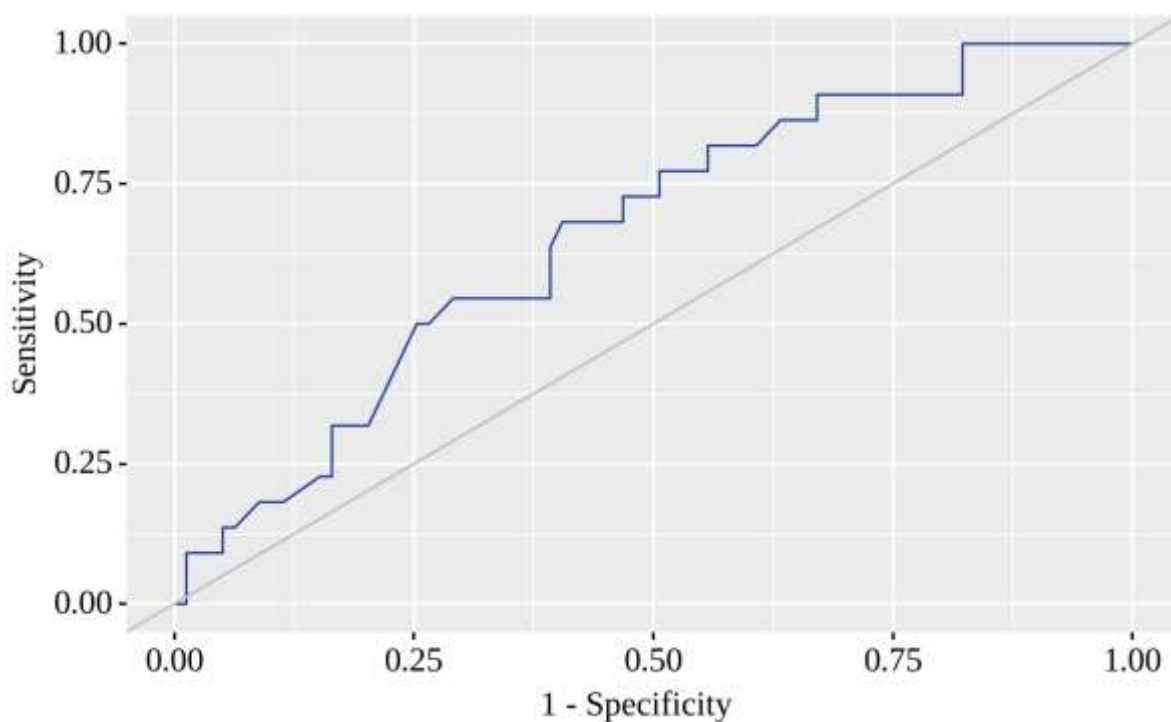


Рисунок 7.5 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі T rs696217 від концентрації резистину, нг/мл

Площа під кривою ROC становила $0,661 \pm 0,069$ з 95% ДІ: 0,525 – 0,797. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,021$). Граничне значення резистину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 7,300. Якщо резистин, нг/мл було більше або дорівнює цьому значенню,

передбачували наявність алелі T rs696217. Чутливість і специфічність методу становили 68,2 і 59,5 % відповідно.

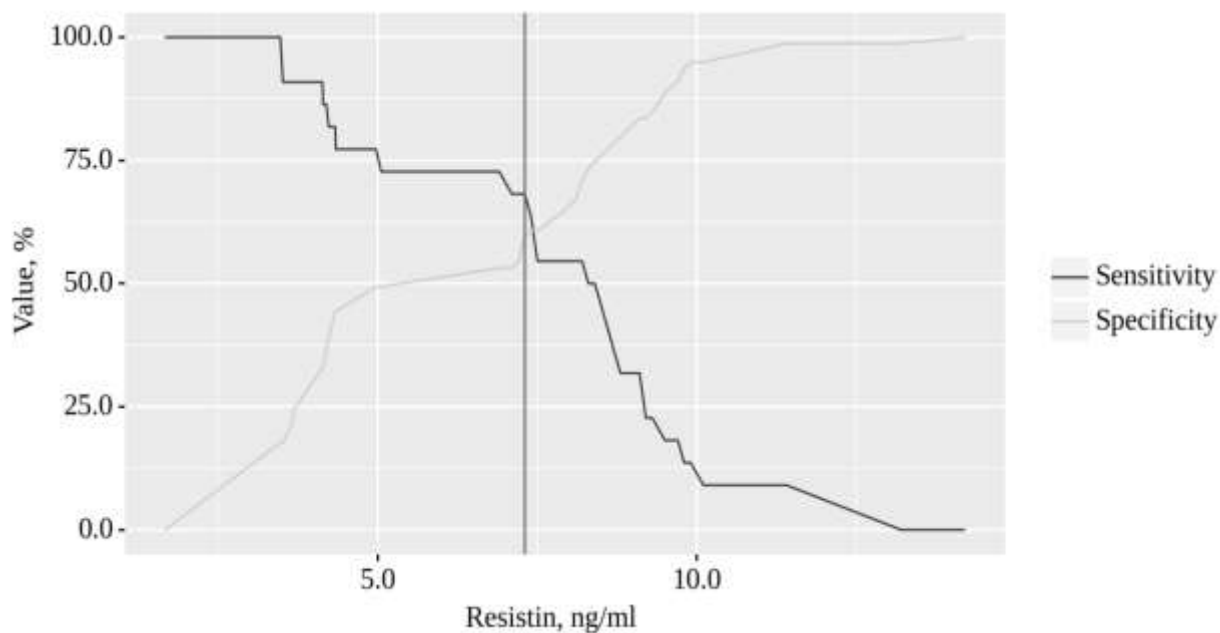


Рисунок 7.6 – Аналіз чутливості та специфічності алелі T rs696217 залежно від резистину, нг/мл

Таблиця 7.9 – Порогове значення резистину, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
1	2	3	4	5
8	50.0	74.7	35.5	84.3
8	50.0	73.4	34.4	84.1
8	54.5	70.9	34.3	84.8
8	54.5	67.1	31.6	84.1
8	54.5	64.6	30.0	83.6
8	54.5	60.8	27.9	82.8
7	63.6	60.8	31.1	85.7
7	68.2	59.5	31.9	87.0

Продовження таблиці 7.9

1	2	3	4	5
7	68.2	54.4	29.4	86.0
7	68.2	53.2	28.8	85.7
7	72.7	53.2	30.2	87.5

Нами оцінено концентрацію адипонектину залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів (табл. 7.10).

Таблиця 7.10 – Концентрація адипонектину, мкг/мл залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів

SNP	Категорії	Адипонектин, мкг/мл			p
		M±SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Allele C	ні	7	6 – 10	67	0,660
	так	7	6 – 10	29	
rs1805094 Allele G	ні	7	6 – 10	8	0,806
	так	7	6 – 10	88	
rs7799039 Allele A	ні	9	6 – 10	30	0,417
	так	7	6 – 10	66	
rs7799039 Allele G	ні	6	6 – 9	20	0,478
	так	8	6 – 10	76	
rs1137101 Allele A	ні	6	6 – 6	18	0,002*
	так	8	6 – 10	78	
rs1137101 Allele G	ні	9	6 – 10	34	0,027*
	так	6	6 – 10	62	

Продовження таблиці 7.10

1	2	3	4	5	6
rs1137100	ні	10	7 – 10	8	0,193
Allele A	так	7	6 – 10	88	
rs1137100	ні	7	6 – 10	57	0,308
Allele G	так	8	6 – 10	39	
rs696217	ні	7	6 – 9	6	0,971
Allele G	так	8	6 – 10	95	
rs696217	ні	9	6 – 10	79	0,045*
Allele T	так	6	6 – 8	22	
rs 266729	ні	10	7 – 10	7	0,423
Allele C	так	7	6 – 10	69	
rs 266729	ні	7	6 – 10	68	0,332
Allele G	так	8	6 – 10	8	
rs17300539	ні	7	6 – 9	65	0,821
Allele A	так	8	6 – 10	11	
rs17300539	ні	7	6 – 10	3	0,742
Allele G	так	8	6 – 9	73	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

Відповідно до представленої таблиці, при порівнянні адипонектину, мкг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від алелі А та G rs1137101 ($p=0,002$, $p=0,027$ відповідно), а також алелі Т rs696217 ($p=0,045$). При порівнянні адипонектину, мкг/мл залежно від алелі С та G rs1805094, алелі А та G rs7799039, алелі А та G rs1137100 та алелі G rs696217, алелі С та G rs 266729, алель А та G rs17300539 небуло виявлено статистично значущі відмінності ($p=0,660$, $p=0,806$, $p=0,417$, $p=0,478$, $p=0,193$, $p=0,308$, $p=0,971$, $p=0,423$, $p=0,332$, $p=0,821$, $p=0,742$ відповідно).

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі А rs1137101 від рівня концентрації адипонектину, мкг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.7, 7.8, табл. 7.11).

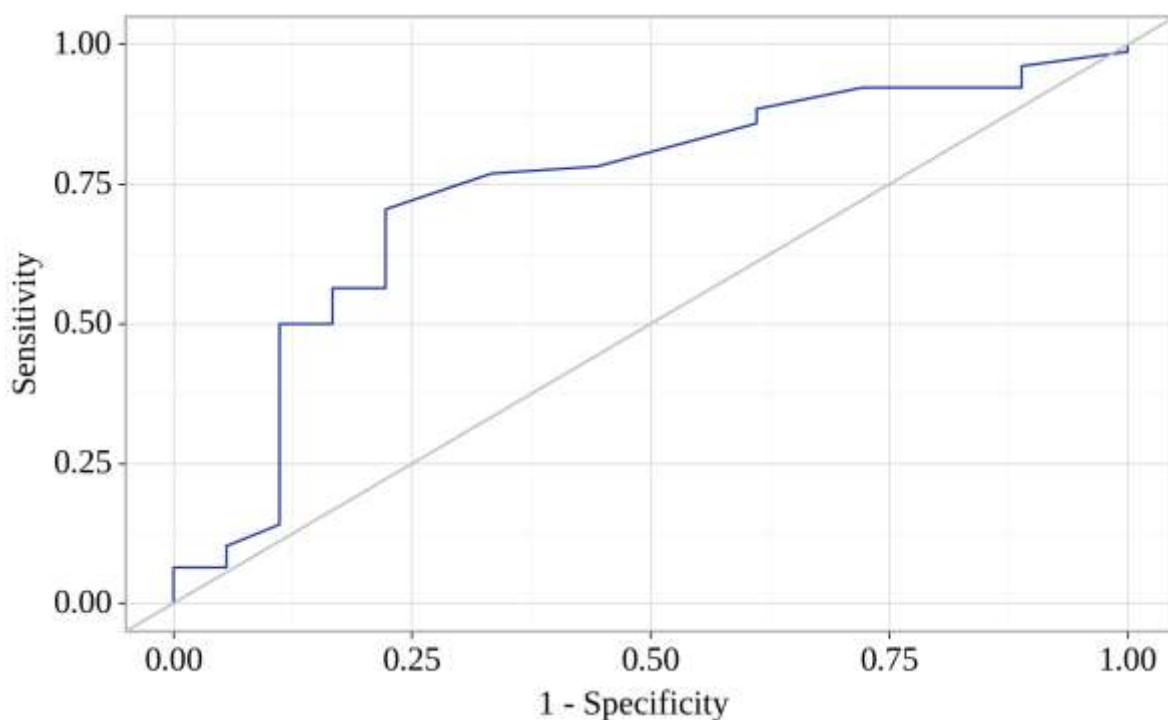


Рисунок 7.7 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі А rs1137101 від концентрації адипонектину, мкг/мл

Площа під кривою ROC становила $0,737 \pm 0,058$ з 95 % ДІ: 0,623 – 0,850. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,002$). Граничне значення адипонектину, мкг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 6,400. Якщо адипонектин, мкг/мл був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачували наявність алелі А rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 70,5 і 77,8 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі G rs1137101 від рівня концентрації адипонектину, мкг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.9, 7.10, табл. 7.12).

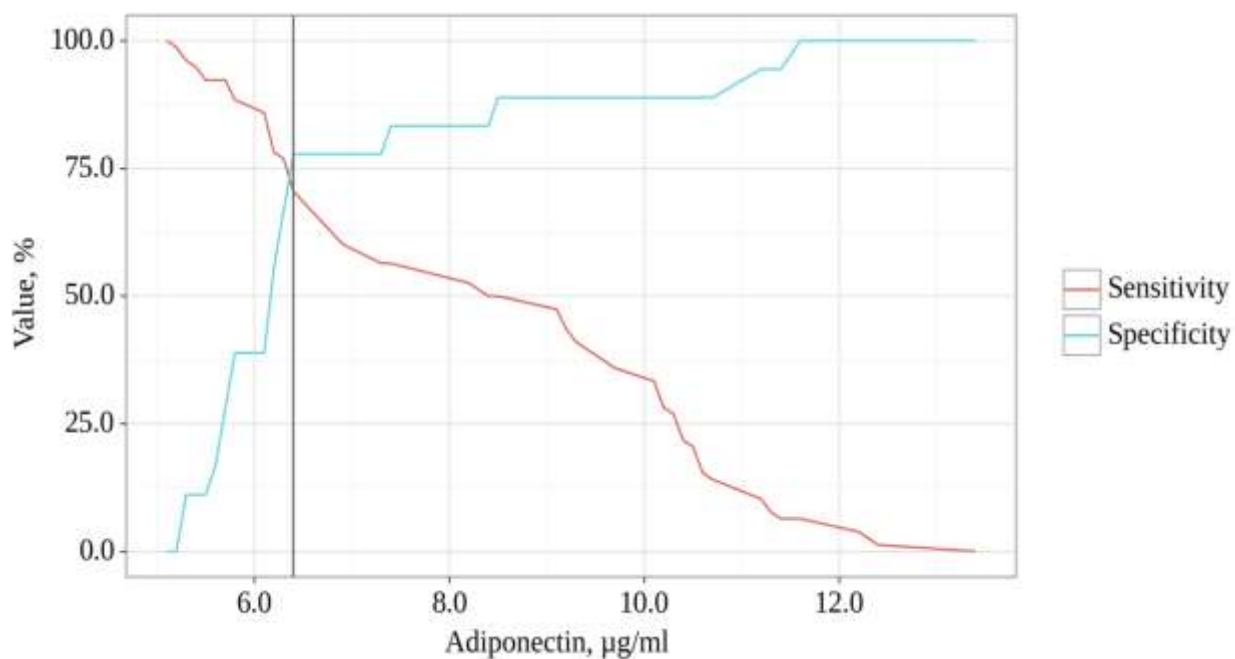


Рисунок 7.8 – Аналіз чутливості та специфічності алелі A rs1137101 залежно від адипонектину, мкг/мл

Таблиця 7.11 – Порогове значення адипонектину, мкг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
8	50.0	88.9	95.1	29.1
8	50.0	83.3	92.9	27.8
8	52.6	83.3	93.2	28.8
7	56.4	83.3	93.6	30.6
7	56.4	77.8	91.7	29.2
7	60.3	77.8	92.2	31.1
6	70.5	77.8	93.2	37.8
6	76.9	66.7	90.9	40.0
6	78.2	55.6	88.4	37.0

Площа під кривою ROC становила $0,637 \pm 0,061$ з 95 % ДІ: 0,518 – 0,756. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,027$). Граничне значення

адипонектину, мкг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 8,200. Якщо адипонектин, мкг/мл був меншим за це значення, передбачували наявність алелі G rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 64,5 і 64,7 % відповідно.

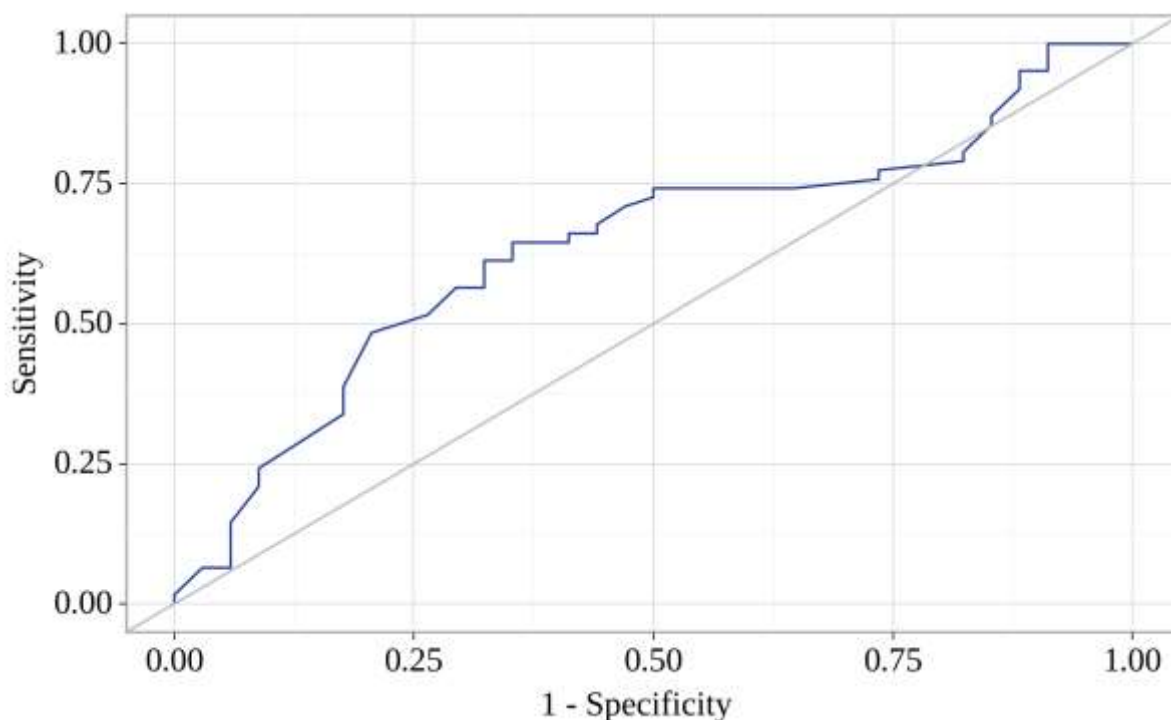


Рисунок 7.9 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі G rs1137101 від концентрації адипонектину, мкг/мл

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі T rs696217 від рівня концентрації адипонектину, мкг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.11, 7.12, табл. 7.13).

Площа під кривою ROC становила $0,640 \pm 0,063$ з 95 % ДІ: 0,517 – 0,763. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,045$). Граничне значення адипонектину, мкг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 9,100. Якщо адипонектин, мкг/мл був меншим за це значення, передбачували наявність алелі T rs696217. Чутливість і специфічність методу становили 81,8 і 50,6% відповідно.

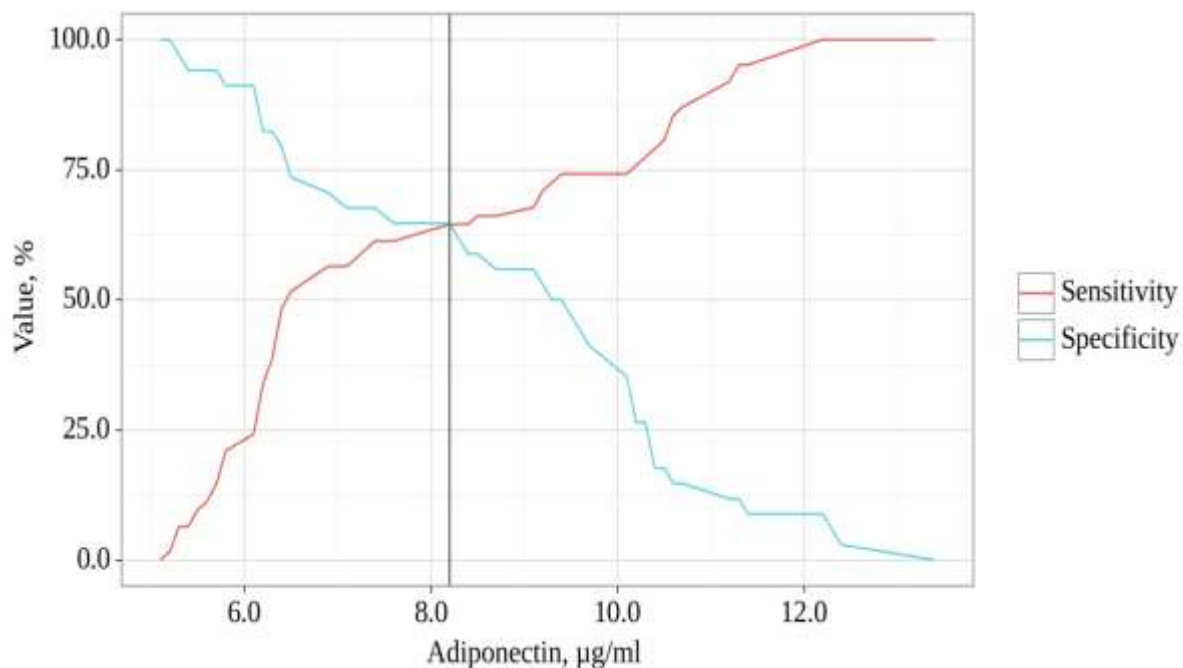


Рисунок 7.10 – Аналіз чутливості та специфічності алелі G rs1137101 залежно від адипонектину, мкг/мл

Таблиця 7.12 – Порогове значення адипонектину, мкг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
9	74.2	50.0	73.0	51.5
9	72.6	50.0	72.6	50.0
9	71.0	52.9	73.3	50.0
9	67.7	55.9	73.7	48.7
9	66.1	55.9	73.2	47.5
8	66.1	58.8	74.5	48.8
8	64.5	58.8	74.1	47.6
8	64.5	64.7	76.9	50.0
8	61.3	64.7	76.0	47.8
7	61.3	67.6	77.6	48.9
7	56.5	67.6	76.1	46.0
7	56.5	70.6	77.8	47.1
6	51.6	73.5	78.0	45.5

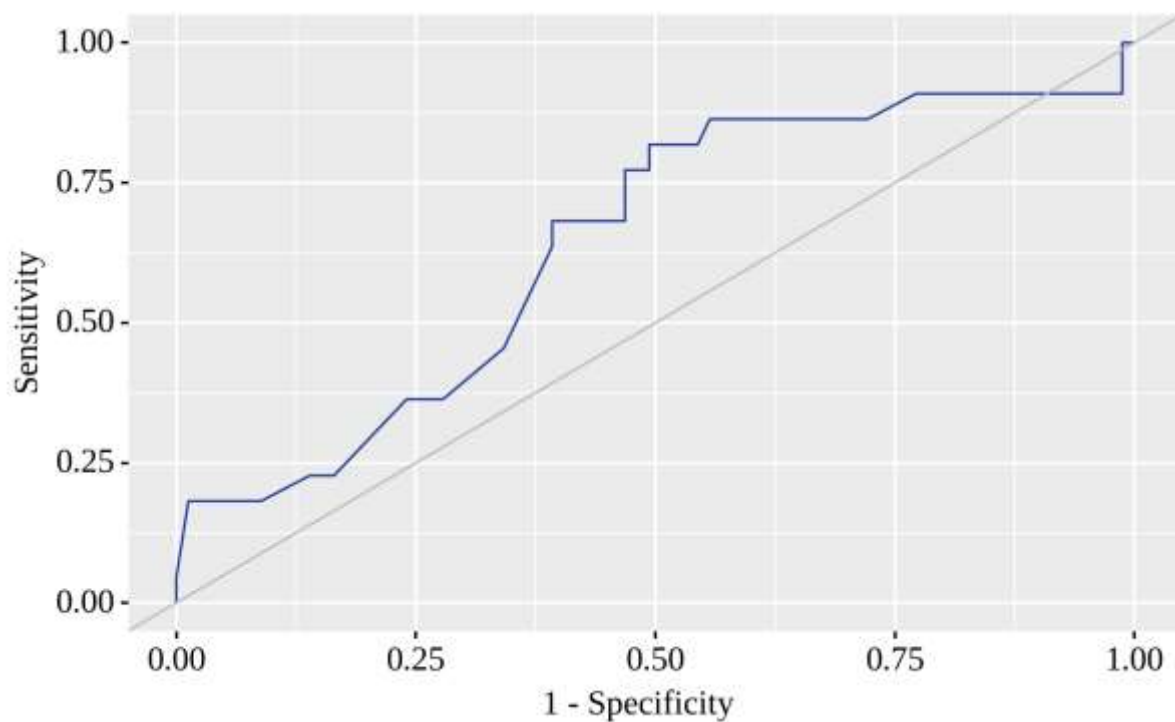


Рисунок 7.11 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі T rs696217 від концентрації адипонектину, мкг/мл

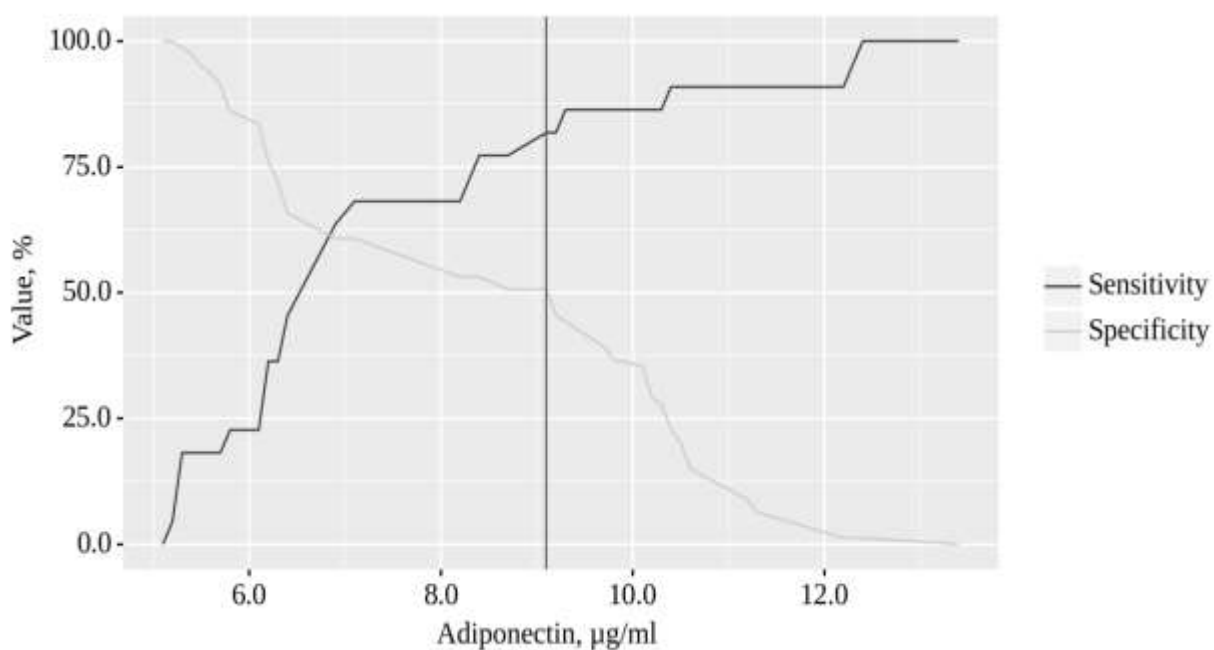


Рисунок 7.12 – Аналіз чутливості та специфічності алелі T rs696217 залежно від адипонектину, мкг/мл

Таблиця 7.13 – Порогове значення адипонектину, мкг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
9	81.8	50.6	31.6	90.9
9	77.3	50.6	30.4	88.9
8	77.3	53.2	31.5	89.4
8	68.2	53.2	28.8	85.7
7	68.2	60.8	32.6	87.3
7	63.6	60.8	31.1	85.7

Ми провели аналіз концентрації адипонектину, мкг/мл відповідно до генотипів досліджуваних генів (табл. 7.14).

Таблиця 7.14 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217 відповідно до концентрації адипонектину, мкг/мл

SNP	Гено-тип	Адипонектин, мкг/мл			p
		M±SD / Me	95 % CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Genotype	CC	7	6 – 10	8	0,800
	CG	7	6 – 10	21	
	GG	7	6 – 10	67	
rs7799039 Genotype	AA	6	6 – 9	20	0,649
	AG	7	6 – 10	46	
	GG	9	6 – 10	30	
rs1137101 Genotype	AA	9	6 – 10	34	0,004* p _{GG-AA} = 0,003 p _{GG-AG} = 0,025
	AG	7	6 – 10	44	
	GG	6	6 – 6	18	

Продовження таблиці 7.14

1	2	3	4	5	6
rs1137100 Genotype	AA	7	6 – 10	57	0,362
	AG	8	6 – 10	31	
	GG	10	7 – 10	8	
rs696217 Genotype	GG	9	6 – 10	79	0,072
	GT	6	6 – 8	16	
	TT	7	6 – 9	6	
rs266729 Genotype	CC	9	6 – 10	68	0,567
	GG	6	6 – 8	7	
	CG	7	6 – 9	1	
rs17300539 Genotype	AA	9	6 – 10	3	0,765
	GG	6	6 – 8	66	
	AG	7	6 – 9	7	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

Відповідно до представленої таблиці, при порівнянні адипонектину, мкг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від генотипів rs1137101 ($p=0,004$). При порівнянні адипонектину, мкг/мл, залежно від генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,800$, $p=0,649$, $p=0,362$, $p=0,072$, $p=0,567$, $p=0,765$ відповідно).

Нами оцінено концентрацію загального греліну залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів (табл. 7.15).

Відповідно до наведеної таблиці, при порівнянні греліну загального, нг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від rs1137101 Алель А та rs1137101 Алель G ($p=0,022$, $p=0,005$ відповідно). При порівнянні загального греліну, нг/мл залежно від rs1805094 алель С, rs1805094 алель G, rs7799039 алель А, rs7799039 алель G, rs1137100 алель А, rs1137100 алель G,

rs696217 алель G, rs696217 алель T алель C та G rs 266729, алель A та G rs17300539 немає статистики виявлено суттєві відмінності ($p=0,279$, $p=0,465$, $p=0,514$, $p=0,856$, $p=0,171$, $p=0,567$, $p=0,357$, $p=0,785$, $p=0,156$, $p=0,487$, $p=0,522$, $p=0,854$ відповідно).

Таблиця 7.15 – Концентрація загального греліну, нг/мл залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів

SNP	Категорії	Грелін загальний, нг/мл			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Allele C	ні	932±380	840 – 1025	67	0,279
	так	862±238	772 – 953	29	
rs1805094 Allele G	ні	826±255	613 – 1038	8	0,465
	так	919±350	845 – 993	88	
rs7799039 Allele A	ні	909	736 – 1078	30	0,514
	так	904	608 – 1168	66	
rs7799039 Allele G	ні	899±367	727 – 1071	20	0,856
	так	914±339	837 – 992	76	
rs1137101 Allele A	ні	634	606 – 871	18	0,022*
	так	926	671 – 1168	78	
rs1137101 Allele G	ні	998	871 – 1241	34	0,005*
	так	807	606 – 1104	62	
rs1137100 Allele A	ні	1071±261	852 – 1289	8	0,171
	так	897±347	823 – 970	88	
rs1137100 Allele G	ні	894±328	807 – 982	57	0,567
	так	935±367	816 – 1054	39	

Продовження таблиці 7.15

1	2	3	4	5	6
rs696217	ні	1168	1168 – 1168	1	0,357
Allele G	так	909	631 – 1158	95	
rs696217	ні	915±342	840 – 989	84	0,785
Allele T	так	886±367	652 – 1119	12	
rs 266729	ні	1071±261	852 – 1289	7	0,156
Allele C	так	897±347	823 – 970	69	
rs 266729	ні	894±328	807 – 982	68	0,487
Allele G	так	935±367	816 – 1054	8	
rs17300539	ні	1168	1168 – 1168	65	0,522
Allele A	так	909	631 – 1158	11	
rs17300539	ні	915±342	840 – 989	3	0,854
Allele G	так	886±367	652 – 1119	73	
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).					

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі А rs1137101 від рівня концентрації загального греліну, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.13, 7.14, табл. 7.16).

Площа під кривою ROC становила $0,673 \pm 0,065$ з 95% ДІ: 0,546 – 0,800. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,022$). Граничне значення загального греліну, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 826,900. Якщо грелін загальний, нг/мл був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачували наявність алелі А rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 66,7 і 72,2 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі G rs1137101 від рівня концентрації загального греліну, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.15, 7.16, табл. 7.17).

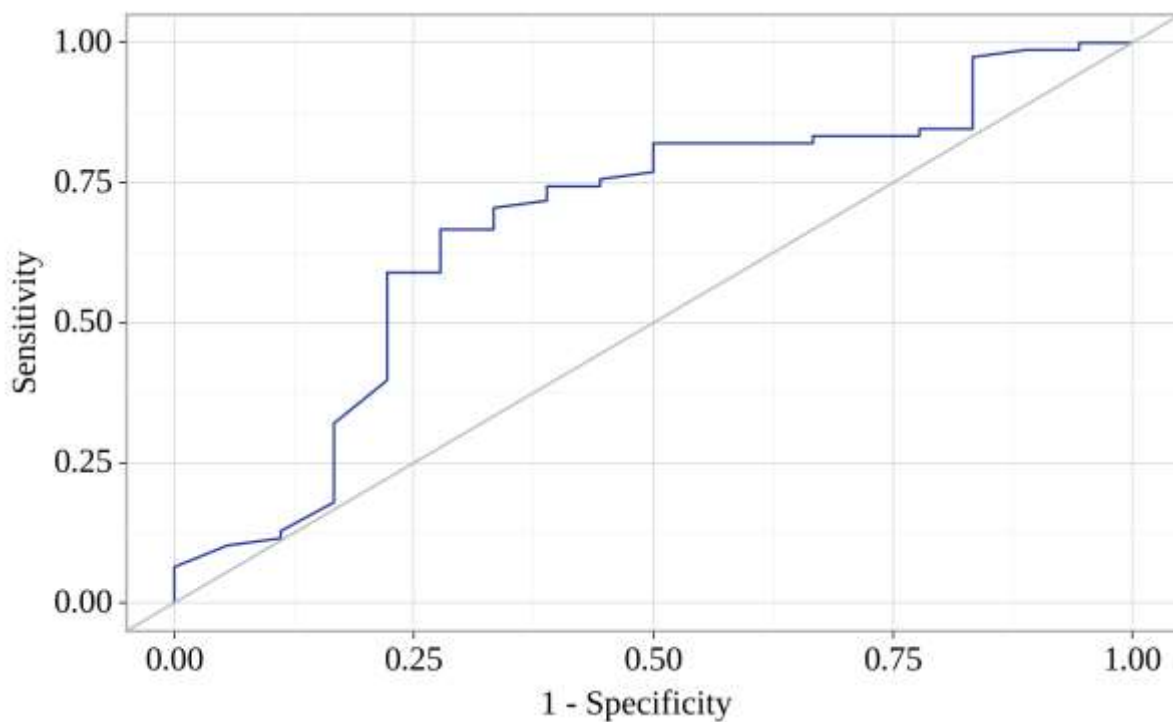


Рисунок 7.13 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі A rs1137101 від концентрації загального греліну, нг/мл

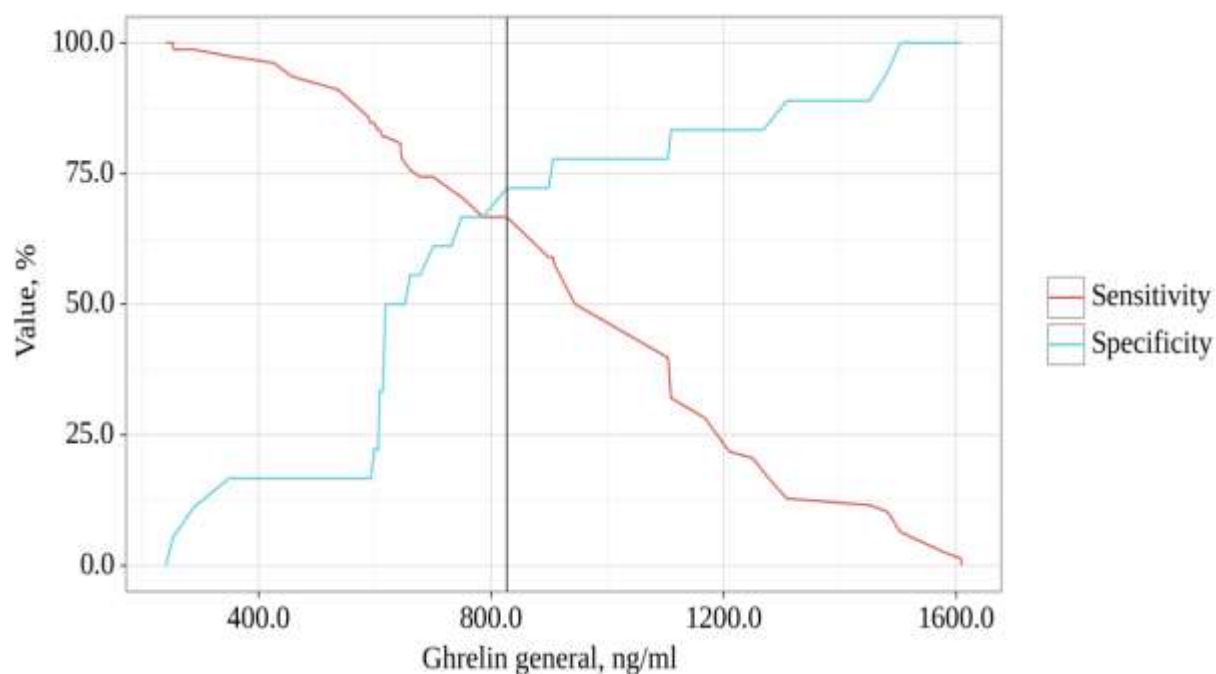


Рисунок 7.14 – Аналіз чутливості та специфічності алелі A rs1137101 залежно від концентрації загального греліну, нг/мл

Таблиця 7.16 – Порогове значення адипонектину, мкг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
944	50.0	77.8	90.7	26.4
909	57.7	77.8	91.8	29.8
907	59.0	77.8	92.0	30.4
899	59.0	72.2	90.2	28.9
827	66.7	72.2	91.2	33.3
786	66.7	66.7	89.7	31.6
749	70.5	66.7	90.2	34.3
732	71.8	61.1	88.9	33.3
701	74.4	61.1	89.2	35.5
678	74.4	55.6	87.9	33.3
661	75.6	55.6	88.1	34.5
652	76.9	50.0	87.0	33.3
646	78.2	50.0	87.1	34.6
644	80.8	50.0	87.5	37.5
618	82.1	50.0	87.7	39.1

Площа під кривою ROC становила $0,672 \pm 0,059$ з 95% ДІ: 0,556 – 0,788. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,005$). Граничне значення загального греліну, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 749,200. Якщо грелін загальний, нг/мл був меншим за це значення, передбачували наявність алелі G rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 48,4 і 85,3 % відповідно.

Ми провели аналіз концентрації загального греліну, нг/мл відповідно до генотипів досліджуваних генів (табл. 7.18).

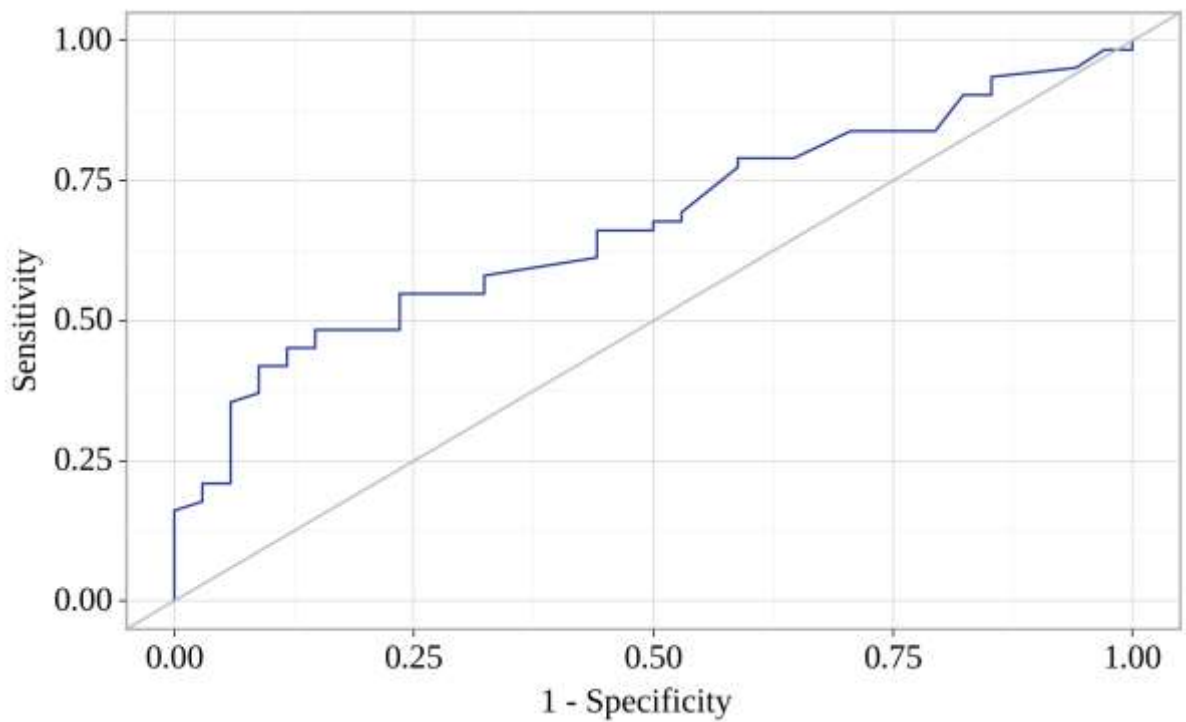


Рисунок 7.15 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі G rs1137101 від концентрації загального греліну, нг/мл

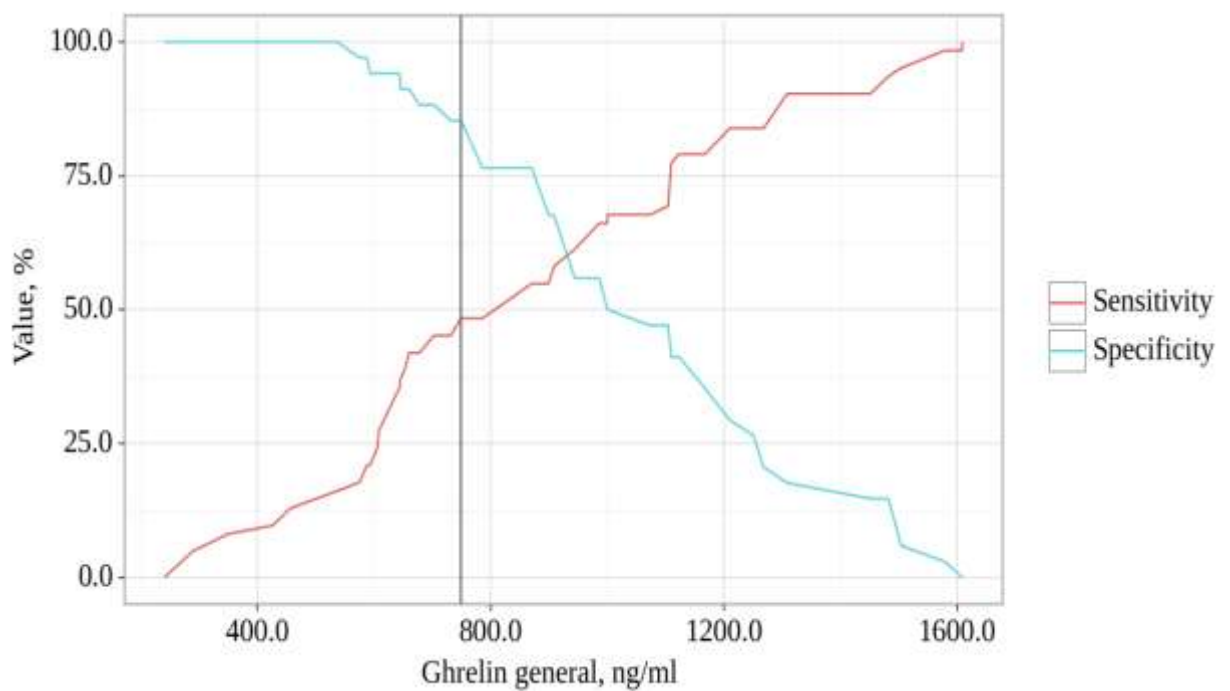


Рисунок 7.16 – Аналіз чутливості та специфічності алелі G rs1137101 залежно від концентрації загального греліну, нг/мл

Таблиця 7.17 – Порогове значення греліну загального, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
1000	67.7	50.0	71.2	45.9
1000	66.1	50.0	70.7	44.7
986	66.1	55.9	73.2	47.5
944	61.3	55.9	71.7	44.2
909	58.1	67.6	76.6	46.9
899	54.8	67.6	75.6	45.1
871	54.8	76.5	81.0	48.1

Таблиця 7.18 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до загального греліну, нг/мл

SNP	Генотип	Грелін загальний, нг/мл			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Genotype	CC	826±255	613 – 1038	8	0,517
	CG	876±237	769 – 984	21	
	GG	932±380	840 – 1025	67	
rs7799039 Genotype	AA	899±367	727 – 1071	20	0,791
	AG	896±377	784 – 1008	46	
	GG	943±275	841 – 1046	30	
rs1137101 Genotype	AA	998	871 – 1241	34	0,008*
	AG	908	606 – 1106	44	p _{GG-AA} = 0,009
	GG	634	606 – 871	18	

Продовження таблиці 7.18

1	2	3	4	5	6
rs1137100 Genotype	AA	894±328	807 – 982	57	0,392
	AG	901±386	759 – 1042	31	
	GG	1071±261	852 – 1289	8	
rs696217 Genotype	GG	909	644 – 1153	84	0,560
	GT	786	606 – 1195	11	
	TT	1168	1168 – 1168	1	
rs266729 Genotype	CC	826±255	613 – 1038	68	0,456
	GG	876±237	769 – 984	7	
	CG	932±380	840 – 1025	1	
rs17300539 Genotype	AA	899±367	727 – 1071	3	0,875
	GG	896±377	784 – 1008	66	
	AG	943±275	841 – 1046	7	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

Виявлено статистично значущі відмінності при порівнянні греліну загального, нг/мл залежно від генотипу rs1137101 ($p=0,008$). При порівнянні концентрації греліну загального, нг/мл залежно від генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,517$, $p=0,791$, $p=0,392$, $p=0,560$, $p=0,456$, $p=0,875$ відповідно).

Нами оцінено концентрацію лептину залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів (табл. 7.19).

Статистично значущі відмінності виявлено при порівнянні концентрації лептину, нг/мл залежно від rs1137101 Алель А, rs1137101 Алель G ($p < 0,001$, $p=0,030$ відповідно). При порівнянні лептину, нг/мл залежно від rs1805094 алель С, rs1805094 алель G, rs7799039 алель А, rs7799039 алель G, rs1137100 алель А, rs1137100 алель G, rs696217 алель G, rs696217 алель Т,

алель С та G rs266729, алелі А та G rs17300539 не було статистично значущої різниці ($p=0,768$, $p=0,512$, $p=0,376$, $p=0,598$, $p=0,450$, $p=0,649$, $p=0,295$, $p=0,610$, $p=0,321$, $p=0,458$, $p=0,654$, $p=0,456$ відповідно).

Таблиця 7.19 – Концентрація лептину, нг/мл залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів

SNP	Категорії	Лептин, нг/мл			p
		M \pm SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Allele C	ні	12	6 – 43	67	0,768
	так	18	5 – 36	29	
rs1805094 Allele G	ні	19	6 – 42	8	0,512
	так	15	5 – 42	88	
rs7799039 Allele A	ні	7	5 – 43	30	0,376
	так	17	6 – 41	66	
rs7799039 Allele G	ні	20	6 – 42	20	0,598
	так	12	5 – 43	76	
rs1137101 Allele A	ні	48	27 – 54	18	<0,001*
	так	8	5 – 32	78	
rs1137101 Allele G	ні	7	5 – 25	34	0,030*
	так	20	6 – 47	62	
rs1137100 Allele A	ні	7	5 – 30	8	0,450
	так	16	6 – 42	88	
rs1137100 Allele G	ні	16	6 – 40	57	0,649
	так	7	5 – 45	39	
rs696217 Allele G	ні	5	5 – 5	1	0,295
	так	16	6 – 43	95	

Продовження таблиці 7.19

1	2	3	4	5	6
rs696217	ні	15	5 – 42	84	0,610
Allele T	так	12	6 – 52	12	
rs 266729	ні	7	5 – 25	7	0,321
Allele C	так	20	6 – 47	69	
rs 266729	ні	7	5 – 30	68	0,458
Allele G	так	16	6 – 42	8	
rs17300539	ні	16	6 – 40	65	0,654
Allele A	так	7	5 – 45	11	
rs17300539	ні	5	5 – 5	3	0,456
Allele G	так	16	6 – 43	73	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі А rs1137101 від рівня концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.16, 7.17, табл. 7.20).

Площа під кривою ROC становила $0,781 \pm 0,068$ з 95 % ДІ: 0,648 – 0,914. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення лептину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 23,610. Якщо концентрація лептину, нг/мл була меншим за це значення, передбачували наявність алелі А rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 69,2 і 83,3 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі G rs1137101 від рівня концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.18, 7.19, табл. 7.21).

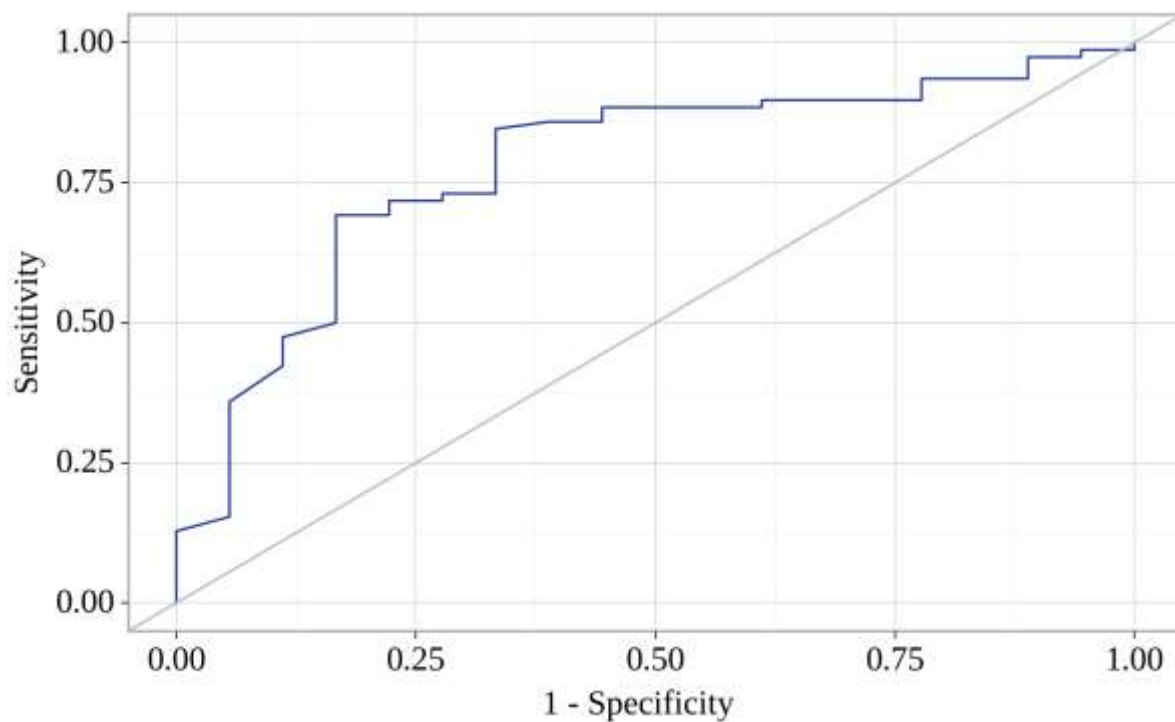


Рисунок 7.16 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі A rs1137101 від концентрації лептину, нг/мл

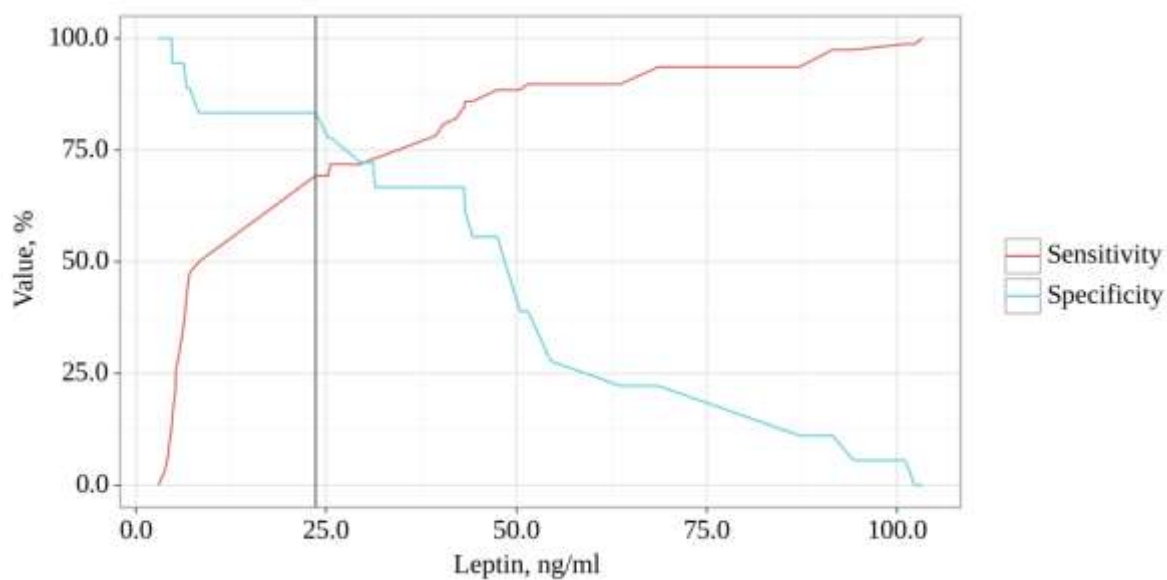


Рисунок 7.17 – Аналіз чутливості та специфічності алелі A rs1137101 залежно від концентрації лептину, нг/мл

Таблиця 7.20 – Порогове значення лептину, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
47	88.5	55.6	89.6	52.6
44	85.9	55.6	89.3	47.6
43	85.9	61.1	90.5	50.0
43	84.6	66.7	91.7	50.0
42	82.1	66.7	91.4	46.2
40	80.8	66.7	91.3	44.4
39	78.2	66.7	91.0	41.4
31	73.1	66.7	90.5	36.4
31	73.1	72.2	91.9	38.2
30	71.8	72.2	91.8	37.1
26	71.8	77.8	93.3	38.9
25	69.2	77.8	93.1	36.8
24	69.2	83.3	94.7	38.5
8	50.0	83.3	92.9	27.8

Площа під кривою ROC становила $0,634 \pm 0,058$ з 95 % ДІ: 0,522 – 0,747. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,030$). Граничне значення лептину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 11,060. Якщо концентрація лептину, нг/мл була більшим або дорівнювала даному значенню, передбачували наявність алелі G rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 64,5 і 64,7 % відповідно.

Ми провели аналіз концентрації лептину, нг/мл відповідно до генотипів досліджуваних генів (табл. 7.22).

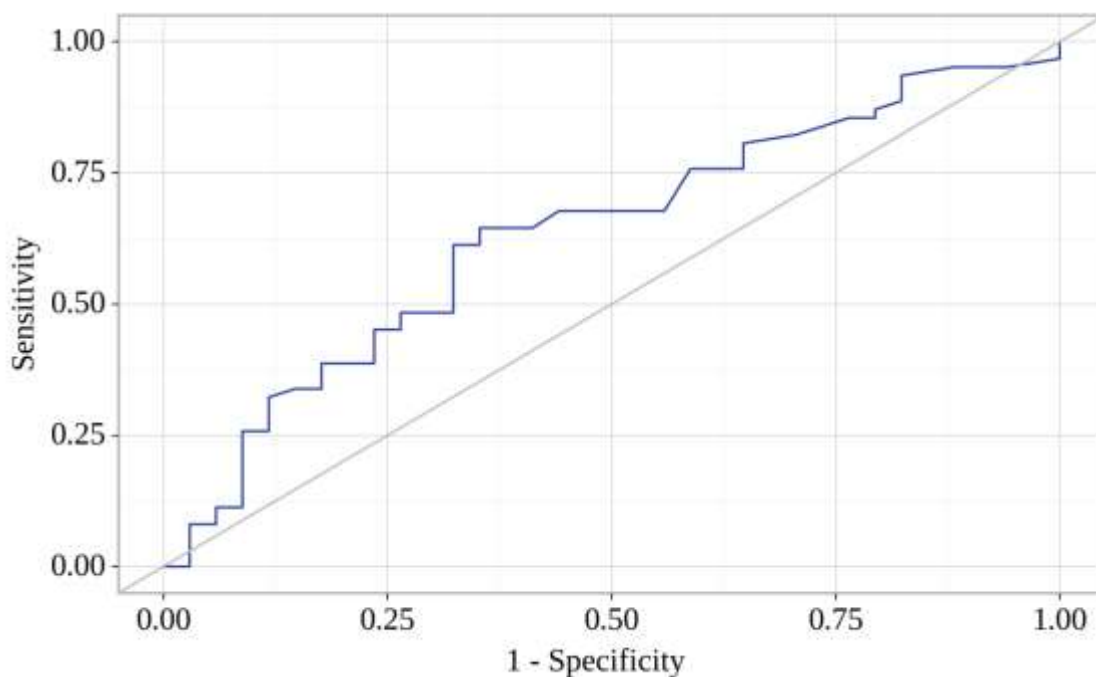


Рисунок 7.18 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі G rs1137101 від концентрації лептину, нг/мл

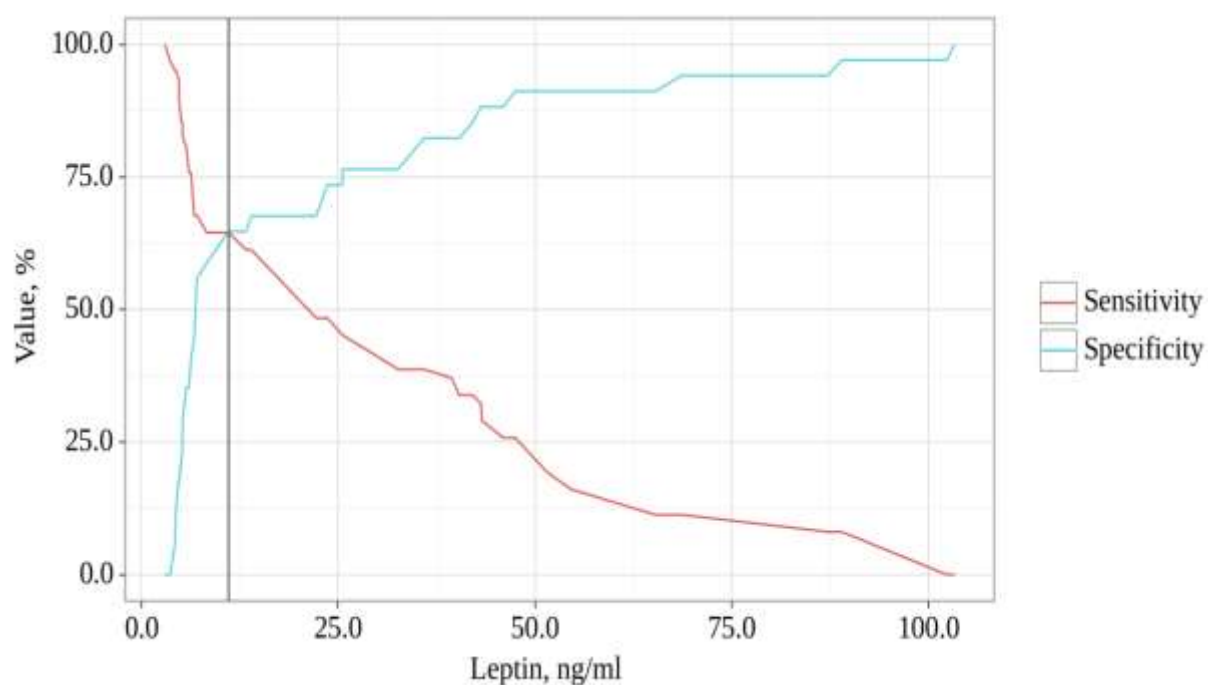


Рисунок 7.19 – Аналіз чутливості та специфічності алелі G rs1137101 залежно від концентрації лептину, нг/мл

Таблиця 7.21 – Порогове значення лептину, нг/мл

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
14	61.3	67.6	77.6	48.9
13	61.3	64.7	76.0	47.8
11	64.5	64.7	76.9	50.0
8	64.5	58.8	74.1	47.6
7	67.7	55.9	73.7	48.7
7	67.7	52.9	72.4	47.4

Таблиця 7.22 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до лептину, нг/мл

SNP	Генотип	Лептин, нг/мл			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Genotype	CC	19	6 – 42	8	0,644
	CG	18	5 – 31	21	
	GG	12	6 – 43	67	
rs7799039 Genotype	AA	20	6 – 42	20	0,657
	AG	14	6 – 39	46	
	GG	7	5 – 43	30	
rs1137101 Genotype	AA	7	5 – 25	34	<0,001* p _{GG-AA} <0,001 p _{GG-AG} = 0,003
	AG	15	6 – 37	44	
	GG	48	27 – 54	18	
rs1137100 Genotype	AA	16	6 – 40	57	0,738
	AG	12	5 – 48	31	
	GG	7	5 – 30	8	

Продовження таблиці 7.22

1	2	3	4	5	6
rs696217 Genotype	GG	15	5 – 42	84	0,411
	GT	16	6 – 52	11	
	TT	5	5 – 5	1	
rs266729 Genotype	CC	16	6 – 40	1	0,236
	GG	12	5 – 48	68	
	CG	7	5 – 30	7	
rs17300539 Genotype	AA	15	5 – 42	1	0,327
	GG	16	6 – 52	3	
	AG	5	5 – 5	66	
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).					

За даними, отриманими при порівнянні лептину, виявлено статистично значущі відмінності нг/мл залежно від генотипу rs1137101 ($p < 0,001$). При порівнянні лептину, нг/мл залежно від генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,644$, $p = 0,657$, $p = 0,738$, $p = 0,411$, $p = 0,236$, $p = 0,327$ відповідно).

Нами оцінено значення ІМТ залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів (табл. 7.23).

Відповідно до представленої таблиці, при порівнянні значення ІМТ виявлено статистично значущі відмінності залежно від алеля А rs1137101 та алеля G rs1137101 ($p < 0,001$, $p = 0,006$ відповідно), а також алелі Т rs696217. При порівнянні ІМТ залежно від rs1805094 Алель С, rs1805094 Алель G, rs7799039 Алель А, rs7799039 Алель G, rs1137100 Алель А, rs1137100 Алель G, rs696217 Алель G, алель С та G rs266729, алель А та G rs17300539 не було статистично значущих відмінностей ($p = 0,434$, $p = 0,942$, $p = 0,395$,

$p=0,325$, $p=0,596$, $p=0,864$, $p=0,304$, $p=0,644$, $p=0,753$, $p=0,244$, $p=0,346$ відповідно).

Таблиця 7.23 – Значення ІМТ залежно від алельного поліморфізму досліджуваних генів

SNP	Категорії	ІМТ			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Allele C	ні	35	22 – 43	67	0,434
	так	35	22 – 39	29	
rs1805094 Allele G	ні	37	22 – 42	8	0,942
	так	34	23 – 42	88	
rs7799039 Allele A	ні	23	22 – 40	30	0,395
	так	36	22 – 43	66	
rs7799039 Allele G	ні	36	23 – 43	20	0,325
	так	34	22 – 42	76	
rs1137101 Allele A	ні	45	37 – 48	18	<0,001*
	так	24	22 – 39	78	
rs1137101 Allele G	ні	23	22 – 36	34	0,006*
	так	37	23 – 43	62	
rs1137100 Allele A	ні	23	22 – 36	8	0,596
	так	36	22 – 42	88	
rs1137100 Allele G	ні	36	22 – 42	57	0,864
	так	24	23 – 42	39	
rs696217 Allele G	ні	22	22 – 22	1	0,304
	так	35	22 – 42	95	
rs696217 Allele T	ні	24	22 – 41	79	0,027*
	так	36	26 – 43	22	

Продовження таблиці 7.23

1	2	3	4	5	6
rs 266729	ні	23	22 – 36	7	0,644
Allele C	так	36	22 – 42	69	
rs 266729	ні	36	22 – 42	68	0,753
Allele G	так	24	23 – 42	8	
rs17300539	ні	22	22 – 22	65	0,244
Allele A	так	35	22 – 42	11	
rs17300539	ні	23	22 – 42	3	0,346
Allele G	так	36	23 – 42	73	

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі А rs1137101 від рівня концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.20, 7.21, табл. 7.23).

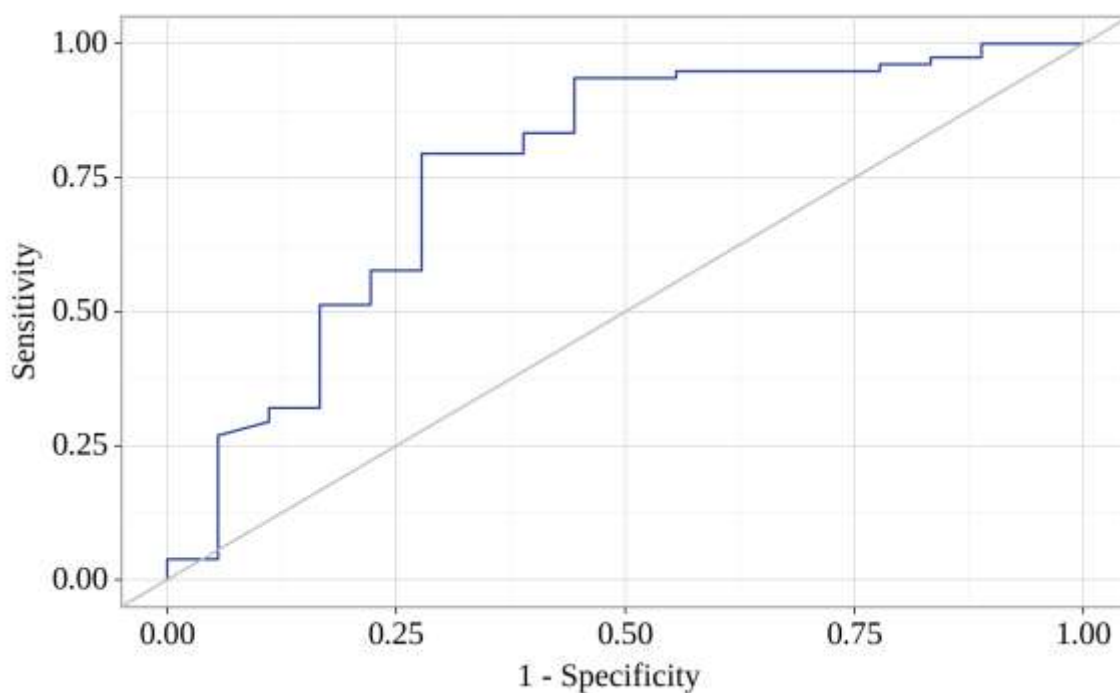


Рисунок 7.20 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі А rs1137101 від показника ІМТ

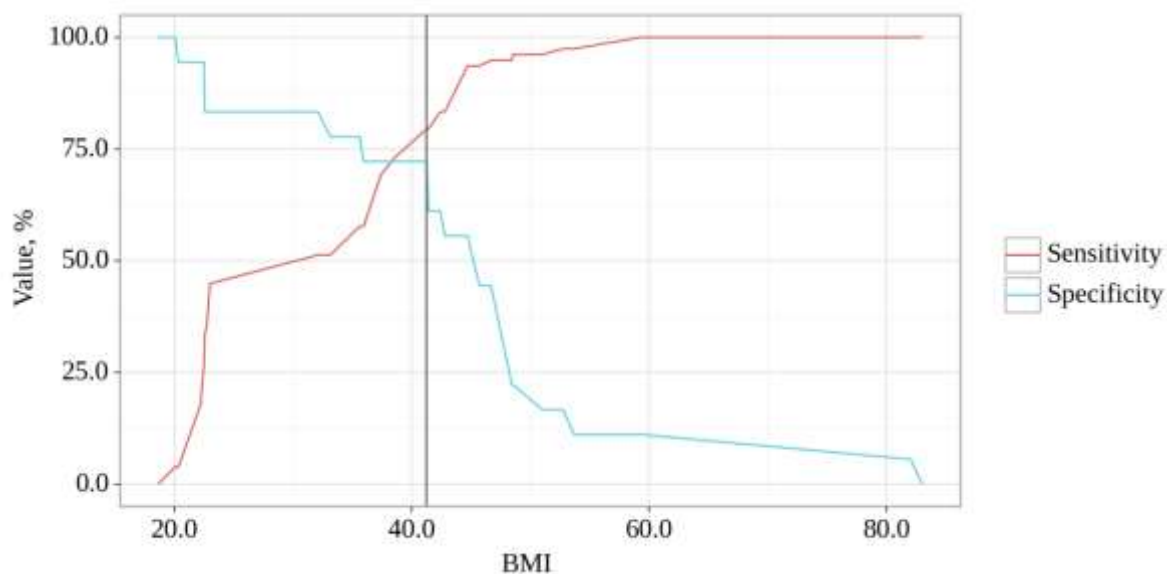


Рисунок 7.21 – Аналіз чутливості та специфічності алелі A rs1137101 залежно від показника ІМТ

Таблиця 7.23 – Порогове значення ІМТ

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
45	93.6	55.6	90.1	66.7
43	83.3	55.6	89.0	43.5
42	83.3	61.1	90.3	45.8
41	79.5	61.1	89.9	40.7
41	79.5	72.2	92.5	44.8
39	73.1	72.2	91.9	38.2
37	69.2	72.2	91.5	35.1
36	57.7	72.2	90.0	28.3
36	57.7	77.8	91.8	29.8
33	51.3	77.8	90.9	26.9
32	51.3	83.3	93.0	28.3

Площа під кривою ROC становила $0,764 \pm 0,069$ з 95 % ДІ: 0,628 – 0,900. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення ІМТ, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 41,250. Якщо ІМТ був меншим за це значення, передбачували наявність алелі А rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 79,5 і 72,2 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі G rs1137101 від рівня концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.22, 7.23, табл. 7.24).

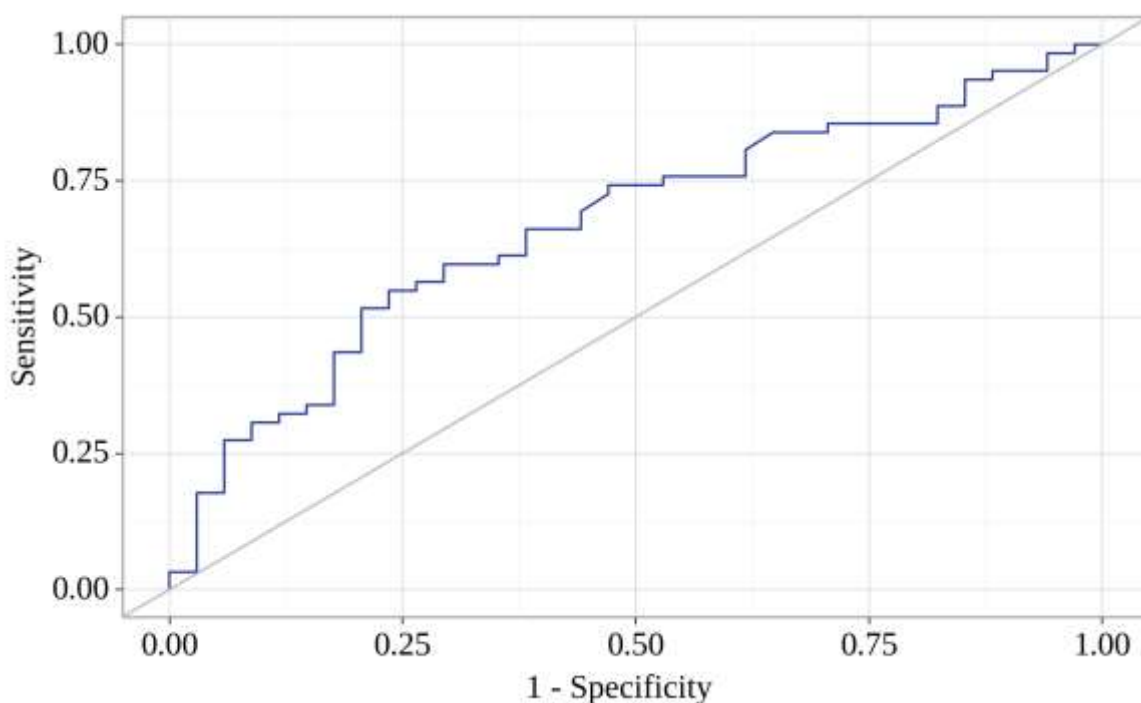


Рисунок 7.22 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі G rs1137101 від показника ІМТ

Площа під кривою ROC становила $0,669 \pm 0,056$ з 95 % ДІ: 0,560 – 0,778. Отримана модель була статистично значущою ($p = 0,006$). Граничне значення ІМТ, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 36,950. Якщо ІМТ був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачували наявність алелі G rs1137101. Чутливість і специфічність методу становили 54,8 і 76,5 % відповідно.

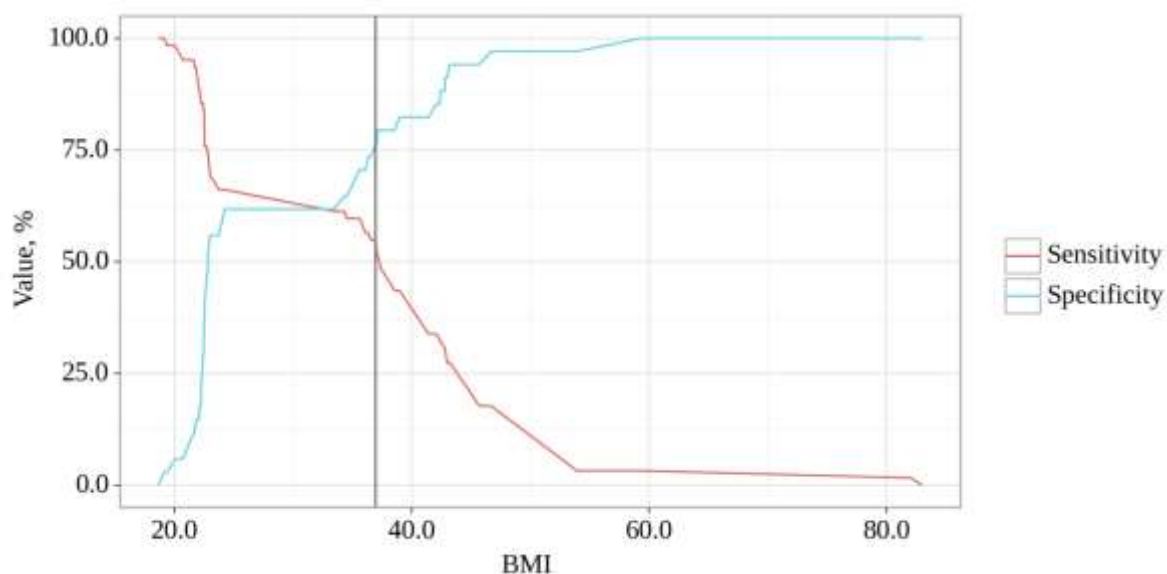


Рисунок 7.23 – Аналіз чутливості та специфічності алелі G rs1137101 залежно від показника ІМТ

Таблиця 7.24 – Порогове значення ІМТ

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
1	2	3	4	5
37	51.6	79.4	82.1	47.4
37	51.6	76.5	80.0	46.4
37	54.8	76.5	81.0	48.1
37	54.8	73.5	79.1	47.2
36	56.5	73.5	79.5	48.1
36	56.5	70.6	77.8	47.1
36	59.7	70.6	78.7	49.0
35	59.7	64.7	75.5	46.8
34	61.3	64.7	76.0	47.8

Продовження таблиці 7.24

1	2	3	4	5
33	61.3	61.8	74.5	46.7
24	66.1	61.8	75.9	50.0
24	66.1	55.9	73.2	47.5
23	69.4	55.9	74.1	50.0
23	72.6	52.9	73.8	51.4
23	74.2	52.9	74.2	52.9

При оцінці залежності ймовірності виявлення алелі T rs696217 від рівня концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу, були отримані наступні дані (рис. 7.24, 7.24, табл. 7.25).

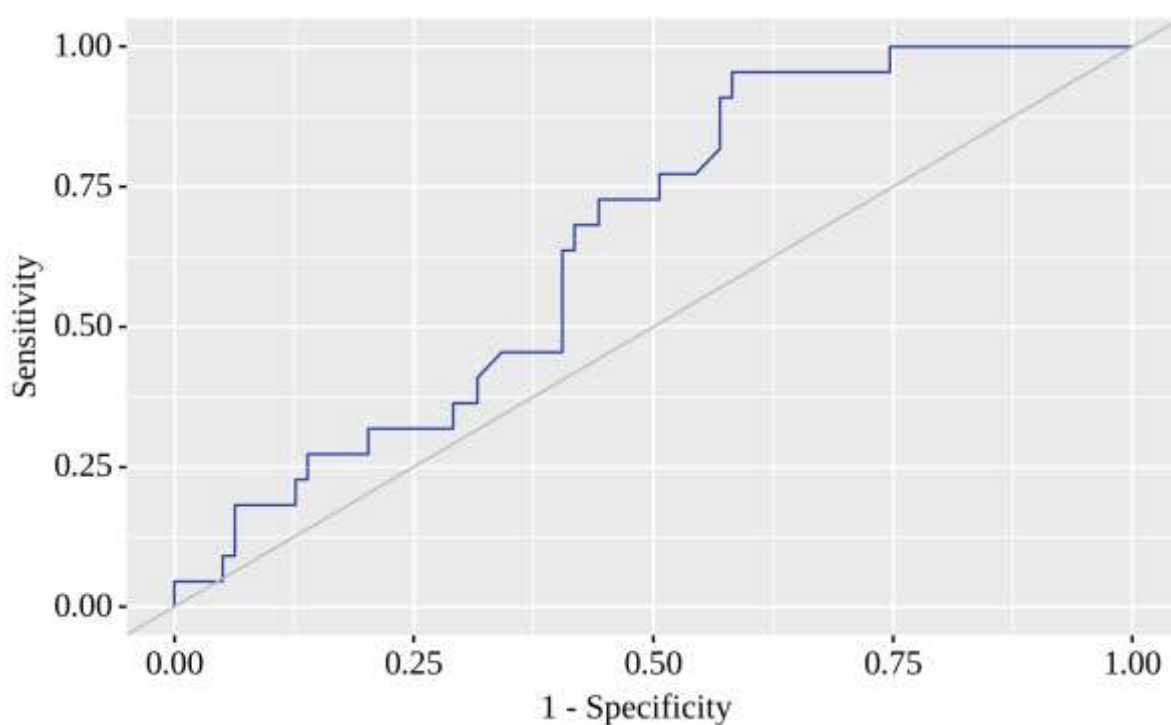


Рисунок 7.24 – ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності алелі T rs696217 від показника ІМТ

Площа під кривою ROC становила $0,655 \pm 0,070$ з 95 % ДІ: 0,518 – 0,791. Отримана модель була статистично значущою ($p=0,027$). Граничне значення ІМТ, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 22,740. Якщо ІМТ був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачували наявність алелі T rs696217. Чутливість і специфічність методу становили 95,5 і 41,8 % відповідно.

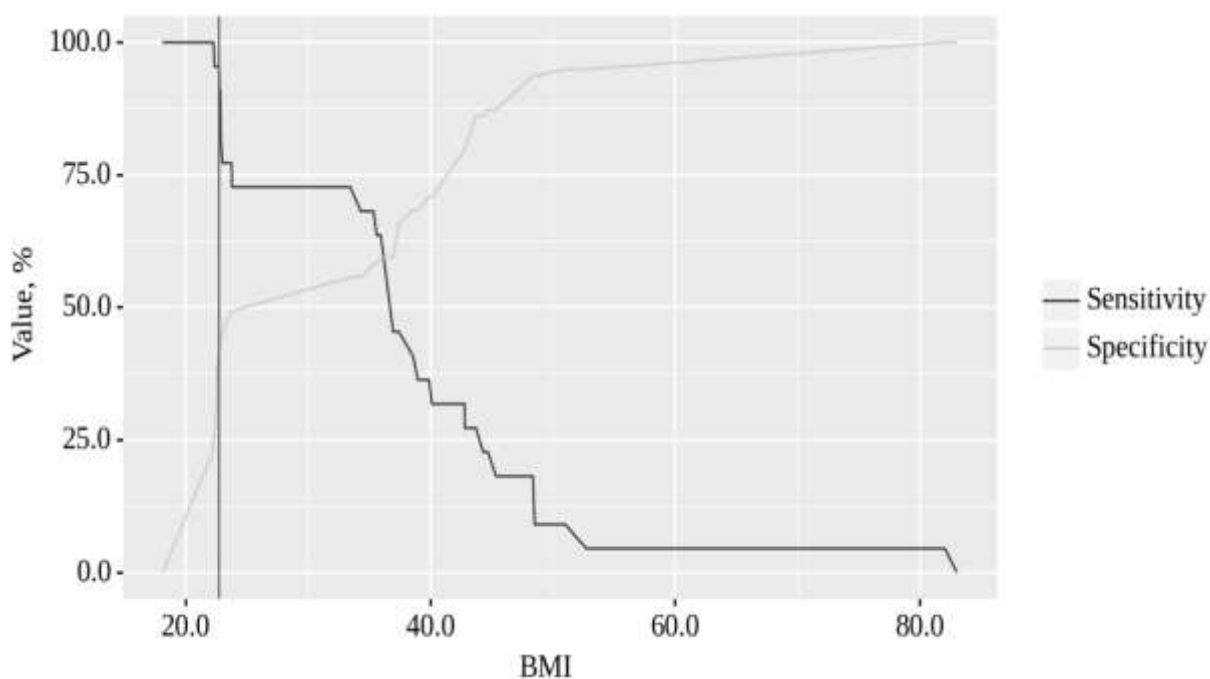


Рисунок 7.23 – Аналіз чутливості та специфічності алелі T rs696217 залежно від показника ІМТ

Таблиця 7.25 – Порогове значення ІМТ

Threshold	Sensitivity (Se), %	Specificity (Sp), %	PPV	NPV
36	63.6	59.5	30.4	85.5
36	63.6	58.2	29.8	85.2
35	68.2	58.2	31.2	86.8
34	68.2	55.7	30.0	86.3
33	72.7	55.7	31.4	88.0

Ми провели аналіз показника ІМТ відповідно до генотипів досліджуваних генів (табл. 7.26).

Таблиця 7.26 – Аналіз розподілу генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137101, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 відповідно до показника ІМТ

SNP	Категорія	ІМТ			p
		M±SD / Me	95% CI / Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
rs1805094 Genotype	CC	37	22 – 42	8	0,700
	CG	34	23 – 37	21	
	GG	35	22 – 43	67	
rs7799039 Genotype	AA	36	23 – 43	20	0,532
	AG	35	22 – 43	46	
	GG	23	22 – 40	30	
rs1137101 Genotype	AA	23	22 – 36	34	<0,001* p _{GG-AA} <0,001 p _{GG-AG} =0,014
	AG	36	23 – 40	44	
	GG	45	37 – 48	18	
rs1137100 Genotype	AA	36	22 – 42	57	0,869
	AG	34	23 – 42	31	
	GG	23	22 – 36	8	
rs696217 Genotype	GG	35	23 – 42	84	0,589
	GT	36	22 – 44	11	
	TT	22	22 – 22	1	
rs266729 Genotype	CC	36	22 – 42	1	0,487
	GG	34	23 – 42	68	
	CG	23	22 – 36	7	

Продовження таблиці 7.26

1	2	3	4	5	6
rs17300539 Genotype	AA	36	22 – 42	1	0,325
	GG	34	23 – 42	3	
	AG	23	22 – 36	66	
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).					

Статистично значущі відмінності виявлено при порівнянні ІМТ залежно від генотипу rs1137101 (p<0,001). При порівнянні ІМТ залежно від генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, rs696217, rs266729, rs17300539 статистично значущих відмінностей не виявлено (p=0,700, p=0,532, p=0,869, p=0,589, p=0,487, p=0,325 відповідно).

Розробку прогностичної моделі ймовірності бінарного результату здійснено за допомогою логістичної регресії. Nagelkerke R² використовувався як міра продуктивності моделі.

Аналіз ROC використовувався для оцінки діагностичної ефективності кількісних змінних у прогнозуванні категоричного результату. Оптимальне граничне значення кількісної змінної було оцінено за допомогою J-статистики Юдена.

Було розроблено прогностичну модель для оцінки ймовірності розвитку МС за алеллю G rs1137101 за допомогою бінарної логістичної регресії. Спостережуваний зв'язок можна описати наступним рівнянням:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$

$$z = 2.373 - 2.108X_{\text{yes}} - 0.974X_{\text{yes}}$$

де P – ймовірність хвороби,

X_{yes} – rs1137101 Allele G (0 – no, 1 – yes)

Отримана регресійна модель є статистично значущою ($p=0,002$). Базуючись на значенні Nagelkerke R^2 , модель пояснює 15,8 % спостережуваної групової дисперсії.

Наявність X_{yes} – rs1137101 Allele G асоціювалася зі збільшенням шансів захворювання в 2,650 разів (табл. 7.27, рис. 7.24).

Таблиця 7.27 – Характеристика асоціації предикторів

Предиктор	COR; 95 % CI	p	AOR; 95 % CI	p
rs1137101	0.643; 0.283 –	0.291	0.377; 0.147 –	
Allele G: yes	1.461		0.972	0,044*

Примітка. * – асоціація значення результату з значенням предиктора є статистично значущою ($p<0,05$).

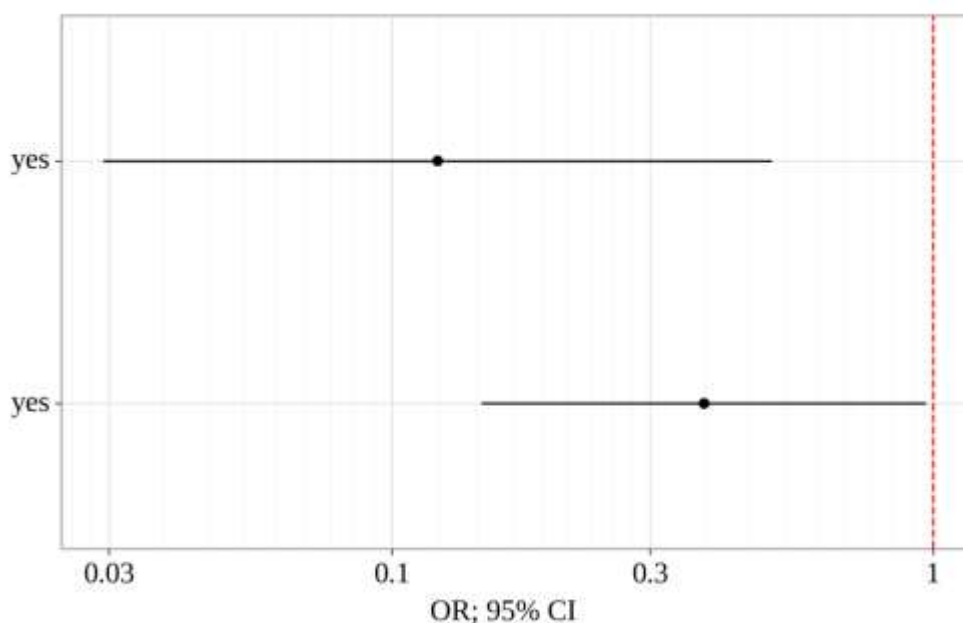


Рисунок 7.24 – Оцінка співвідношення шансів із відповідними 95 % ДІ для предикторів, включених до групи моделі

При оцінці залежності ймовірності захворювання від значення логістичної функції P за допомогою ROC-аналізу були отримані наступні криві (рис. 7.25, 7.26).

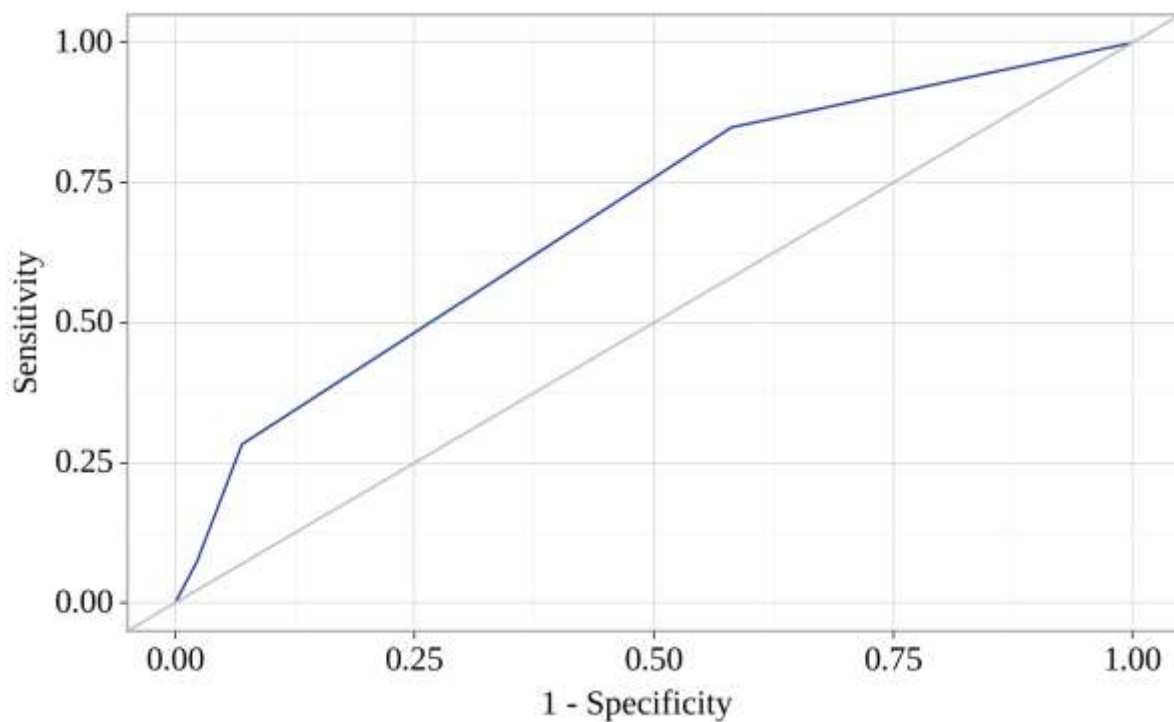


Рисунок 7.25 – ROC-крива, що характеризує залежність групи ймовірностей від значення логістичної функції P

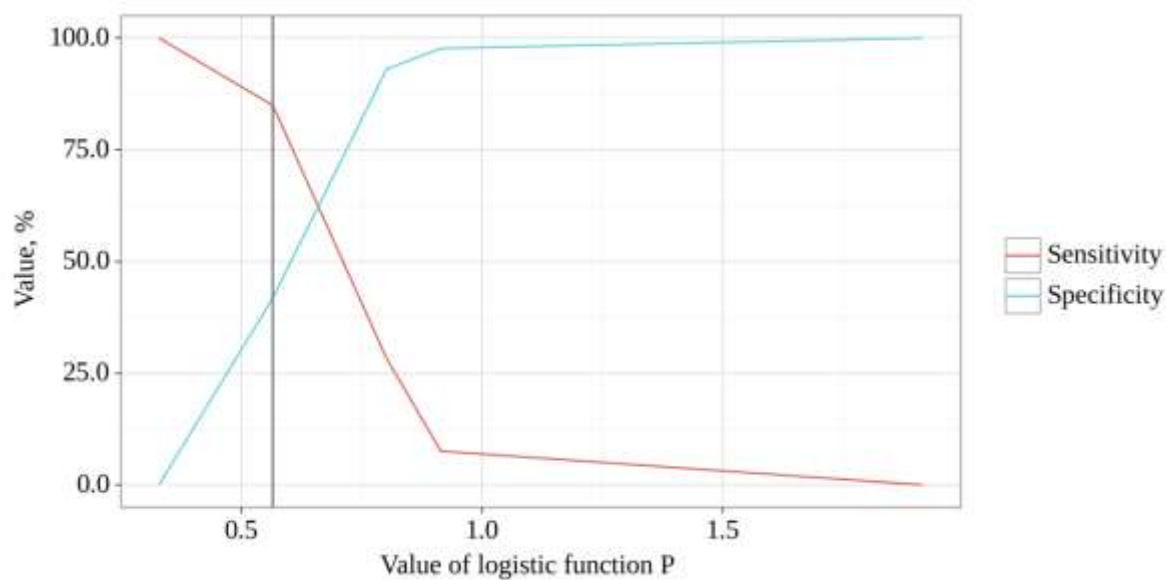


Рисунок 7.26 – Аналіз чутливості та специфічності групи в залежності від значення логістичної функції

Площа під кривою ROC становила $0,686 \pm 0,054$ з 95 % ДІ: 0,581 – 0,791. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$).

Було розроблено прогностичну модель для оцінки ймовірності розвитку МС за алеллю Т за допомогою бінарної логістичної регресії. Спостережуваний зв'язок можна описати наступним рівнянням:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$

$$z = -0.127 + 1.108X_{\text{yes}}$$

де P – ймовірність хвороби,

X_{yes} – Allele T (0 – no, 1 – yes)

Отримана регресійна модель є статистично значущою ($p = 0,029$). Базуючись на значенні Nagelkerke R^2 , модель пояснює 6,2 % спостережуваної групової дисперсії. Наявність «yes» асоціюється зі збільшенням шансів захворювання в 3,027 рази (табл. 7.28, рис. 7.27).

Таблиця 7.28 – Характеристика асоціації предикторів

Предиктор	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Allele T: yes	3.027; 1.073 – 8.542	0,036*	3.027; 1.073 – 8.542	0,036*
Примітка. * – асоціація значення результату з значенням предиктора є статистично значущою ($p < 0,05$).				

При оцінці залежності ймовірності захворювання від значення логістичної функції P за допомогою ROC-аналізу були отримані наступні криві (рис. 7.28, 7.29).

Площа під кривою ROC становила $0,588 \pm 0,057$ з 95 % ДІ: 0,478 – 0,699. Отримана модель була статистично значущою ($p = 0,032$) (рис. 7.28, 7.29).

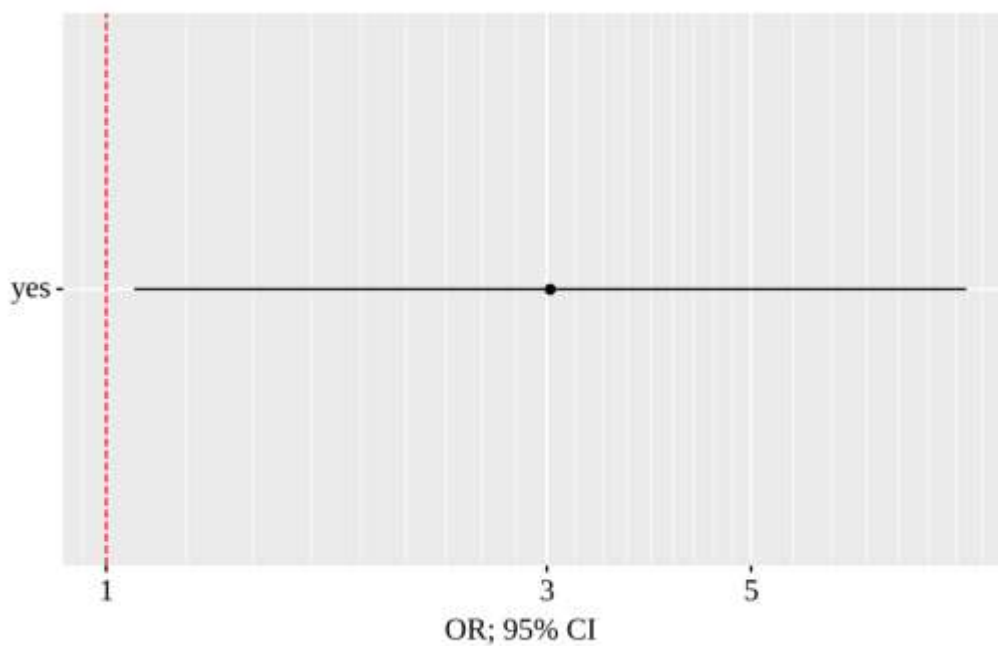


Рисунок 7.27 – Оцінки співвідношення шансів із відповідними 95 % ДІ для предикторів, включених до групи моделі (алель T: yes)

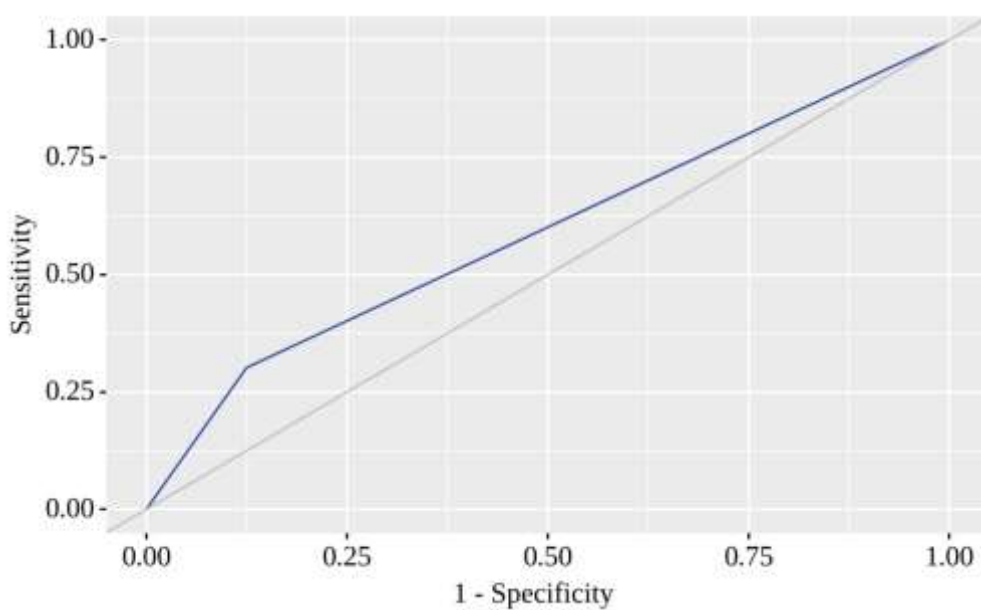


Рисунок 7.28 – ROC-крива, що характеризує залежність групи ймовірностей від значення логістичної функції P

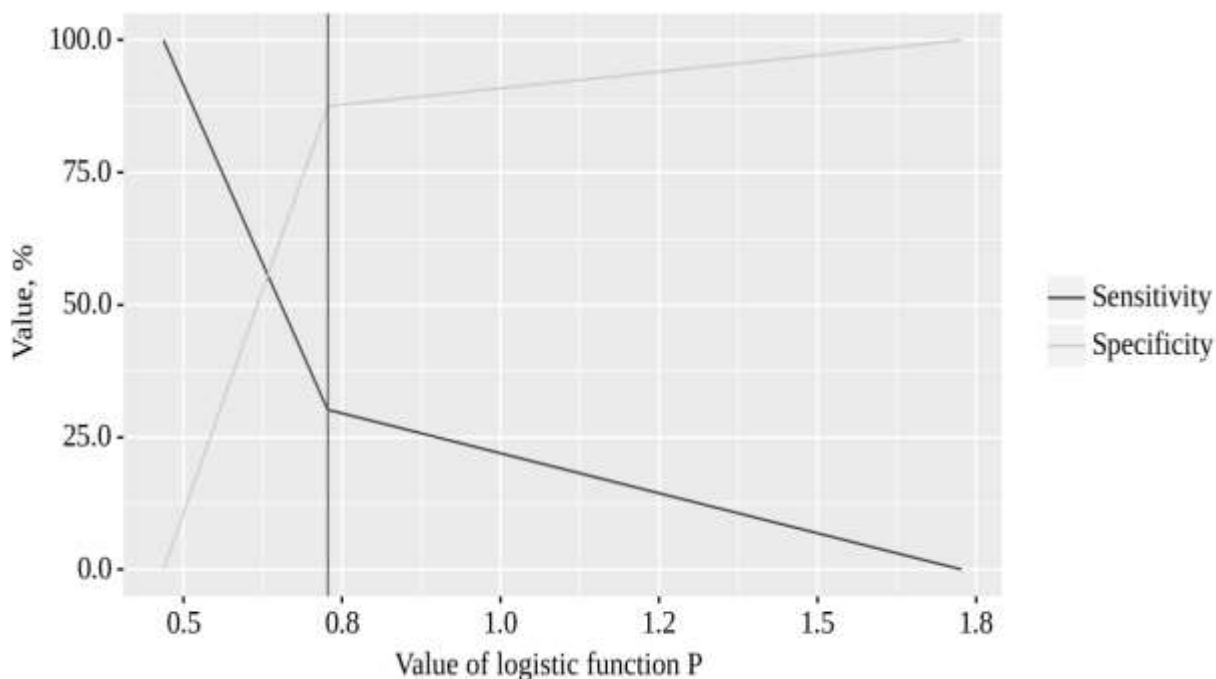


Рисунок 7.29 – Аналіз чутливості та специфічності групи в залежності від значення логістичної функції

Граничне значення логістичної функції P , яке відповідає найвищій статистиці Юдена J , становить $0,727$. Якщо логістична функція P була більше або дорівнювала цьому значенню, передбачувалося захворювання.

Таким чином, оцінка алельного стану поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) встановила, що у осіб української популяції тільки при порівнянні алелі А та G гена рецептора лептину (rs1137101) та алелі Т гену греліну (rs696217) виявлено статистично значущі відмінності між групою пацієнтів із метаболічним синдром і контрольною групою, які доцільно враховувати при оцінці ефективності бариатричних операцій.

Встановлено достовірне переважання гомозиготного варіанту генотипу GG (rs1137101) (на 21,3 % частіше, $p=0,08$) та гетерозиготного варіанту

генотипу GT (rs696217) (на 14,3 % частіше, $p=0,041$) у пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно із особами без ожиріння.

За допомогою бінарної логістичної регресії встановлено, що наявність алелі Т гену GHRL C214A (rs696217) збільшувала ризик розвитку МС у 3,027 рази ($p=0,029$), а наявність алелі G гену LEPR Q223R (rs1137101) у 2,650 рази ($p=0,002$).

7.2 Вплив поліморфізму генів ADIPOQ, LEPR, LEP, GHRL на результати бариатричних операцій

Як викладено у попередньому підрозділі, відповідно до отриманих даних при аналізі розподілу rs1137101 Алелі А, rs1137101 Алелі G, rs696217 Алелі Т виявлено статистично значущі відмінності при порівнянні із пацієнтами контрольної групи ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно). Розподіл генотипів rs1137101, rs696217 серед оперованих пацієнтів (рис. 7.30–7.32).

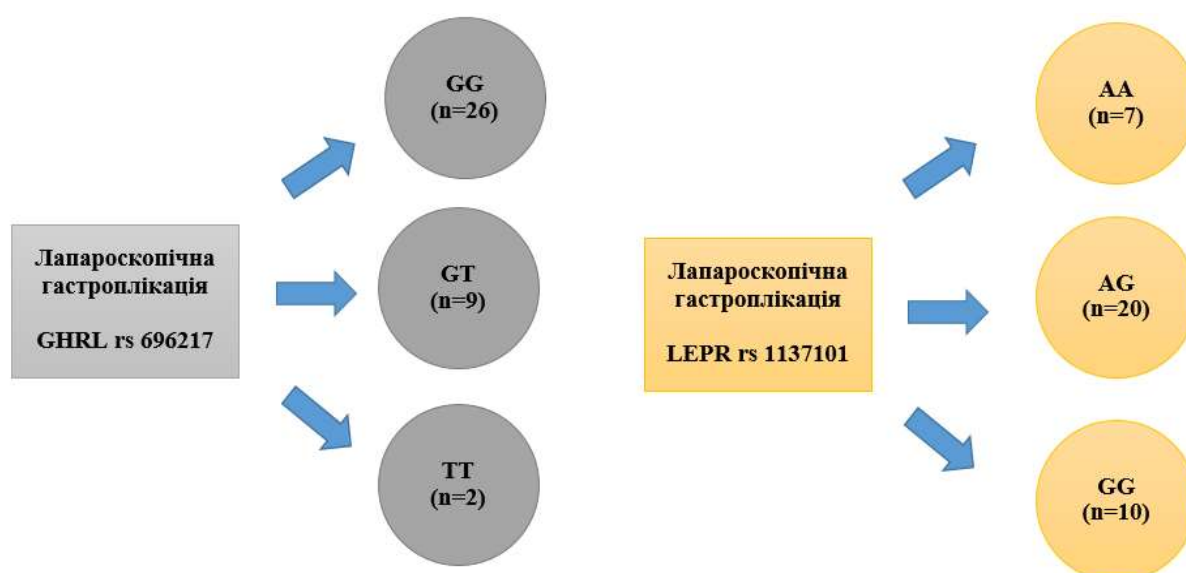


Рисунок 7.30 – Розподіл генотипів rs696217, rs1137101 серед пацієнтів, яким виконано лапароскопічну гастроплікацію (n=37)

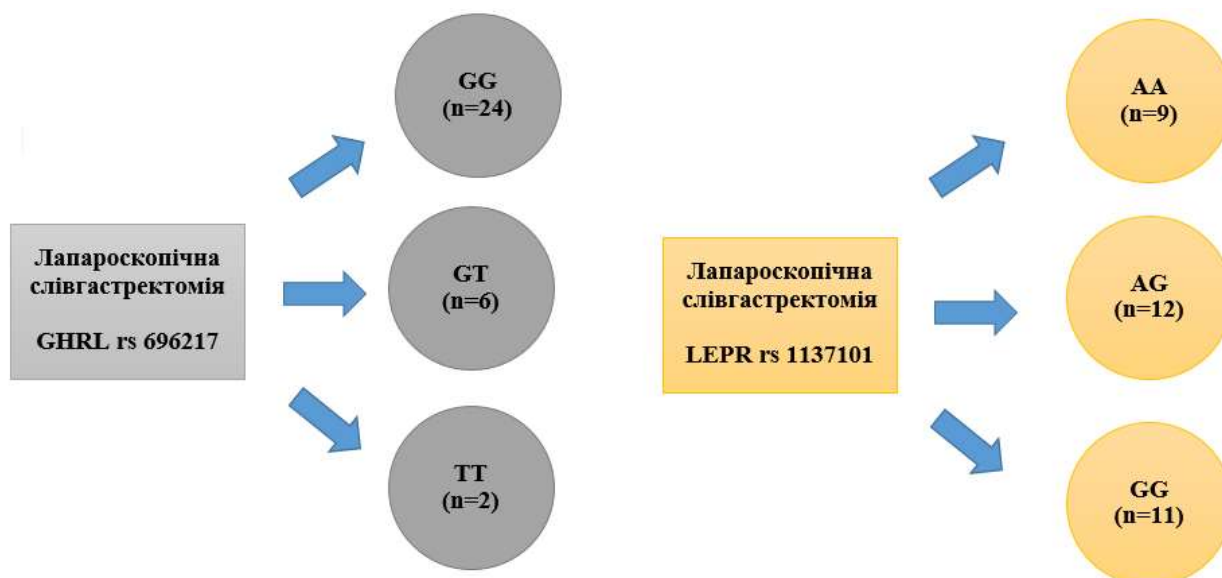


Рисунок 7.31 – Розподіл генотипів rs696217, rs1137101 серед пацієнтів, яким виконано лапароскопічну слівгастректомію (n=32)

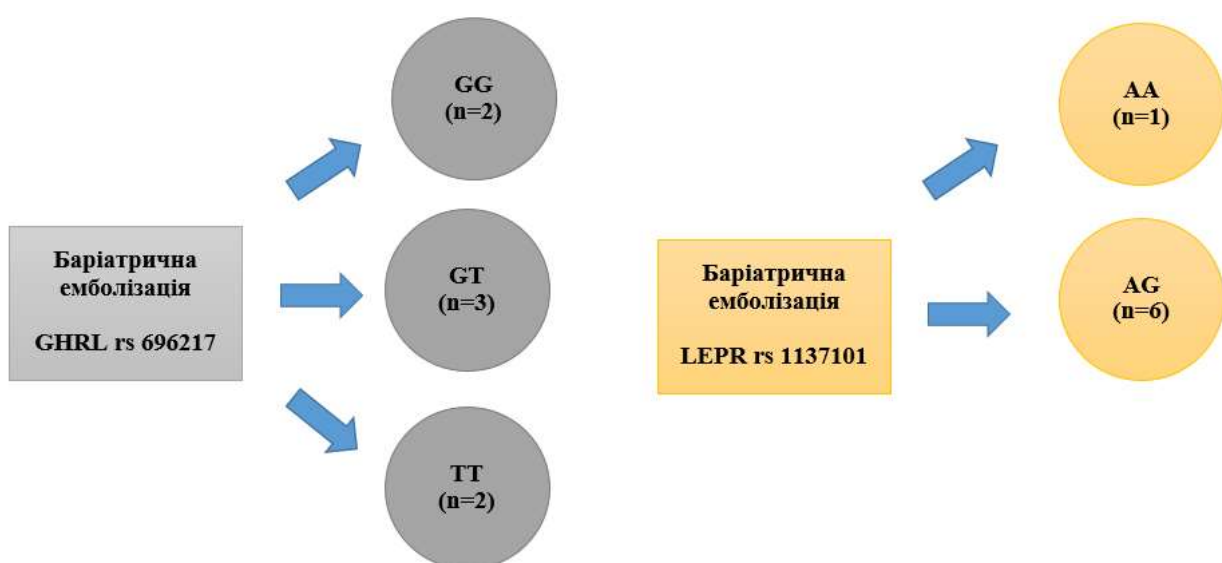


Рисунок 7.32 – Розподіл генотипів rs696217, rs1137101 серед пацієнтів, яким виконано баріатричну емболізацію (n=7)

Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної гастроплікації з врахуванням встановлених алелей гена GHRL C214A (rs696217) наведено в таблиці 7.29.

Таблиця 7.29 – Порівняльна оцінка динаміки зменшення маси тіла у пацієнтів після лапароскопічної гастроплікації із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217)

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
ІМТ (до операції, кг/м ²)	40,39±3,23	38,83±2,98	0,164
ІМТ (3 місяці п/о, кг/м ²)	36,13±3,76	34,73±2,24	0,210
ІМТ (6 місяців п/о, кг/м ²)	33,90±3,65	32,81±3,09	0,327
ІМТ (12 місяців п/о, кг/м ²)	32,33±4,32	31,27±2,76	0,341
TWL (3 місяці п/о, %)	11,10 %	10,14 %	0,388
TWL (6 місяців п/о, %)	16,52 %	14,97 %	0,167
TWL (12 місяців п/о, %)	20,18 %	18,77 %	0,207
EWL (12 місяців п/о, %)	43,97 %	42,29 %	0,135

Встановлено відсутність достовірної різниці за динамікою зниження маси тіла в пацієнтів носіїв алелі G та T гену GHRL C214A (rs696217) ($p > 0,05$). Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної слівгастректомії з врахуванням встановлених алелей гена GHRL C214A (rs696217) наведено в таблиці 7.30.

Таблиця 7.30 – Порівняльна оцінка динаміки зменшення маси тіла у пацієнтів після лапароскопічної слівгастректомії із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217)

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
1	2	3	4
ІМТ (до операції, кг/м ²)	45,13±3,43	51,19±4,32	<0,001*
ІМТ (3 місяці п/о, кг/м ²)	39,81±3,04	43,47±3,67	0,002

Продовження таблиці 7.30

1	2	3	4
ІМТ (6 місяців п/о, кг/м ²)	36,38±4,01	36,84±3,45	0,678
ІМТ (12 місяців п/о, кг/м ²)	32,63±3,98	30,30±3,32	0,042*
TWL (3 місяці п/о, %)	11,48 %	16,66 %	<0,001*
TWL (6 місяців п/о, %)	18,73 %	29,16 %	<0,001*
TWL (12 місяців п/о, %)	27,09 %	41,35 %	<0,001*
EWL (12 місяців п/о, %)	52,98 %	72,57 %	<0,001*
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).			

За результатами, що наведені в таблиці 7.29, встановлено достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі Т порівняно з носіями алелі G (p=0,042), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 14,26 % (p<0,001) та відсотку надлишкової маси тіла – на 19,59 % (p<0,001) через 1 рік після проведеної рукавної резекції шлунка.

Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної бариатричної емболізації артерій шлунка з врахуванням встановлених алелей гена GHRL C214A (rs696217) наведено в таблиці 7.31.

За результатами, що наведені в таблиці 7.30, також встановлено достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі Т порівняно з носіями алелі G (p=0,047), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 4,79 % (p=0,012) та відсотку надлишкової маси тіла – на 12,03 % (p=0,0003) через 1 рік після проведеної бариатричної емболізації артерій шлунка.

Крім впливу на власне антропометричні дані, нами проаналізовано результати зміни гормональних маркерів після різних типів бариатричних операцій із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217) (табл. 7.32–7.34).

Таблиця 7.31 – Порівняльна оцінка динаміки зменшення маси тіла у пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217)

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
ІМТ (до операції, кг/м ²)	38,77±3,42	37,62±3,11	0,354
ІМТ (3 місяці п/о, кг/м ²)	37,31±2,98	35,24±3,87	0,132
ІМТ (6 місяців п/о, кг/м ²)	35,55±3,17	33,48±3,98	0,132
ІМТ (12 місяців п/о, кг/м ²)	34,77±3,67	31,16±2,87	0,030*
TWL (3 місяці п/о, %)	3,05 %	6,28 %	0,047*
TWL (6 місяців п/о, %)	7,61 %	10,92 %	0,039*
TWL (12 місяців п/о, %)	9,64 %	14,43 %	0,012*
EWL (12 місяців п/о, %)	22,96 %	34,99 %	0,0003*
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05)			

Таблиця 7.32 – Порівняльна оцінка динаміки гормональних маркерів МС у пацієнтів після лапароскопічної гастроплікації із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217).

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
1	2	3	4
НbA1c, %	6,11±0,11	6,04±0,12	0,715
НbA1c, % (3 місяці)	5,44±0,09	5,35±0,13	0,639
НbA1c, % (6 місяців)	4,96±0,12	4,85±0,10	0,566
Лептин, нг/мл	43,75±4,67	54,66±4,87	0,108
лептин, нг/мл (3 місяці)	38,80±5,11	32,48±4,12	0,340
лептин, нг/мл (6 місяців)	30,10±4,65	24,63±4,06	0,352

Продовження таблиці 7.32

1	2	3	4
Грелін загальний, нг/мл	738,94±9,12	767,11±9,32	0,042*
грелін загальний, нг/мл (3 місяці)	435,38±8,43	453,38±8,56	0,100
грелін загальний, нг/мл (6 місяців)	352,93±10,43	281,25±9,02	<0,001*
Адипонектин, мкг/мл	6,34±0,54	6,14±0,83	0,298
адипонектин, мкг/мл (3 місяці)	8,42±0,87	10,03±0,33	<0,001*
адипонектин, мкг/мл (6 місяців)	10,07±0,45	10,92±0,87	0,338
Резистин, нг/мл	8,43±0,76	8,32±0,23	0,915
резистин, нг/мл (3 місяці)	7,49±0,43	7,24±0,92	0,809
резистин, нг/мл (6 місяців)	6,67±0,32	6,56±0,12	0,915
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).			

Встановлено, що після проведеної лапароскопічної гастроплікації у носіїв алелі Т встановлено достовірно більше зниження рівня загального греліну через 6 місяців спостереження (на 20,17 %, p<0,001). За рештою показників ми не встановили достовірної різниці між носіями алелі Т та G.

Після рукавної резекції шлунка встановлено достовірну різницю при порівнянні результатів зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі Т (на 46,75 %, p<0,001) проти носіїв алелі G через 6 місяців (табл. 7.33).

Таблиця 7.33 – Порівняльна оцінка динаміки гормональних маркерів МС у пацієнтів після лапароскопічної слівгастректомії із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217)

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
1	2	3	4
HbA1c, %	6,01±0,12	6,43±0,09	0,687
HbA1c, % (3 місяці)	5,69±0,08	5,75±0,10	0,954

Продовження таблиці 7.33

1	2	3	4
НbA1c, % (6 місяців)	5,37±0,11	4,88±0,13	0,639
Лептин, нг/мл	44,89±4,32	62,61±4,99	0,040*
лептин, нг/мл (3 місяці)	28,57±3,99	25,78±4,05	0,599
лептин, нг/мл (6 місяців)	27,07±4,65	21,93±4,76	0,336
Грелін загальний, нг/мл	602,28±7,65	618,91±8,45	0,213
Грелін загальний, нг/мл (3 місяці)	384,21±8,02	266,19±8,92	<0,001*
грелін загальний, нг/мл(6 місяців)	246,08±7,54	131,16±7,05	<0,001*
Адипонектин, мкг/мл	6,09±0,43	5,98±0,76	0,920
адипонектин, мкг/мл (3 місяці)	8,46±0,54	10,61±0,43	0,059
адипонектин, мкг/мл (6 місяців)	10,30±0,78	11,64±0,53	0,232
Резистин, нг/мл	9,12±0,35	8,96±0,22	0,885
резистин, нг/мл (3 місяці)	7,93±0,54	8,01±0,78	0,942
резистин, нг/мл (6 місяців)	7,14±0,87	7,17±0,21	0,978
Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05)			

Після бариатричної емболізації артерій шлунка встановлено достовірну різницю в порівнянні результатів зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 43,25 %, p=0,0004), резистину (на 25,45 %, p=0,0002) та НbA1c, % (на 13,25 %, p=0,014) проти носіїв алелі G (табл. 7.34).

Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної гастроплікації з врахуванням встановлених алелей гена LEPR Q223R (rs1137101), що наведений в таблиці 7.35, не виявив достовірної різниці в показниках ІМТ, ТWЛ та ЕWЛ за 1 рік спостереження.

Проте, оцінка динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної слівгастректомії з врахуванням алелей гена LEPR Q223R (rs1137101) встановила достовірну різницю між алеллю А та G при порівнянні відсотку загальної втрати маси тіла (на 6,74 %, p=0,006) та

відсотку надлишкової маси тіла (на 6,87 %, $p=0,016$) через 12 місяців спостереження відповідно (табл. 7.36).

Таблиця 7.34 – Порівняльна оцінка динаміки гормональних маркерів МС у пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка із врахуванням алельного стану GHRL C214A (rs696217)

Параметр	GHRL C214A (rs696217)		p
	Алель G	Алель T	
НbA1c, %	6,05±0,09	5,96±0,12	0,938
НbA1c, % (3 місяці)	5,72±0,14	5,62±0,11	0,931
НbA1c, % (6 місяців)	5,36±0,08	4,65±0,09	0,014*
Лептин, нг/мл	35,36±3,98	39,11±4,21	0,569
лептин, нг/мл (3 місяці)	29,17±4,01	25,54±4,11	0,581
лептин, нг/мл (6 місяців)	26,94±3,67	23,03±4,12	0,554
Грелін загальний, нг/мл	822,23±8,32	839,66±9,01	0,210
Грелін загальний, нг/мл (3 місяці)	430,06±7,99	267,87±8,65	0,0001*
грелін загальний, нг/мл (6 місяців)	289,66±8,23	164,11±8,34	0,0004*
Адипонектин, мкг/мл	6,15±0,54	6,66±0,42	0,666
адипонектин, мкг/мл (3 місяці)	9,50±0,67	10,45±0,58	0,435
адипонектин, мкг/мл (6 місяців)	10,24±0,77	11,10±0,43	0,477
Резистин, нг/мл	8,81±0,54	8,18±0,21	0,986
резистин, нг/мл (3 місяці)	8,53±0,72	7,73±0,56	0,945
резистин, нг/мл (6 місяців)	8,33±0,22	6,21±0,71	0,0002*
Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p<0,05$)			

Результати аналізу зміни гормональних маркерів після лапароскопічних типів бариатричних операцій із врахуванням алельного стану LEPR Q223R (rs1137101) не встановив достовірної різниці за досліджуваними показниками (табл. 7.37, 7.38).

Таблиця 7.35 – Порівняльна оцінка динаміки зменшення маси тіла у пацієнтів після лапароскопічної гастроплікації із врахуванням алельного стану LEPR Q223R (rs1137101).

Параметр	LEPR Q223R (rs1137101)		p
	Алель А	Алель G	
ІМТ (до операції, кг/м ²)	38,26±4,50	40,31±4,03	0,070
ІМТ (3 місяці п/о, кг/м ²)	34,91±4,33	35,90±3,98	0,373
ІМТ (6 місяців п/о, кг/м ²)	33,47±4,03	33,72±4,27	0,821
ІМТ (12 місяців п/о, кг/м ²)	32,09±3,97	32,00±4,06	0,935
TWL (3 місяці п/о, %)	9,46 %	11,13 %	0,137
TWL (6 місяців п/о, %)	14,46 %	16,43 %	0,081
TWL (12 місяців п/о, %)	16,66 %	20,48 %	0,001
EWL (12 місяців п/о, %)	37,60 %	44,84 %	0,098

Таблиця 7.36 – Порівняльна оцінка динаміки зменшення маси тіла у пацієнтів після лапароскопічної слівгастректомії із врахуванням алельного стану LEPR Q223R (rs1137101).

Параметр	LEPR Q223R (rs1137101)		p
	Алель А	Алель G	
ІМТ (до операції, кг/м ²)	42,09±4,77	48,43±4,77	0,009
ІМТ (3 місяці п/о, кг/м ²)	37,15±5,02	42,13±4,31	0,038
ІМТ (6 місяців п/о, кг/м ²)	33,86±4,49	37,52±4,67	0,122
ІМТ (12 місяці п/о, кг/м ²)	30,81±3,89	32,53±4,32	0,460
TWL (3 місяці п/о, %)	11,20%	13,34%	0,359
TWL (6 місяців п/о, %)	18,54%	22,43%	0,101
TWL (12 місяців п/о, %)	25,81%	32,55%	0,006*
EWL (12 місяців п/о, %)	53,66%	59,53%	0,016*

Примітка. * – різниця статистично достовірна (p<0,05).

Таблиця 7.37 – Порівняльна оцінка динаміки гормональних маркерів МС у пацієнтів після лапароскопічної гастроплікації із врахуванням алельного стану LEPR Q223R (rs1137101).

Параметр	LEPR Q223R (rs1137101)		р
	Алель А	Алель G	
НbA1c, %	6,29±0,11	6,04±0,15	0,608
НbA1c, % (3 місяці)	5,77±0,08	5,33±0,13	0,369
НbA1c, % (6 місяців)	5,21±0,09	4,86±0,13	0,474
Лептин, нг/мл	37,50±4,78	43,43±5,67	0,227
лептин, нг/мл (3 місяці)	34,01±5,32	37,60±6,02	0,461
лептин, нг/мл (6 місяців)	26,57±4,22	28,92±4,78	0,629
Грелін загальний, нг/мл	814,64±9,32	731,60±9,65	0,529
грелін загальний, нг/мл (3 місяці)	461,85±8,67	435,80±10,34	0,069
грелін загальний, нг/мл (6 місяців)	339,86±10,32	329,70±9,45	0,469
Адипонектин, мкг/мл	6,73±0,32	6,17±0,67	0,255
адипонектин, мкг/мл (3 місяці)	8,03±0,46	9,12±0,54	0,030
адипонектин, мкг/мл (6 місяців)	9,79±0,33	10,45±0,32	0,181
Резистин, нг/мл	8,53±0,83	8,37±0,67	0,742
резистин, нг/мл (3 місяці)	7,51±0,91	7,40±0,87	0,821
резистин, нг/мл (6 місяців)	6,63±0,21	6,64±0,34	0,983

Таблиця 7.38 – Порівняльна оцінка динаміки гормональних маркерів МС у пацієнтів після лапароскопічної слівгастректомії із врахуванням алельного стану LEPR Q223R (rs1137101).

Параметр	LEPR Q223R (rs1137101)		р
	Алель А	Алель G	
1	2	3	4
НbA1c, %	5,93±0,13	6,18±0,11	0,608
НbA1c, % (3 місяці)	5,61±0,16	5,74±0,09	0,789
НbA1c, % (6 місяців)	5,27±0,12	5,37±0,14	0,837

Продовження таблиці 7.38

1	2	3	4
Лептин, нг/мл	45,27±5,45	54,82±5,78	0,133
лептин, нг/мл (3 місяці)	29,17±4,87	27,37±4,89	0,773
лептин, нг/мл (6 місяців)	27,99±4,22	24,92±5,02	0,623
Грелін загальний, нг/мл	786,31±10,34	656,05±10,05	0,134
Грелін загальний, нг/мл (3 місяці)	373,62±9,34	345,43±11,45	0,119
грелін загальний, нг/мл (6 місяців)	247,34±10,32	205,61±9,43	0,024
Адипонектин, мкг/мл	6,34±0,54	5,95±0,76	0,425
адипонектин, мкг/мл (3 місяці)	8,49±0,78	9,20±0,86	0,151
адипонектин, мкг/мл (6 місяців)	10,68±0,75	10,62±0,35	0,902
Резистин, нг/мл	8,28±0,35	9,37±0,78	0,030
резистин, нг/мл (3 місяці)	7,31±0,67	8,21±0,86	0,071
резистин, нг/мл (6 місяців)	6,72±0,32	7,26±0,24	0,272

Таким чином носійство алелі Т гену GHRL (rs696217) слід вважати предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка (слівгастректомія, емболізація артерій шлунка).

Крім цього, доведена роль алелі Т в більш вагомих показниках зменшення ІМТ, відстоку втрати загальної та надлишкової маси тіла у пацієнтів після лапароскопічної слівгастректомії та емболізації.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [255–258].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ РІЗНИХ ТИПІВ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

8.1 Безпосередні результати виконання різних типів баріатричних операцій

Баріатрична хірургія залишається єдиним найефективнішим довгостроковим методом лікування ожиріння та його супутніх захворювань. У всьому світі баріатричні ускладнення та пов'язана з ними захворюваність і смертність зменшуються протягом десятиліть. Хоча багато авторів вважає, що реальна частота постбаріатричних ускладнень є значно вищою.

Втім навіть за умови, що баріатричне лікування є складною проблемою, поширеність різних типів операцій в цілому світі є значною. Тим паче, що на сьогоднішній день, сучасна «хірургія ожиріння» представлена значним арсеналом операційних втручань.

Безумовно, найбільш визначальним критерієм при доборі на операцію було власне бажання пацієнта знизити вагу та повернутися до повноцінного життя. Але також необхідно дотримуватися ще кількох важливих умов:

- наявність морбідного ожиріння з явищами метаболічного синдрому;
- мінімальний 5-річний «стаж» ожиріння;
- безуспішність консервативних методів лікування в анамнезі;
- відсутність тяжких психічних розладів;
- вік 18–60 років.

Беручи до уваги наявність комплексу захворювань у хворих на МС, ми використовували індивідуальний підхід до передопераційної підготовки. На амбулаторному етапі проводили ретельне обстеження хворих, у тому числі з консультацією профільних фахівців (кардіолог, гастроентеролог,

ендокринолог, психотерапевт) для виявлення та корекції супутніх захворювань.

Через це у деяких пацієнтів підготовка тривала не один місяць, до того моменту, як стало можливим проведення операційного втручання. Вона включала певні елементи: компенсація функцій усіх органів та систем; щоденне дотримання правил особистої гігієни; корекція захворювань, що виникають в тому числі інфекційних; підвищення рухової активності пацієнта; максимально можливе зниження маси тіла за період підготовки до операції.

На сьогодні найбільш прості та ефективні методики є так звані гастрорестриктивні операції – вони передбачають зменшення обсягу шлунка із формуванням малого шлункового резервуару. Саме тому в нашому дослідженні лапароскопічні бариатричні операційні методи стали базовими для оцінки.

Показаннями для проведення лапароскопічної слівгастректомії та гастроплікації були наступні критерії:

- ІМТ понад 40 кг/м² (2–3 ступінь ожиріння);
- ІМТ понад 35 кг/м² при наявності супутніх патологій, таких, як цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, порушення функцій зовнішнього дихання.

Протипоказаннями для проведення їх були:

- наявність в анамнезі раніше перенесених лапароскопічних бариатричних операцій.
- активна виразкова хвороба шлунка та ДПК;
- явища гастриту, езофагіту, панкреатиту;
- цукровий діабет 1 типу.

«Sleeve» або «рукавна», вона ж поздовжня резекція шлунка – операція, заснована на рестриктивному принципі для обмеження обсягу надходження їжі. Суть цієї операції полягає у формуванні протяжного вузького

шлункового «рукава», для зменшення обсягу шлунка та утруднення проходження твердої їжі на ділянці від стравоходу до антрального відділу шлунка. Ця методика вже встигла зарекомендувати себе, як достатньо ефективний спосіб хірургічного лікування ожиріння та МС і стати «золотим» стандартом бариатричної хірургії.

Проте в даного методу є певні мінуси. У ранньому післяопераційному періоді до них відносяться: виражений больовий синдром, високий ризик неспроможності шва, кровотечі. Надалі провідну роль займає можливість розвитку диспептичних розладів, пов'язано це з тим, що їжа вузьким просвітом шлунка просувається з туднощами.

В нашому дослідженні лапароскопічна слів-гастректомія (ЛСГ) розпочиналася із пересічення езофагокарідального переходу, виділення лівої ніжки діафрагми та часткової мобілізації дна шлунка з використанням LigaSure. Після ідентифікації пілоруса, на 6–8 см і вгору по великій кривизні шлунка до лівої ніжки діафрагми пересікали короткі судини і мобілізували шлунок. У шлунок вводився зонд (34 Fr) та поступово шляхом накладання касет (Степлер Endo GIA довжиною 45 та 60 мм, скоби 4,8 мм), формували трубчастий шлунок об'ємом до 120–150 мл (рис. 8.1).



Рисунок 8.1 – Етап виконання рукавної резекції шлунка за допомогою степлера Endo GIA довжиною 45 та 60 мм, скоби 4,8 мм

За допомогою мононитки (V-Loc) накладали інвагінуючий серозно-м'язевий шов від кардіального до антрального відділу шлунка.

Альтернативою «рукавній» резекції шлунка є операція гастроплікації, у різних її модифікаціях. Даний метод також спрямований на зменшення обсягу шлунка без зміни пасажу їжі по шлунково-кишковому тракті. Перед початком операції лапароскопічної гастроплікації встановлювали шлунковий зонд розміром 28-30 Fr. Після встановлення портів ретрактором печінки відводили ліву її частку медіально та вгору з наступним розкриттям шлунково-ободової зв'язки в проекції тіла шлунка. Мобілізацію великої кривизни шлунка здійснювали в проксимальному напрямку до стравоходу аж до візуалізації лівої ніжки діафрагми. Мобілізацію кута Гісса не виконували. В дистальному напрямку мобілізація великої кривизни шлунка до дванадцятипалої кишки виконувалася не досягаючи 2-3 см пілоруса. Особливістю було ретельне роз'єднання шлунково-селезінкової зв'язки.

Після мобілізації великої кривизни шлунка, ниткою VLock (2-0, 1/2 кривини розміром 26 мм, Covidien) накладали перший шов (серозно-м'язевий) на відстані 2–3 см проксимальніше пілоричних вен (рис. 8.2).



Рисунок 8.2 – Накладання першого шва при гастроплікації

Між пілорусом та кутом Гіса виконували ввертаючі шви, пройшовши кут шлунка накладали шви на передню та задню поверхні шлунка, захоплюючи кожну стінку 2–3 стіжками. Таким чином стінка шлунка зі сторони великої кривизни гофрувалася в сторону малої кривизни шлунка та попереджалося створення надлишку тканин в ділянці дна.

Після накладання першого ряду швів, стінка шлунка зі сторони великої кривизни вверталася у просвіт шлунка. Калібрування внутрішнього шлункового просвіту досягалося накладанням другого ряду швів захоплюючи передню та задню стінки шлунка одним стіжком (рис. 8.3). Сформований шлунок зменшувався в об'ємі до 100–150 мл. Нова велика кривизна шлунка не повинна утворювати будь-яких випинань/гаустрацій.

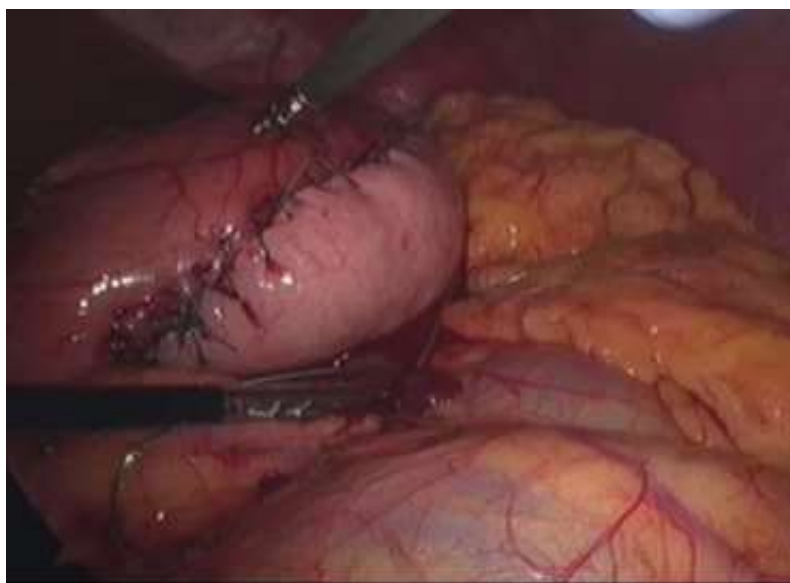


Рисунок 8.3 – Накладанням другого ряду швів при гастроплікації

Як вже зазначалося раніше, лапароскопічні операції мають ряд недоліків і обмежень, основним із яких є необхідність в загальному знечуленні, що у пацієнтів із вираженою супутньою патологією є вкрай проблемним. Альтернативою є мініінвазивні способи бариатричних операцій, такі як емболізація шлункових артерій, встановлення внутрішньошлункового балону.

Покази до бариатричної емболізації:

– ІМТ понад 35 кг/м^2 із проявами метаболічного синдрому та підтвердженим біохімічно дисбалансом в системі грелін-лептин, адипонектин-резистин;

– ІМТ понад 35 кг/м^2 із проявами метаболічного синдрому та підтвердженим поліморфізмом гену GHRL C214A (rs696217) із наявністю T алелі;

– ІМТ понад 40 кг/м^2 за умови серцево-легеневої дисфункції пацієнта, що унеможлиблює виконання лапароскопічної бариатричної операції через дуже високий ризик периопераційних ускладнень;

Протипоказами до бариатричної емболізації були:

– невідповідна анатомія судинного постачання шлунка;

– активна інфекція H. pylori або пептична виразка в анамнезі;

– бариатрична операція в анамнезі;

– алергічні реакції на контрастні речовини, що використовуються в процедурах візуалізації;

– захворювання аорти, черевного стовбура, судин нирок;

– злоякісні захворювання в анамнезі, або активні онкологічні процеси;

– променева терапія області черевної порожнини в анамнезі;

– кровотеча з верхніх або нижніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Суттєвою різницею у веденні пацієнтів після лапароскопічних операцій та бариатричної емболізації було стаціонарне лікування, яке було практично відсутнє при БЕА. По суті, відсутність загального знечулення не потребувало перебування пацієнтів ні в палатх інтенсивної терапії, ні хірургічного стаціонару. Пацієнти після БЕА були виписані на другий день додому для амбулаторного спостереження. Їм призначалися препарати інгібіторів протонної помпи з розрахунку 40 мг двічі на добу протягом 1 тижня після операції, з подальшим переходом на дозування 40 мг 1 раз на день протягом 3 місяців. Звичайно за відсутності скарг даним пацієнтам проводили

моніторинг ЕГДС через 1 тиждень після процедури БЕА. За наявності явищ гастриту, дрібного виразкування дна шлунка терапію інгібіторами протонної помпи в дозі 40 мг 2 р день продовжували до 3 тижнів.

Пацієнти з ІМТ $\geq 35 < 40$ кг/м² та вираженими проявами МС потенційно мають найбільшу користь від БЕА. Особи із ожирінням і цукровим діабетом є підгрупою, яка є пріоритетною, оскільки дисглікемія та явний діабет безпосередньо пов'язані з інсулінорезистентністю в результаті відкладення вісцерального жиру (абдомінальне ожиріння) зменшення рівня якого значно покращує метаболічний статус.

Технічно операція БЕА забезпечується стандартними мікрокатетерами, провідниками та емболічними засобами, які зазвичай використовуються при вісцеральних втручаннях: мікросфери Bead Block (300–500 мкм), частинки PVA (500–700 мкм) і мікросфери Embosphere (300–500 мкм).

Шлунок має багате артеріальне постачання, яке допомагає запобігти таким ускладненням, як інфаркт шлунка або раптова ішемічна виразка. Однак вісцеральні судини схильні до спазму, тому внутрішньоартеріальні вазодилататори були надзвичайно корисні під час процедури.

Крім того, у даних вісцеральних судинах зазвичай виникають анатомічні варіації, і дуже важливо ретельно намітити попередньо судинну анатомію, щоб забезпечити правильну ідентифікацію цільової судини для емболізації. Серед 7 пацієнтів яким було виконано бариатричну емболізацію за даними попередньо виконаної на доопераційному етапі комп'ютерної томографії з артеріальним контрастуванням встановлено класичний I тип будови черевного стовбура.

Втім, навіть за таких умов анатомія лівої шлункової артерії зазвичай має S-подібну конфігурацію, що ускладнювало її катетеризацію. Часто катетер із зворотним вигином (від стегового підходу) використовувався для введення кінчика у вертикально орієнтовану верхню артеріальну гілку від

черевної артерії (тоді, як основний стовбур целиакії може бути орієнтований горизонтально або навіть донизу, утворюючи гострий кут спереду з аортою).

В нашому дослідженні артеріальний доступ під ультразвуковим контролем здійснювали з трансфеморального доступу на противагу радіального доступу, що переважно зустрічався в інших роботах. Попри «коротший шлях» при останньому доступі, при даному варіанті частіше виникають проблеми із позиціонуванням мікрокатетера і канюляції ЛША.

Після використання катетера-провідника для виконання ангіографії черевної аорти на рівні верхнього краю Т12 хребця за допомогою 4- або 5-F катетера або будь-якого іншого відповідного типу катетера зі зворотним вигином візуалізували ліву шлункову артерію. Для подальшого виділення лівої шлункової артерії використовували коаксіальний мікрокатетер (рис. 8.4) в боковій проекції ангіографа.

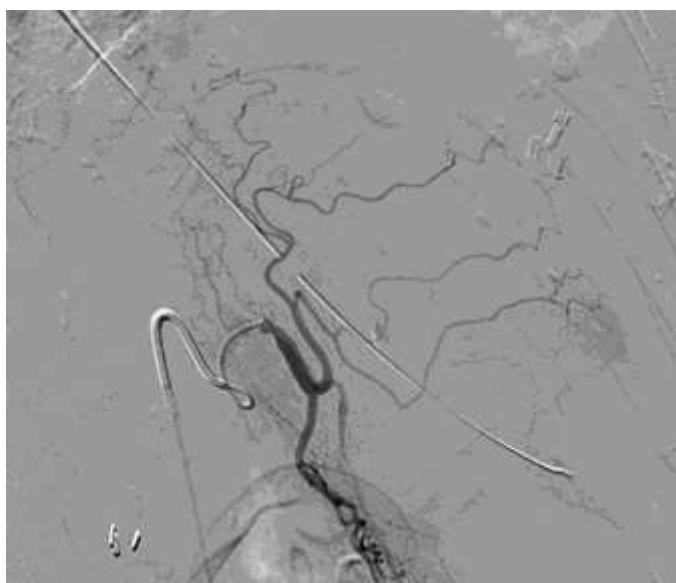


Рисунок 8.4 – Введення мікрокатетера в устя ЛША

Суміш з нітрогліцерину, гепарину та 2,5 мг верапамілу вводили для достатньої вазодилатації. На цьому етапі емболічний агент готувався відповідно до інструкції виробника та зазвичай змішувався з контрастом. Потім емболічні частинки вводили у ліву шлункову артерію та її гілки до

повного припинення кровотоку (стазу) у лівій шлунковій артерії та її притоках. Інколи спостерігався легкий антероградний потік контрасту.

В нашому дослідженні, ґрунтуючись на даних літератури та власних експериментальних дослідженнях на піддослідних тваринах в якості емболізуючого матеріалу використовували частинки діаметром 300–500 мкм (Embosphere (Merit Medical)), які забезпечували надійний стаз та найменшу ймовірність «змиву» емболів в нецільові судини.

Стаз визначався, як візуалізація контрасту в головній лівій шлунковій артерії протягом принаймні п'яти-шести серцевих викидів. Потім припинення кровотоку підтверджувався подальшим введенням контрасту в ліву шлункову артерію (рис. 8.5). На завершення виконували целіакографію, щоб підтвердити оклюзію лівої шлункової артерії та відсутність нецільової емболізації.



Рисунок 8.5 – Введення контрасної речовини в устя ЛША для підтвердження її оклюзії

Рішення про емболізацію шлунково-сальникової артерії, ґрунтувалося на їх внеску в фундальне кровопостачання (оцінювалося ангіографічно) (рис. 8.6).

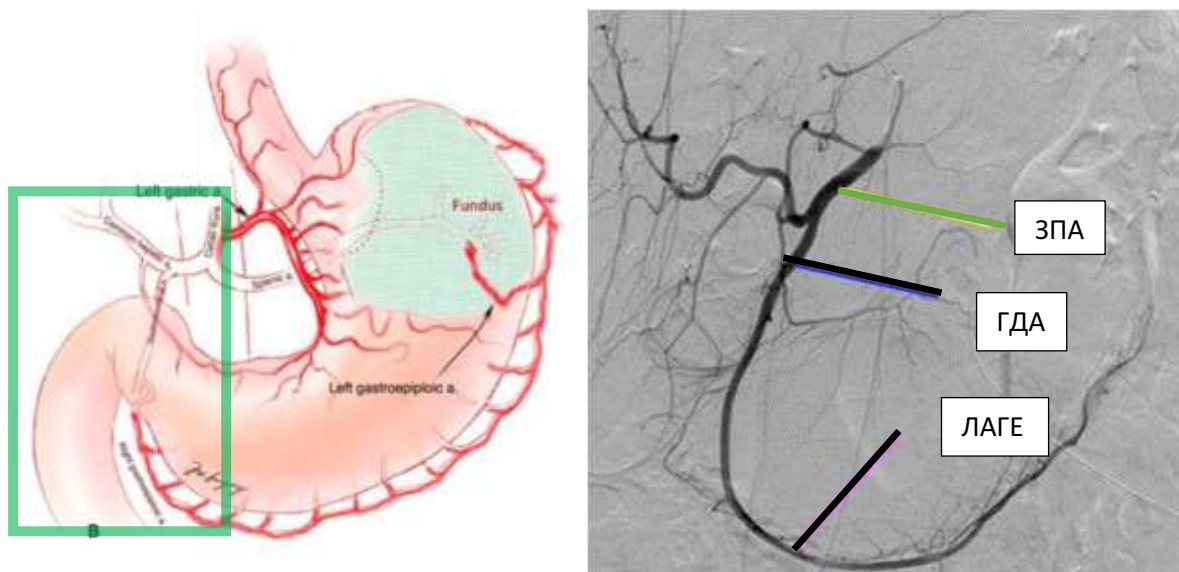


Рисунок 8.6 – (ЗПА – загальна печінкова артерія, ГДА – гастродуоденальна артерія, ЛАГЕ – ліва артерія гастро-епіпліока)

Приклад успішної емболізації ЛША наведено на рисунку 8.7.



Рисунок 8.7 – Хворий О. ІМТ 37,5 кг/м². Целиакографія. Баріатрична емболізація ЛША

Баріатрична емболізація має вплив на функцію шлунка за рахунок зменшення вироблення греліну в його дні, також опосередковано впливає на вироблення соляної кислоти, моторику шлунка та, як наслідок процеси

всмоктування. Таким чином, подібно до рукавної гастректомії, бариатрична емболізація впливає на масу тіла через синергічний ефект на гормональну, так і фізіологічну функцією шлунка.

Крім цього БЕА чітко відповідає рекомендаціями IFSO (Міжнародної федерації хірургії ожиріння та метаболічних порушень), а саме: безпека для пацієнта, можливість в подальшому при незадовільних результатах виконати повторно інший тип бариатричної операції. Нами визначені основні переваги бариатричної емболізації артерій шлунка (БЕА) у порівнянні з іншими типами бариатричних операційних втручань є: мінімальна інвазивність, потенційна безпечність, збереження анатомічно нормально-функціонуючого шлунка, незначне післяопераційне виразкування, помірний вплив на моторику шлунка, суттєвий вплив на рівень гормонів (лептин, грелін, адипонектин, резистин), що беруть участь у регуляції апетиту, переважно відсутність необхідності у перебуванні на стаціонарному лікуванні, низький рівень локальних та загальних ускладнень.

Розподіл типу виконаної бариатричної операції залежно від ступеня ожиріння наведено в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1 – Тип бариатричної операції залежно від ступеня ожиріння

Ступінь ожиріння	ЛГП (n=37)	ЛСГ (n=32)	БЕА (n=7)	Всього
1-й ступінь	5	-	-	5
2-й ступінь	13	8	7	28
3-й ступінь	19	24	-	43
Всього	37	32	7	76

Аналізуючи дані таблиці 8.1 встановлено, що із 1 ступенем ожиріння (ІМТ – $(33,01 \pm 0,83)$ кг/м²) всім пацієнтам виконано лапароскопічну гастроплікацію. Із 28 пацієнтів із 2 ступенем ожиріння (ІМТ –

($37,21 \pm 1,46$) $\text{кг}/\text{м}^2$) у 46,43 % осіб виконано гастроплікацію, у 28,57 % – рукавну резекцію шлунка, у 25,0 % – емболізацію артерій шлунка. Серед пацієнтів із 3 ступенем ожиріння ($n=43$, ІМТ – ($47,17 \pm 1,21$) $\text{кг}/\text{м}^2$) у 55,81 % виконано слів резекцію, у 44,19 % – гастроплікацію.

Результати проведених хірургічних втручань, спрямованих на зниження маси тіла, оцінювалися та розглядалися у тотальному питанні впливу на динаміку зниження відсотку надмірної маси тіла, компенсацію або позбавлення від асоційованої з ожирінням соматичної патології, відновлення працездатності, фізичної та соціальної адаптації пацієнтів. У зв'язку з цим результати хірургічного лікування хворих з МС ми оцінювали не лише, як зниження маси тіла, а також і за рахунок корекції супутніх захворювань, розвитку ускладнень, необхідності повторних операцій та з урахуванням змінного сприйняття людиною свого стану (якість життя).

Антропометричні показники у пацієнтів через 3, 6 та 12 місяців після операційного втручання наведено в таблиці 8.2.

У пацієнтів після проведення лапароскопічної рукавної резекції шлунка середній ІМТ через 3 місяці знизився на $5,91 \text{ кг}/\text{м}^2$, через 6 місяців – на $10,15 \text{ кг}/\text{м}^2$, а через рік після проведення оперативного втручання – на $14,59 \text{ кг}/\text{м}^2$. Відсоток втрати маси тіла складав 12,74 % через 3 місяці, 21,34 % – через 6 місяців, 30,65 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 57,88 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

У пацієнтів після проведення лапароскопічної гастроплікації середній ІМТ через 3 місяці знизився на $4,21 \text{ кг}/\text{м}^2$, через 6 місяців – на $6,34 \text{ кг}/\text{м}^2$, а через рік після проведення оперативного втручання – на $7,90 \text{ кг}/\text{м}^2$. Відсоток втрати маси тіла складав 10,81 % через 3 місяці, 16,06 % – через 6 місяців, 19,76 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 43,47 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Таблиця 8.2 – Антропометричні показники пацієнтів груп БЕА, ЛГП, ЛСГ через 3, 6 та 12 місяців (Me (Q25-Q75))

Показник	ЛГП (n=37)	ЛСГ (n=32)	БЕА (n=7)
Маса тіла до операції, кг	115,86 (90,0; 160,0)	113,63 (98,0; 185,0)	99,85 (92,0; 118,0)
Маса тіла 3 міс. після операції, кг	103,08 (80,0; 140,0)	116,13 (90,0; 157,0)	94,57 (86,0; 115,0)
Маса тіла 6 міс. після операції, кг	97,01 (72,0; 130,0)	104,06 (77,0; 128,0)	89,85 (82,0; 107,0)
Маса тіла 12 міс. після операції, кг	92,46 (70,0; 117,0)	91,34 (68,0; 115,0)	86,71 (79,0; 100,0)
ІМТ до операції, кг	39,92 (32,10; 59,32)	46,64 (36,09; 82,03)	37,94 (35,94; 39,36)
ІМТ 3 міс. після операції кг/м ²	35,71 (30,25; 52,05)	40,73 (32,41; 57,03)	35,83 (33,59; 37,65)
ІМТ 6 міс. після операції кг/м ²	33,58 (29,01; 48,33)	36,49 (30,84; 46,09)	34,07 (32,81; 36,05)
ІМТ 12 міс. після операції кг/м ²	32,02 (27,47; 42,76)	32,05 (27,94; 40,53)	32,91 (32,03; 35,35)

У пацієнтів після проведення БЕА середній ІМТ через 3 місяці знизився на 2,11 кг/м², через 6 місяців – на 3,87 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 5,03 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 5,36 % через 3 місяці, 9,98 % – через 6 місяців, 13,06 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 31,55 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Аналіз ефективності операційного лікування за R. Reinhold наведено в таблиці 8.3.

Таблиця 8.3 – Результати оцінки ефективності операційного лікування за R. Reinhold

Тип операції	Ефективність бариатричного втручання				Всього
	≥75 %	50–74,9 %	25–49,5 %	<25 %	
БЕА	–	–	5	2	7
ЛГП	–	4	33	–	37
ЛСГ	1	31	–	–	32
Всього	1	35	38	2	76

Щодо оцінки ефективності операційного лікування згідно класифікації R. Reinhold за відсотком втрати надлишкової маси то відмінний та хороший результат відмічено через 1 рік спостереження у 36 (47,37 %) пацієнтів. При цьому із цього числа у 86,11 % осіб було виконано рукавну резекцію шлунка, яка забезпечує найбільш відчутну редукцію надлишкової маси тіла. У 38 (50,0 %) пацієнтів відмічено задовільний результат бариатричної операції. З них у 86,84 % осіб виконано рестриктивний тип операції – гастроплікація, а у 13,16 % – БЕА.

Вказані результати цілком адекватно та ноачно характеризують ефективність кожного типу операції в частині зменшення ступеня ожиріння. Як і в результатах інших дослідників рестриктивні операції забезпечують найбільше зниження надлишкової маси тіла. Щодо БЕА то це вказує на більш доцільне застосування даного методу в корекції МС, ніж як для суттєвого зменшення ІМТ. Втім навіть показники %ВНМТ в межах 25–30 % є достатніми для початкової нормалізації гормонального гомеостазу, ОС, гілкемічного профілю.

Власне і вибір даного методу у пацієнтів саме із 2 ступенем ожиріння був обумовлений вираженою супутньою серцево-легеневою патологією, що значно збільшувала периопераційний ризик для загального знечулення та тромботичних ускладнень. Так в 7 пацієнтів, яким виконано БЕА, було

діагностовано порушення функції зовнішнього дихання згідно з Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale: 3 ступеня – 5 (71,43 %), 4 ступінь – 2 (28,57 %) пацієнтів. Із артеріальною гіпертензією 2 ступеня було 4 (57,14 %) пацієнтів, із 3 ступенем – 3 (42,86 %) осіб.

При вивченні показників артеріального тиску виявлено, що зниження маси тіла достовірно призводило до зміни рівнів САТ. У пацієнтів із МС під час обстеження у рамках проведення передопераційної підготовки артеріальна гіпертензія виявлена у 49 (64,47 %) хворих. Відповідно до зниження маси тіла відбувалося зниження показників артеріального тиску. Через 12 місяців після операції у 31 (63,27 %) (з числа відстежених пацієнтів) вдалося досягти нормалізації артеріального тиску. Зниження маси тіла на 15 % від вихідної призводило до зниження артеріального тиску в середньому на $(21 \pm 1,2)$ мм рт. ст. Зниження артеріального тиску дозволяло деяким пацієнтам відмовитись від прийому гіпотензивних препаратів.

Так, у 6 (85,71 %) пацієнтів із групи, яким виконано БЕА, було нормалізовано САТ. У одного пацієнта продовжувалася антигіпертензивна терапія. У 21 (56,75 %) пацієнта із 37 осіб, яким було виконано ЛГП, відмічено достовірне зменшення показника САТ. У групі пацієнтів після сліврезекції шлунка таких хворих було 22 (68,75 %).

Нормалізацію сну відмічено у 48 (63,15 %) із загальної кількості пацієнтів із МС. Також більшість відмічала зникнення храпу, почуття розбитості, ранкового болю голови, денної сонливості. Загальний стан суб'єктивно покращився, пацієнти ставали активнішими. Частина з них почала активно займатися спортом, фітнесом. Таким чином, зниження маси тіла хворих шляхом застосування хірургічних методів лікування призводить до суттєвих змін клінічного перебігу тяжких супутніх захворювань.

Найпоширенішими ускладненнями після бариатричних ускладнень є післяопераційні кровотечі, дефіцит харчування, неспроможності анастомозів. Так значно більше число неспроможності та ГЕРХ відмічають після

слівгастректомії, кишкову непрохідність частіше після шунтування за Ру, крайові виразки після одноанастомозного шлункового шунтування.

Баріатрична емболізація за останні роки багатьма авторами вважається хорошою альтернативою більш складним лапароскопічним чи відкритим операціям. Проте, попри очевидні переваги, все ж є повідомлення про потенційні серйозні ускладнення, такі як, розриви слизової оболонки та виразкування шлунка, пізня перфорація шлунка, шлунково-кишкові кровотечі, тяжкий панкреатит, інфаркт селезінки.

Як і будь-які операційні втручання, баріатричні операції несуть ризик як загальних, так і локальних ускладнень. Це здебільшого пояснюється поліморбідністю пацієнтів та складністю того чи іншого типу операції (табл. 8.4).

Таблиця 8.4 – Ускладнення після хірургічних способів ЛСГ, ЛГП, БЕА

Параметр	ЛСГ (n=32)	ЛГП (n=37)	БЕА (n=7)
Транзиторна нудота	13 (40,63 %)	8 (21,62 %)	-
Блювання	3 (9,38 %)	2 (5,41 %)	-
Біль в животі	2 (6,25 %)	2 (5,41 %)	-
Нагноєння ран	1 (3,13 %)	-	-
Інтраопераційна кровотеча	-	-	-
Післяопераційна кровотеча	1 (3,13 %)	-	-
Неспроможність швів	1 (3,13 %)	-	-
ТЕЛА	-	1 (2,70 %)	-
Гострий панкреатит	-	-	-
Гастрит	-	2 (5,41 %)	1 (14,29 %)
Виразка шлунка	-	-	2 (28,57 %)
ГЕРХ	6 (18,75 %)	-	-
Стриктурна шлунка	2 (6,25 %)	1 (2,70 %)	-

Важливим моментом у хворих, після виконаних бариатричних операцій, є правильний, регламентований початок харчування. Необхідно ретельно донести до пацієнта всю важливість цього етапу, пояснити нюанси та деталі обмеження одномоментного обсягу прийнятої їжі, частоти прийому їжі, правил переходу від рідкої до пюреподібної та надалі до твердої їжі.

Порушення цих нескладних правил, переважно і призводило до частого розвитку диспептичних розладів у пацієнтів після лапароскопічних операцій (ЛСГ, ЛГП) після дозволу пацієнтам самостійно приймати рідку їжу в післяопераційному періоді. Вони проявлялися у вигляді блювоти та вимагали призначення протиблювотних засобів і в крайньому випадку повторної постановки шлункового зонда для декомпресії.

В 1 (2,70 %) пацієнта після ЛГП в ранньому післяопераційному періоді спостерігали багаторазове блювання, яке не зменшувалось на фоні консервативного медикаментозного лікування. При проведенні рентгеноскопії із використанням барієвого контрасту діагностовано стриктуру шлункової трубки в ділянці її кута. Проведено бужування шлунка за допомогою м'якого бужа під рентгенологічним контролем. Прокідність відновлено, скарги на нудоту та блювання зникли через 8–9 годин.

Формування стриктури є ще одним можливим ускладненням, що виникає після ЛСГ. Воно може виникнути або гостро після операції через набряк тканин, або частіше у віддаленому періоді. Видимі симптоми включають харчову непереносимість, дисфагію або нудоту та блювання. Попри те, що транзиторну нудоту було діагностовано у 40,63 % в ранньому післяопераційному періоді, лише у 2 (6,25 %) встановлено формування стриктури (рис. 8.8). Ліквідували його консервативно шляхом бужування.

Залежно від часу діагностики післяопераційна негерметичність шлунка класифікується, як рання або пізня. В нашому дослідженні діагностовано 1 (3,13 %) випадок ранньої неспроможності на 3 добу після операції ЛСГ. За

наявності даного ускладнення проводили промивання черевної порожнини та встановлення ентерального способу годування (проведено ендоскопічно). Через 1,5 місяці вдалося консервативно ліквідувати дане ускладнення. На контрольній рентгенографії з зависсю барію витікання його поза просвіт шлунка не було.

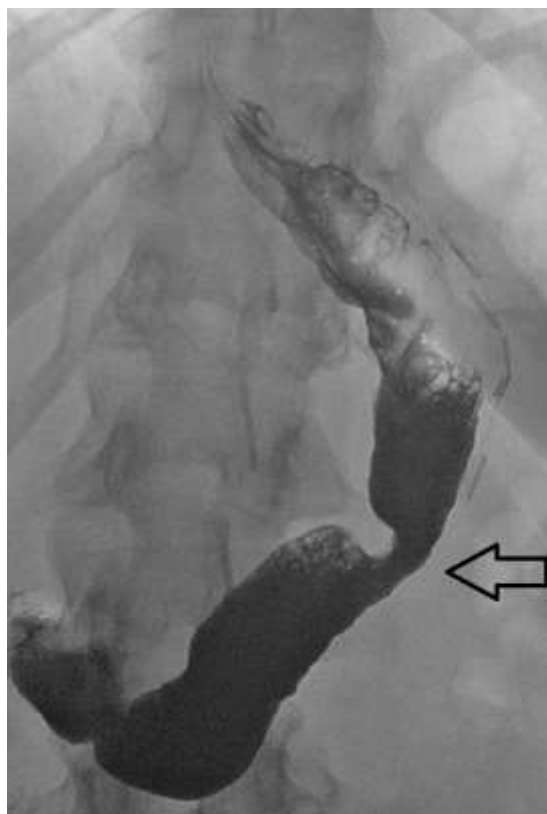


Рисунок 8.8 – Стриктура шлунка після ЛСГ

Ризик інтра- чи післяопераційної кровотечі при виконанні ЛСГ становить від 1 до 6 % за даними літератури. Джерело кровотечі може бути внутрішньо- або екстралюмінальним. Кровотечу діагностовано у 1 (3,13 %) пацієнта після ЛСГ. Нами виконано повторну лапароскопію, що полегшила діагностику та дозволила хірургічно візуалізувати джерело кровотечі та провести остаточний гемостаз.

Найпоширенішими побічними ефектами після БЕА були транзиторний біль у животі та поверхневі виразки шлунка у (2 (28,57 %))

пацієнтів попри прийом інгібіторів протонної помпи протягом 90 днів після операції.

У проміжку від 3 до 6 місяців після проведених лапароскопічних втручань більшість пацієнтів суб'єктивно не відчували почуття нестачі їжі, що може бути пов'язано з позитивним емоційним фоном («бажанням худнути», «відчуттям легкості»). Надалі це почуття «недоїдання» з'являлося знову, однак виникав дискомфорт і диспептичні розлади при порушенні харчової поведінки, що не давали повернутися до доопераційного характеру харчування. Більшість хворих вказували, що почуття насичення наступало після прийому в середньому 150–160 мл їжі протягом першого року після операції.

Прояв рефлюкс-езофагіту відмічено у 6 (18,75 %) випадків після ЛСГ. У всіх осіб ці явища були куповані медикаментозно та дотриманням дієти та режиму харчування.

Наведений аналіз результатів та числа післяопераційних ускладнень після різних типів бариатричних операцій вказує на однаково високу ефективність їх в період до 1 року спостереження. На користь бариатричної емболізації свічить відсутність потреби в загальній анестезії для її проведення, низьке число післяопераційних ускладнень та можливість проведення в подальшому «класичних» бариатричних операцій рестриктивно чи мальабсорбтивного типу.

При цьому необхідно зазначити, що представлені лапароскопічні методи бариатричних операцій фізіологічні щодо формату руху їжі по шлунково-кишковому тракту та у разі недостатнього ефекту, легко можуть доповнитись шунтуючим варіантом лікування. У такому випадку повторна бариатрична операція не носитиме реконструктивний характер, а буде продовженням, тобто наступним етапом хірургічного лікування ожиріння.

8.2 Оцінка якості життя після бариатричних операцій

Більшість опублікованих досліджень, які представляють переважно віддалені результати після бариатричної хірургії, зосереджені лише на втраті маси [259] та ремісії цукрового діабету 2 типу [260] або інших супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням [261]. Проте основною метою хірургічного лікування ожиріння, окрім зниження смертності та захворюваності, є досягнення тривалого покращення якості життя (ЯЖ) [262]. Якість життя визнано важливим маркером здоров'я для населення в цілому та тих, хто має хронічні або небезпечні для життя захворювання [263]. Пацієнти звертаються за хірургічною допомогою найчастіше через погіршення якості життя, і покращення якості життя є тим, як вони зазвичай оцінюють ефективність лікування [264]. Попередні дослідження підтвердили покращення якості життя в короткий термін після бариатричної хірургії [265].

Згідно з результатами опитувальника SF-36 перед операцією у групі пацієнтів, яким було виконано ЛГП, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(52,7 \pm 18,7)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, становила $(52,2 \pm 21,4)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(57,8 \pm 19,9)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(74,5 \pm 13,8)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(70,4 \pm 9,7)$ балів, а загальний показник якості життя становив $(78,2 \pm 11,9)$ балів.

У групі пацієнтів, яким було виконано ЛСГ, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(51,3 \pm 22,1)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – $(54,9 \pm 19,1)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(54,3 \pm 21,2)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості

життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(76,5 \pm 15,3)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(73,1 \pm 10,4)$ балів, а загальний показник якості життя становив $(77,3 \pm 13,4)$ балів.

У групі пацієнтів, яким було виконано БЕА, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(54,1 \pm 20,4)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – $(56,2 \pm 17,3)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(53,2 \pm 20,3)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(79,6 \pm 17,9)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(76,3 \pm 9,8)$ балів, а загальний показник якості життя становив $(80,3 \pm 12,4)$ балів (табл. 8.5).

Таблиця 8.5 – Якість життя пацієнтів після різних типів бариатричних операцій (SF-36)

Параметр	Тип операції	Перед операцією	1 рік після операції
1	2	3	4
Загальна якість життя – фізичне здоров'я	ЛГП	$52,7 \pm 18,7$	$74,5 \pm 13,8$
	ЛСГ	$51,3 \pm 22,1$	$76,5 \pm 15,3$
	БЕА	$54,1 \pm 20,4$	$71,6 \pm 17,9$
Глобальна якість життя – психічне здоров'я	ЛГП	$52,2 \pm 21,4$	$70,4 \pm 9,7$
	ЛСГ	$54,9 \pm 19,1$	$73,1 \pm 10,4$
	БЕА	$56,2 \pm 17,3$	$69,3 \pm 9,8$
Глобальний – загальний	ЛГП	$57,8 \pm 19,9$	$75,3 \pm 10,9$
	ЛСГ	$54,3 \pm 21,2$	$77,3 \pm 13,4$
	БЕА	$53,2 \pm 20,3$	$72,3 \pm 12,4$

Продовження таблиці 8.5

1	2	3	4
Фізична функція	ЛГП	57,2±27,5	84,3±14,3
	ЛСГ	53,8±31,1	85,3±15,7
	БЕА	56,4±29,3	78,7±13,2
Роль фізична	ЛГП	50,1±5,3	78,4±34,8
	ЛСГ	47,9±4,5	81,3±38,6
	БЕА	52,1±6,4	85,8±35,9
Біль у тілі	ЛГП	54,5±31,9	77,5±18,4
	ЛСГ	57,1±34,8	81,8±20,5
	БЕА	53,2±30,2	78,9±18,4
Загальний стан здоров'я	ЛГП	42,9±19,2	62,4±15,1
	ЛСГ	45,7±20,7	65,5±16,4
	БЕА	44,1±18,7	59,8±14,7
Життєздатність	ЛГП	50,2±15,1	63,9±8,2
	ЛСГ	52,5±15,5	64,6±7,1
	БЕА	51,6±13,9	59,2±8,3
Соціальна функція	ЛГП	52,7±20,8	73,1±10,3
	ЛСГ	56,5±22,2	75,3±12,7
	БЕА	53,8±19,6	70,1±11,3
Роль емоційна	ЛГП	59,9±9,2	87,3±18,7
	ЛСГ	61,1±8,9	86,7±20,8
	БЕА	60,2±7,5	81,1±20,2
Психічне здоров'я	ЛГП	55,8±10,8	63,1±9,9
	ЛСГ	58,3±11,1	66,7±8,1
	БЕА	57,5±9,7	61,3±9,2

Відмічено покращення всіх показників якості життя після різних типів бариатричних операцій, втім найсуттєвішими вони були після лапароскопічної слівгастректомії, що обумовлено найбільшим відсотком втрати маси. Після бариатричної емболізації показники були схожими із групами лапароскопічного лікування, але в даному випадку були обумовлені меншою операційною травмою та відсутністю в післяопераційному періоді типової для рестриктивних типів операцій диспепсичних явищ: нудоти, блювоти, печії. Втім в даній групі було відмічено найнижчий рівень зменшення надлишкової маси протягом року.

Наведені в розділі результати опубліковані в наукових працях автора [266–269].

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метаболічний синдром – це стан, що характеризується поєднанням кількох основних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – високого кров'яного тиску, гіперглікемії та дисліпідемії (зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності або підвищення рівня тригліцеридів). Ці компоненти пов'язані з інсулінорезистентністю та етіологічно пов'язані, ймовірно, через генетичні фактори. Останніми роками повногеномні асоційовані дослідження (GWAS) дали нове розуміння генетичної основи ожиріння та метаболічного синдрому [270–273].

Все ж безпосередню регуляцію процесів енергетичного обміну обумовлюють гормональні маркери. Серед найбільш досліджуваних і значимих на сьогодні є рівні антагоністичних лептину та греліну, а також резистину та адипонектину. Поліморфізми генів лептину, рецепторів лептину (G2548A, K109R, Q223R, K656N) [14, 15] греліну (rs696217, rs3491341, rs2075356) [16] та адипонектину ADIPOQ (rs17300539), ADIPOQ (rs266729) [274, 275, 276] були вивчені в численних популяціях на предмет їх потенційного зв'язку з ожирінням.

Хірургічні методи корекції метаболічного синдрому на сьогодні залишаються пріоритетним напрямком лікування ожиріння зі значною кількістю лапароскопічних бariatричних операцій [277, 278]. А власне виявлення генетичних варіантів, які впливають на результати хірургічного лікування тяжкого ожиріння, може бути корисним для прийняття ефективних та клінічних рішень. В Україні на сьогоднішній день не проводилося дослідження генотипових особливостей метаболічного синдрому та відповідно оцінки впливу молекулярно-генетичних предикторів на результат бariatричної хірургії.

Тим не менш, як і будь-яка хірургічна процедура, бариатрична має свої ризики у вигляді як короткотермінових, так і віддалених харчових ускладнень [213]. Нерідко у пацієнтів розвивається анемія, відбувається втрата кальцію і вітамінів, які необхідно компенсувати прийомом замінників протягом усього життя [279, 280]. Одними з потенційно тяжких ускладнень бариатричної хірургії є дефіцит мікро- та макроелементів [281]. Крім того, можуть виникнути стеноз і виразка анастомозу [282], рефлюкс-езофагіт [283], жовчнокам'яна хвороба [284], стеатогепатит [285], остеопороз [286].

Причиною розвитку даних ускладнень є по суті змінена анатомія шлунково-кишкового тракту, що порушує процеси всмоктування і проходження їжі травним каналом. Власне на початковому етапі це сприяє зменшенню маси, а в подальшому спричиняє тяжкі розлади, що в певних випадках призводять до кахексії та вираженого синдрому мальадсорбції [287]. Операційні втручання, за яких зберігається нормальна анатомія ШКТ, запобігають даним ускладненням. Втім спостерігається не таке значне і швидке зниження маси тіла. До таких операцій належать внутрішньошлункові балони [288], ендоскопічна шлункова плікація [289], ендолюмінальна дуоденально-кишкова втулка [290], емболізація артерій шлунка [291]. Остання вперше клінічно описана Weiss С. [24] близько 10 років тому і з того часу залишається доволі дискусійним методом бариатрії. Показання для використання бариатричної емболізації є нечіткими, немає зрозумілих алгоритмів та інструкцій для її застосування. Крім цього, не проводилися комплексні дослідження ефективності бариатричної емболізації у пацієнтів з метаболічним синдромом, що обґрунтовує необхідність порівняння її ефективності з класичними бариатричними лапароскопічними операціями на основі аналізу молекулярно-генетичних та біохімічних критеріїв.

А тому метою дослідження стало покращити результати лікування хворих з ожирінням шляхом диференційованого вибору існуючих

лапароскопічних операцій і запропонованої бариатричної емболізації артерій шлунка залежно від вираженості дизбалансу орексигених та анорексигених гормонів та молекулярно-генетичних предикторів метаболічного синдрому.

Власне для досягнення мети оцінки ефективності бариатричної емболізації артерій шлунка робота носить клініко-експериментальний характер. Клінічна частина включала аналіз хірургічного лікування 76 пацієнтів на ожиріння та МС. В гендерній структурі переважали особи жіночої статі (73,68 %). Віковий розподіл продемонстрував переважання даної патології у пацієнтів молодого та зрілого працездатного віку. Такі дані вкладаються в світові тенденції поширення МС [292].

Маса тіла хворих групи контролю знаходилась у межах від 45 кг до 72 кг, що у середньому склало $(68,79 \pm 5,71)$ кг. ІМТ при цьому знаходився у межах від $20,56 \text{ кг/м}^2$ до $24,32 \text{ кг/м}^2$, що у середньому склало $(22,36 \pm 2,98) \text{ кг/м}^2$. Маса тіла для пацієнтів основної групи знаходилась у діапазоні від 90 кг до 185 кг, у середньому $(121,87 \pm 7,23)$ кг ($p < 0,001$ відносно групи контролю). ІМТ знаходився в межах від $32,10 \text{ кг/м}^2$ до $82,03 \text{ кг/м}^2$, що у середньому становило $(42,57 \pm 2,52) \text{ кг/м}^2$. НМТ у середньому склала $(52,21 \pm 5,96)$ кг.

Відповідно до ступеня ожиріння розподіл пацієнтів основної групи становив: 1-й ступінь (6,58 %), 2-й ступінь (36,84 %), 3-й ступінь (56,58 %). Залежно від характеру розподілу жиру з абдомінальним типом було 30,26 % осіб та глутеоефemorальним – 69,74 %.

Метаболічні зміни на тлі наявного ожиріння розвиваються не зразу, а для розвитку ожиріння потрібен доволі тривалий час. У кожній із груп ожиріння близько чвертини осіб відмічали наявність зайвої маси лише впродовж останніх 3–5 років. У 40,0 % осіб з ожирінням 1 ступеня, 35,71 % – з ожирінням 2 ступеня та у 39,53 % – з ожирінням 3 ступеня надлишкова маса тіла була більше 10 років.

Із порушенням функції зовнішнього дихання було 47 (61,84 %) пацієнтів. За ступенем задишки згідно з Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale пацієнти були розділені наступним чином: 1 ступінь – 5 (10,64 %), 2 ступінь – 8 (17,02 %), 3 ступінь – 24 (51,06 %), 4 ступінь – 10 (21,28 %) пацієнтів.

Із артеріальною гіпертензією було 51 (67,11 %) пацієнтів. Із них розподіл пацієнтів за класифікацією артеріальної гіпертензії за рівнем АТ (мм рт. ст.) ВООЗ/МТГ* (1999 р.) встановив: 1 ступінь – 6 (11,76 %), 2 ступінь – 34 (66,67 %), 3 ступінь – 11 (21,57 %) пацієнтів. У 21 (27,63 %) пацієнта було діагностовано різні види порушення обміну глюкози.

Включені в дослідження хворі основної групи були розподілені залежно від типу бариатричного втручання – лапароскопічна слівгастректомія (ЛСГ) n=32, лапароскопічна гастроплікація (ЛГП) n=37, бариатрична емболізація артерій шлунка (БЕА) n=7.

Експериментальна частина роботи була спланована так, щоб проаналізувати доцільність, ефективність та безпечність виконання бариатричної емболізації артерій шлунка, як повноцінного типу бариатричної операції, та встановити в подальшому його місце в структурі даних типів операцій.

Власне у експерименті на 20 щурах чоловічої статі породи Wistar, яким був попередньо змодельовано ожиріння із МС, оцінено динаміку показників прооксидантно-антиоксидантного статусу, оксидативного стресу, гормонального гомеостазу до та після його бариатричної корекції. В якості бариатричних операцій виконано слівгастректомію (СГ) та лігування лівої шлункової артерії (ЛЛША), як експериментальний прототип бариатричної емболізації.

Наявні на сьогодні дані про зміну активності процесів ліпопероксидації, стану антиоксидантового захисту, роль оксиду при МС фрагментарні і суперечливі, що обумовлює актуальність детального вивчення

цих процесів, а також оцінки їх системного впливу в експерименті. Встановлено, що одним з дефектів, пов'язаних з розвитком метаболічного синдрому та супутньої патології, є надлишок активних форм кисню, які ініціюють процеси перексного окислення і викликають пошкодження різних клітинних компонентів [293].

Нами встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Встановлено статистично значимо вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці тварин з модельованим МС у 1,84 рази ($p < 0,001$).

Активність каталази статистично значимо зросла у досліджуваній групі тварин у 2,3 ($p < 0,001$) рази порівняно з контролем. Разом з тим в нашому експерименті статистично достовірно знижувалася активність СОД (в 2 рази ($p < 0,001$)), ЗАА (в 1,8 рази ($p < 0,001$)) та вміст відновленого глутатіону (в 1,9 рази ($p < 0,001$)). Це очевидно пов'язано із виснаженням пулу ферментів антиоксидантового захисту і негативним перебігом МС в експериментальних тварин. Отримані дані свідчать, що експериментальний МС сприяє окислювальному та нітрооксидативному стресу, виснаженню системи антиоксидантового захисту [294, 295].

При оцінюванні показників оксиду азоту нами було зафіксовано розвиток ендотеліальної дисфункції у щурів із змодельованим МС. Було виявлено статистично значиме підвищення концентрації нітратів та нітритів (NO_x) в сироватці крові щурів з експериментальним МС у 2 рази ($p < 0,001$), в порівнянні з контролем. Також ми встановили збільшення активності NO-синтази у гомогенаті печінки тварин в 2,15 рази ($p < 0,001$).

Очевидно, що зареєстроване збільшення загальної активності NO-синтази є наслідком активації саме індуцибельної форми цього ферменту, а отриманий нами факт підвищення вмісту нітратів і нітритів в сироватці крові тварин з модельованим метаболічним синдромом є наслідком надмірного

утворення оксиду азоту iNOS, який є нестійкою молекулою і швидко перетворюється до NO_x на що вказують і інші дослідники [296, 297].

Можна передбачити, що отримане нами надмірне накопичення токсичних продуктів ліпопероксидації в подальшому може посилити вже наявні пошкодження, передуючи появі більш значних зсувів метаболізму при МС. Загальний антиоксидантний статус є лімітуючим фактором підвищеної інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Активація процесів ПОЛ призводить до дисбалансу в системі антиоксидантового захисту, що поглиблює розвиток ускладнень при МС.

Після застосування операційних методик лікування рівень метаболітів оксиду азоту падав у всіх досліджуваних групах порівняно з доопераційними показниками. Так, рівень NO_x у СГ групі – на 23,53 %, у ЛЛША групі – на 69,78 % ($p < 0,05$). Динаміка NO-синтази після хірургічного лікування дещо відрізнялася від динаміки NO_x. В ЛЛША групі рівень NO-синтази був на 41,17 % нижчим порівняно з переопераційним показником ($p < 0,05$). Однак, у СГ групі значення NO-синтази зростало, але це зростання не мало статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Вміст ТБК-АП мав тенденцію до зниження (на 49,52 %) у групі тварин, яким на тлі МС проводили ЛЛША ($p < 0,05$). У тварин СГ груп рівень ТБК-АП також знизився, порівняно із передопераційними показниками, на 19,67 %, однак це не мало статистично знайомої достовірної різниці ($p > 0,05$).

Щодо антиоксидантного статусу в групах із хірургічним лікуванням, то його стан покращився в усіх досліджуваних групах порівняно з доопераційними показниками. У СГ групі рівень СОД та GSH був статистично значимо вищим, на 36,11 та 11,22 % відповідно ($p < 0,05$). Щодо ЛЛША групи тварин, то рівень СОД та GSH у цієї групи тварин був найкращим, зокрема значення СОД збільшилося у 1,52 рази ($p < 0,05$), а значення GSH – у 1,48 рази ($p < 0,05$) порівняно з МС групою.

ЗАА зростала у всіх досліджуваних групах операційного лікування ожиріння внаслідок напруження антиоксидантних механізмів захисту, однак лише у СГ (зростання на 21,34 %) та у ЛЛША (зростання на 46,77 % ($p < 0,05$)) групах це мало статистичну значимість порівняно з МС групою. Щодо активності каталази, то її рівень також виснажувався у всіх групах хірургічного лікування і був у 1,61 рази нижчим у групі ЛЛША порівняно з доопераційними показником.

Хірургічне лікування ожиріння знижує інтенсивність ПОЛ, нітрооксидативного стресу та покращує антиоксидантні захисні механізми [298]. Ці дані підтвержені і експериментальними роботами інших авторів [299, 300].

Проте саме в нашому дослідженні вперше оцінено динаміку даних показників у групі щурів, яким проводили ЛЛША оперативне втручання, де стверджено покращення стану про- та антиоксидантної системи та системи оксиду азоту за статистично значимо достовірними всіма досліджуваними показниками ($p < 0,05$).

Найбільш розповсюджена точка зору про роль інсулінорезистентності, як механізму, що запускає весь каскад метаболічно пов'язаних порушень МС. Важливе значення в розвитку і прогресуванні інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних розладів відіграє жирова тканина. Остання секретує пептидний анорексигенний гормон лептин, який являє собою центральний регулятор маси жиру в організмі, функція якого полягає в зниженні кількості споживаної їжі і збільшенням витрат енергії [301].

На сьогодні до кінця нез'ясованим залишається питання ролі орексигенних та анорексигенних гормонів в патогенезі системних відхилень при МС [302, 303]. До анорексигенних гормонів відноситься адипонектин, який за своєю природою є пептидом і теж продукується адипоцитами. Концентрація адипонектину знижується при ожирінні на відміну від лептину,

рівень якого в сироватці крові прямопропорційний масі жирової тканини [304, 305].

Багато авторів ініціацією патогенезу МС вважають ожиріння з супутньою дисфункцією вісцеральної жирової тканин, яка полягає в порушенні секреції адипокінів (лептину, адипонектину та ін.), гіперпродукції вільних жирних кислот, протизапальних цитокінів [122, 306, 307].

Нами було досліджено рівень греліну, лептину та адипонектину в організмі піддослідних тварин при змодельованому МС для оцінки впливу снів резекції та лігування артерій шлунка на їх динаміку до та після операцій. При дослідженні рівня адипонектину у досліджуваних нами щурів ми встановили статистично значиме зниження концентрації адипонектину у щурів із МС порівняно із групою контролю – $(4,07 \pm 0,67)$ мкг/мл проти $(6,15 \pm 0,54)$ мкг/мл ($p < 0,05$). Такі дані узгоджуються із результатами інших досліджень [308, 309].

Практично всі роботи в світовій літературі однозначно стверджують про підвищення рівня лептину при ожирінні [310]. Під час аналізу рівня лептину у порівнювальних групах ми встановили статистично значиме підвищення концентрації лептину у плазмі крові щурів із МС ($35,19$ нг/г) порівняно із групою контролю ($22,58$ нг/г) ($p < 0,05$).

Грелін – це нейроендокринний гормон шлунково-кишкового тракту (переважно дна шлунку), який стимулює голодну моторику шлунка, апетит та забезпечує позитивний енергетичний баланс, що супроводжується збільшенням маси тіла [62]. Він є антагоністом лептину, регулює синтез і секрецію нейропептидів гіпоталамусу, які забезпечують регуляцію центрів голоду і насичення. При дослідженні рівня греліну у досліджуваних тварин ми встановили статистично значиме підвищення рівня греліну у щурів із МС ($3,09$ нг/мл) порівняно із контролем ($2,20$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Відомі роботи, в яких демонструється позитивний вплив рестриктивних типів бариатричних операцій в експерименті на нормалізацію

показників греліну, лептину, адипонектину [311]. Проаналізувавши вплив експериментальних типів баріатричних втручань, встановлено підвищення його рівня вже на 14 добу у всіх підгрупах операційного втручання. Через 1 місяць констатовано суттєве зростання концентрації адипонектину не тільки у групі СГ, але й у групі ЛЛША, де показники становили $(5,57 \pm 0,09)$ мкг/мл та $(6,02 \pm 0,13)$ мкг/мл відповідно. Під час аналізу рівня лептину у порівнювальних групах ми встановили значне зростання його рівня в щурів з МС порівняно з контрольною групою – на 35,83 % ($p < 0,05$). Серед виконаних операційних втручань, ЛЛША продемонструвала найкращий вплив на динаміку зниження рівня лептину на 14 добу та через 1 місяць.

При дослідженні рівня греліну у досліджуваних тварин ми встановили зростання його концентрації в групі МС ($(3,09 \pm 0,14)$ нг/мл). Всі типи операційних втручань продемонстрували зниження рівня греліну. Втім, саме ЛЛША та СГ мали найбільш виражений хірургічний вплив на зниження його концентрації. Це зумовлено відключенням грелінпродукуючої зони шлунка.

Хірургічне лікування ожиріння знижує рівень греліну та лептину та підвищує рівень адипонектину у всіх досліджуваних групах тварин із змодельованим МС. Однак у групі щурів, яким проводили лігування лівої шлункової артерії, оперативне втручання, нормалізація рівня адипокінів (лептину та адипонектину) та рівня греліну було найкращим та статистично достовірним відносно МС групи, як на 14 добу, так і через 1 місяць після операційного втручання за всіма порівнювальними показниками ($p < 0,05$).

Наступним етапом з'ясування безпеки та ефективності баріатричної емболізації стало експериментальне її виконання у свиней в'єтнамської породи за моделлю, що виконується у клінічних умовах. Як відомо із попередніх робіт баріатрична емболізація вже продемонструвала хороші результати впливу на динаміку маси тіла, сироваткові рівні греліну, лептину [196, 312–314].

У нашому дослідженні також стверджено позитивний вплив даної процедури у експериментальних умовах. В якості емболізаційного матеріалу ми використовували мікросфери Embosphere (300–500 мкм). Аналіз динаміки маси тіла встановив її зменшення у піддослідних тварин вже через 1 місяць спостереження після БЕА (на 10,29 %, $p < 0,05$), а через 3 місяці на 6,41 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 16,05 % від доопераційного показника ($p < 0,001$). Показники маси тіла через 3 місяці у групі ожиріння + БЕА та групі ожиріння суттєво відрізнялися (на 34,84 %, $p < 0,001$).

Аналіз динаміки сироваткового рівня греліну встановив його зменшення у піддослідних тварин через 1 місяць спостереження після БЕА (на 17,13 %, $p < 0,05$), а через 3 місяці на 8,39 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 23,79 % від доопераційного показника ($p < 0,001$). Показники рівня греліну через 3 місяці у групі ожиріння + БЕА та групі ожиріння відрізнялися (на 19,65 %, $p < 0,001$).

Аналіз динаміки сироваткового рівня лептину встановив його зменшення у піддослідних тварин через 1 місяць спостереження після БЕА (на 29,59 %, $p < 0,001$), а через 3 місяці на 38,05 % порівняно з показником 1 місяць п/о періоду та на 56,38 % від доопераційного показника ($p < 0,001$). Показники рівня лептину через 3 місяці у групі ожиріння + БЕА та групі ожиріння відрізнялися (на 56,86 %, $p < 0,001$).

Баріатрична емболізація за своєю суттю є методом, що ґрунтується на ішемії тканин, де відбувається редукція кровотоку. В зарубіжній літературі є поодинокі роботи, що характеризують зміни в шлунку на фоні проведеної емболізації [197, 315].

У нашому дослідженні після виконання БЕА та оцінки анатомічних та лабораторних показників проведено гістологічний аналіз всіх відділів шлунка, залежно від об'єму емболізованого русла артерій шлунка. Так встановлено, в експерименті, за допомогою морфологічного дослідження, що емболізація

навіть 3-х судин шлунка призводила до помірних змін структури слизової оболонки, пов'язані з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла.

Втім, у відомій літературі не зустрічаються роботи із оцінки можливих порушень кровотоку внаслідок прямого впливу ймовірного попадання мікросфер в нецільові судини пакреатодуоденальної зони чи внаслідок перерозподілу кровотоку, як результату зміни його в судинах шлунка. Таким чином нами стверджено, що у прилеглих до шлунка внутрішніх органах (печінка, ДПК, селезінка, підшлункова залоза) виникали розлади мікроциркуляції, дистрофічні зміни та ознаки шокової реакції, які можна вважати транзиторними. Дані результати вказують на безпечність виконання даного втручання у пацієнтів із МС.

З іншого боку, при виконанні даної бариатричної процедури можуть виникати труднощі із визначенням власне цієї «цільової судини», однієї із артерій шлунка. Це все обумовлене великою різноманітністю будови черевного стовбура та його анатомічними варіаціями, чому присвячені численні дослідницькі роботи [244, 316].

Як відомо із літератури, зустрічається 8 варіантів будови черевного стовбура. Ліва шлункова артерія є найменшою гілкою черевного стовбура та в більшості випадків найпершою гілкою, що відходить від нього [317]. Вона тягнеться вгору до верхнього боку малої кривизни шлунка. Перш ніж повернути вниз і проходити вздовж малої кривизни, ЛША віддає стравохідні гілки, які анастомозують із стравохідними гілками грудної аорти, печінковою гілкою та серцевими гілками, які живлять кардіальний відділ шлунка. ЛША зазвичай поділяється на передню та задню гілки до досягнення малої кривизни. Проходячи вздовж малої кривизни, вона віддає гілки, які живлять обидві поверхні шлунка, забезпечуючи живлення дна шлунка. Нарешті, ЛША анастомозує з правою шлунковою артерією вздовж малої кривизни.

Верхня сторона великої кривизни шлунка забезпечується короткими шлунковими артеріями та лівою шлунково-сальниковою артерією. Знизу велику кривизну кровопостачає права шлунково-сальникова артерія. По поверхні шлунка проходить дифузна мережа судин, утворюючи анастомози між малою і великою кривизною.

Зустрічаються і варіанти відхилення від «класичної» анатомії: відходження безпосередньо з аорти (2–6 %), від однієї або обох діафрагмальних артерій (5 %), від додаткової або заміненої лівої печінкової артерії (20–30 %) або взагалі, як додаткова ліва шлункова артерія (загальна) [241].

На сьогодні анатомія лівої шлункової артерії відіграє важливе значення в інтервенційній хірургії, оскільки емболізація її з приводу профузних кровотеч чи з ціллю виключення продукції греліну при метаболічному синдромі стає рутинною процедурою [242].

Нами проаналізовано КТ-ангіографії 175 пацієнтів для виявлення можливих анатомічних особливостей черевного стовбура у осіб української популяції. Встановлено, що трифуркація черевного стовбура на загальну печінкову артерію, ліву шлункову артерію та селезінкову артерію (tripus Halleri, тип I) був найбільш типовим варіантом будови (94,29 %) в нашому спостереженні. За таких умов ліва шлункова артерія відходила від черевного стовбура першою. Ці дані узгоджуються із результатами більшості клінік світу [243].

У 7,27 % випадків поряд із класичним відходженням було діагностовано патологічна звивистість лівої шлункової артерії, що в клінічних умовах значно ускладнює проведення провідника при здійсненні ендovasкулярних втручань. Черевний стовбур, що розгалужувався на загальну печінкову артерію та селезінкову артерію тип II (печінково-селезінковий стовбур) у 1,71 % біфуркацій, тоді як ліва шлункова артерія виходила з черевної аорти окремим стовбуром.

Варіація печінково-гастрального типу описується з різною частотою. Whitley A. та ін. [244] виявили такий варіант в 0,24 % випадків. У свою чергу печінково-гастральний стовбур не спостерігався в дослідженні Марсо-Clement I. та ін. [245]. Demirtas K. та ін. повідомили про 5 % спільного відходження загальної печінкової артерії та лівої шлункової артерії [246]. Нами встановлено 2 (1,14 %) випадки печінково-гастрального типу стовбура.

Роздвоєння черевного стовбура на селезінкову артерію та ліву шлункову артерію (селезінково-гастральний стовбур, тип V) було виявлено у 2,86 % випадків, при цьому загальна печінкова артерія відходила від верхньої брижової артерії. Згідно з дослідженням схожі результати представлено в роботі Iezzi R., який повідомляє про 2,3 % випадків [247]. У 0,9 % випадків нами діагностовано латеральне відходження лівої шлункової артерії.

Таким чином адекватна оцінка анатомо-топографічних варіацій будови черевного стовбура та відходження лівої шлункової артерії у передопераційному періоді значно полегшує виконання всіх етапів ендovasкулярного втручання та мінімізує число інтра- та післяопераційних ускладнень пов'язаних з помилковою емболізацією інших «нецільових» гілок черевного стовбура.

Як видно із експериментальної частини роботи, емболізація артерій шлунка може бути ефективним, безпечним методом баріатричної хірургії. Втім, як і для інших типів операцій, встановлення показів до подальшого широкого та рутинного його впровадження має ґрунтуватися на аналізі впливу його на маркери МС в порівнянні із класичними методами баріатрії. До них звичайно належать найрозповсюдженіші та найпростіші до виконання рестриктивні лапароскопічні типи операцій – слів резекція, гастроплікація.

Як вже зазначалося, клінічна частина роботи включала операційне лікування 76 пацієнтів із МС. Нами проведено оцінку сироваткового рівня греліну, лептину, резистину та адипонектину у пацієнтів із метаболічним синдромом.

Статистично значущі відмінності виявлено при порівнянні концентрацій лептину, нг/мл, греліну загального, нг/мл, адипонектину, мкг/мл, резистину, нг/мл залежно від групи ($p < 0,001$ для всіх зазначених показників). Так встановлено значне зростання концентрації лептину крові у пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$). Натомість у пацієнтів із ожирінням відмічалось зменшення практично у два рази рівня загального греліну. Високі показники концентрації даного гормону у пацієнтів без проявів МС свідчать про компенсаторний його вплив на енергетичний обмін.

Нами відмічено зниження концентрації адипонектину в 1,67 рази порівняно із контрольною групою. Високий рівень резистину в сироватці крові через його прозапальні властивості був пов'язаний з розвитком резистентності до інсуліну та діабету 2 типу (ЦД 2 типу), атеросклерозом і серцево-судинними захворюваннями. В нашому дослідженні також встановлено зростання рівня резистину у 2,25 рази порівняно із групою контролю ($p < 0,001$).

При порівнянні лептину, нг/мл, греліну загального, нг/мл, адипонектину, мкг/мл, резистину, нг/мл виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно). Відмічається прогресивне збільшення концентрації лептину в сироватці крові залежно від ступеня ожиріння. Слід вважати, що при ожирінні, вже навіть першого ступеня, має місце резистентність до лептину, можливо на етапі його транспортування через гематоенцефалічний бар'єр, а в певних випадках на пострецепторному рівні внаслідок ймовірної генетичної «поломки».

За результатами дослідження встановлено, що концентрація греліну знижувалася при збільшенні ступеня ожиріння, досягаючи мінімальних значень при ожирінні 3 ступеня порівняно з контрольною групою ($p = 0,02$).

Втім до сьогодні тривають дискусії щодо рівнів даного гормону при ожирінні [318].

Рівні сироваткового адипонектину знижуються з ожирінням і позитивно пов'язані з чутливістю до інсуліну. Встановлено достовірне зниження концентрації адипонектину із зростанням ступеня ожиріння ($p < 0,001$). В нашому дослідженні рівень резистину зростав практично вдвічі у пацієнтів із «тяжким» ожирінням порівняно із групою контролю.

Порівняльна оцінка інших показників метаболічних порушень показала суттєву достовірну різницю між двома групами за такими показниками: інсулін, індекс Саго, АЛАТ та АсАТ, що вказує на дисбаланс обмінних процесів у пацієнтів з метаболічним синдромом. Несуттєвою виявилась різниця у пацієнтів з ожирінням та контрольною групою за такими параметрами: глікемія, HbA1c, холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності та креатинін.

Концентрація інсуліну у пацієнтів достовірно була вища навіть при 1 ступені ожиріння порівняно з контрольною групою ($p = 0,009$) і наростала зі збільшенням маси жирової тканини. Вираженість інсулінорезистентності зростала прямопропорційно ступеню ожиріння, про що свідчило зниження індексу Саго відносно ІМТ ($r = -0,95$, $p < 0,001$).

Крім цього, ще однією функцією лептину є захист периферичних тканин від ектопічного накопичення ліпідів завдяки антистеатогенному ефекту та регулюванню гомеостазу жирних кислот [319]. У пацієнтів з різним ступенем ожиріння реєструється виражений дисбаланс тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ і ЛПВЩ зумовлений лептинорезистентністю, що ініціює та підсилює патологічний атерогенез та атеросклероз. Кореляційний аналіз залежності рівня лептину та ліпідних фракцій встановив такі зв'язки: ЛПВЩ ($r = -0,99$, $p < 0,001$), тригліцериди ($r = 0,97$, $p < 0,001$), коефіцієнт атерогенності ($r = 0,99$, $p < 0,001$). Глікемія між підгрупами значуще не

змінювалася ($p=0,11$). Проте встановлено достовірну залежність між ІМТ і величиною САТ – ($r=0,88$, $p<0,001$).

Наступним етапом було прогнозування ймовірності розвитку МС залежно від концентрації лептину, греліну, адипонктину, резистину. Оцінка залежності ймовірності захворювання від концентрації лептину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу встановила, що площа під кривою ROC становила $1,000\pm 0,002$ з 95 % ДІ: 0,996–1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p<0,001$). Граничне значення лептину, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 11,060. Якщо лептин, нг/мл був більшим або дорівнював цьому значенню передбачався МС. Чутливість і специфічність методу становили 98,1 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від рівня загального греліну, нг/мл за допомогою ROC-аналізу встановлено, що площа під кривою ROC становила $0,898\pm 0,033$ з 95 % ДІ: 0,833–0,962. Отримана модель була статистично значущою ($p<0,001$). Граничне значення загального греліну, нг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 870,560. Якщо загальний грелін, нг/мл був меншим за це значення, передбачали МС. Чутливість і специфічність методу становили 77,4 і 95,8 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від адипонектину, мкг/мл за допомогою ROC аналізу встановлено, що площа під кривою ROC становила $1,000\pm 0,001$ з 95 % ДІ: 0,997–1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p<0,001$). Граничне значення адипонектину, мкг/мл, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 8,200. Якщо адипонектин, мкг/мл був меншим за це значення, передбачали МС. Чутливість і специфічність методу становили 98,1 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від резистину, нг/мл за допомогою ROC-аналізу встановлено, що площа під кривою ROC становила $1,000\pm 0,000$ з 95 % ДІ: 1,000–1,000. Отримана модель була статистично значущою ($p<0,001$). Граничне значення резистину, нг/мл, яке

відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 6,900. Якщо резистин, нг/мл був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачався МС. Чутливість і специфічність методу становили 100,0 і 100,0 % відповідно.

При оцінці залежності ймовірності захворювання від HbA1c, % за допомогою ROC-аналізу встановлено, що площа під кривою ROC становила $0,893 \pm 0,033$ з 95 % ДІ: 0,829–0,957. Отримана модель була статистично значущою ($p < 0,001$). Граничне значення HbA1c, %, яке відповідає найвищому показнику J Юдена, становить 5,700. Якщо HbA1c, % був більшим або дорівнює цьому значенню, передбачався МС. Чутливість і специфічність методу становили 84,9 і 81,2 % відповідно.

Ми провели кореляційний аналіз зв'язку між ІМТ, HbA1c і досліджуванми гормонами. Було встановлено сильну позитивну кореляцію між лептином та ІМТ ($r=0,787$, $p < 0,001$), середньої сили негативний зв'язок між греліном загальним та ІМТ ($r=-0,678$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між адипонектином та ІМТ ($r=-0,833$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між резистином та ІМТ ($r=0,804$, $p < 0,001$), середній позитивний зв'язок між лептином і HbA1c ($r=0,575$, $p < 0,001$), середній негативний зв'язок між рівнем греліну загального та HbA1c ($r=-0,536$, $p < 0,001$), середнього ступеня негативний зв'язок між рівнем адипонектину і HbA1c ($r=-0,566$, $p < 0,001$), середнього ступеня позитивний зв'язок між рівнем резистину і HbA1c ($r=0,630$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між адипонектином і лептином ($r=-0,818$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між резистином і лептином ($r=0,776$, $p < 0,001$).

Аналіз динаміки загального греліну, нг/мл через 3 та 6 місяців після виконаних бариатричних операцій засвідчив його суттєве зниження у всіх трьох дослідних групах. Так після виконання лапароскопічної гастроплікації рівень греліну через 3 місяці знизився на 41,03 % ($p < 0,001$) (з 747,31 нг/мл до 440,72 нг/мл). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження даного гормону на 55,62 % ($p < 0,001$).

Після рукавної резекції динаміка греліну загального продемонструвала зниження через 3 місяці на 50,61 % ($p < 0,001$), а через пів року спостереження на 69,73 % ($p < 0,001$). Найкращі показники стверджено у групі емболізації артерій шлунка: 3 місяці – 59,92 % ($p < 0,001$), 6 місяців – 74,49 % ($p < 0,001$).

Аналізуючи післяопераційні рівні сироваткового лептину, нг/мл через 3 та 6 місяців після бариатричних операцій встановлено достовірне зниження показника у всіх трьох дослідних групах. Після лапароскопічної гастроплікації рівень лептину через 3 місяці знизився на 10,61 %, ($p > 0,05$) (з 41,30 нг/мл до 36,92 нг/мл). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження даного гормону порівняно із доопераційним рівнем на 31,04 % ($p = 0,032$).

Після рукавної резекції динаміка лептину продемонструвала зниження через 3 місяці на 43,49 % ($p = 0,0005$), а через пів року спостереження на 47,73 % ($p = 0,0001$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 17,18 % ($p > 0,05$), а через 6 місяців вже на 24,72 % ($p = 0,0280$).

Сироватковий рівень адипонектину, мкг/мл через 3 та 6 місяців після виконаних бариатричних операцій мав тенденцію до зростання у всіх трьох дослідних групах. Після лапароскопічної гастроплікації рівень адипонектину через 3 місяці зріс на 29,52 % ($p > 0,05$). Через 6 місяців констатовано достовірне зростання порівняно із доопераційним рівнем на 39,15 % ($p = 0,0176$).

Після рукавної резекції шлунка динаміка зміни рівня адипонектину продемонструвала його зростання через 3 місяці на 32,59 % ($p > 0,05$), а через пів року спостереження на 43,05 % ($p = 0,007$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка встановлено найкращий показник позитивної динаміки через 3 місяці – на 36,05 % ($p = 0,033$). Через 6 місяців даний показник зріс на 40,0 % ($p = 0,015$).

Аналізуючи післяопераційний рівень сироваткового резистину, нг/мл встановлено, що після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці він знизився на 11,67 % ($p>0,05$). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження даного гормону порівняно із доопераційним рівнем на 20,95 % ($p=0,0002$).

Після рукавної резекції шлунка динаміка резистину була така: зниження через 3 місяці на 12,35 % ($p=0,0178$), а через пів року спостереження на 21,72 % ($p=0,002$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 5,62 % ($p>0,05$), а через 6 місяців – на 13,19 % ($p=0,0173$).

Встановлено за даними рівня інсуліну зменшення проявів інсулінорезистентності після бариатричних операцій. Після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці показник інсуліну знизився на 26,69 % ($p=0,0001$), через 6 місяців – на 38,97 % ($p<0,001$).

Після слівгастректомії динаміка інсуліну була наступною: зниження через 3 місяці на 21,94 % ($p<0,001$), а через пів року – на 39,54 % ($p<0,001$). Бариатрична емболізація артерій шлунка спричиняла зменшення даного гормону через 3 місяці на 21,45 % ($p=0,0098$), а через 6 місяців – на 28,07 % ($p=0,0015$).

На фоні достовірно підтвердженого зниження через пів року після операцій рівнів лептину та інсуліну ми спостерігали і суттєве зменшення інсуліно- та лептинорезистентності. Це в свою чергу сприяло зниженню рівня гліколізованого гемоглобіну вже через 3 місяці. Аналізуючи післяопераційний рівень HbA1c, % встановлено, що після лапароскопічної гастроплікації через 3 місяці він знизився на 11,17 % ($p=0,0305$). Через 6 місяців констатовано достовірне зниження, порівняно із доопераційним рівнем, на 19,05 % ($p=0,0008$).

Після рукавної резекції шлунка динаміка була така: зниження через 3 місяці на 6,55 % ($p>0,05$), а через пів року спостереження на 12,60 %

($p=0,0012$). У групі пацієнтів після бариатричної емболізації артерій шлунка через 3 місяці зменшення на 5,53 % ($p>0,05$), а через 6 місяців – на 11,73 % ($p=0,0037$).

У патогенезі МС значну роль відіграє надмірне накопичення продуктів ліпідного та вуглеводного обміну, що, своєю чергою, запускає порушення стійкого балансу між прооксидантами і компонентами системи антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку окислювального (оксидативного) стресу (ОС) [320–323].

Встановлено, що активізація вільнорадикальних процесів у клітинах та тканинах внутрішніх органів викликає посилення утворення в них ендогенних альдегідів, одним із яких є малоновий діальдегід (МДА), що призводить до прогресування карбонільного стресу [295]. В нашому дослідженні встановлено, що у пацієнтів з метаболічним синдромом рівень МДА був значно вищий, ніж пацієнтів групи контролю (в 1,64 рази ($p<0,001$)). Залежно від ступеня ожиріння рівень МДА суттєво зростає порівняно із групою контролю ($p<0,001$). Спостерігалось прогресивне збільшення даного показника. Так, найбільший рівень МДА зафіксовано у пацієнтів із 3-м ступенем ожиріння (в 1,80 рази більше пацієнтів групи контролю ($p<0,001$)). Бінарний регресійний аналіз із коефіцієнтом кореляції Спірмена встановив позитивну асоціацію між ІМТ і МДА ($OR=1,064$).

Окислювальний стрес, що відображається підвищеними рівнями окислених ЛПНЩ (OxLDL), може передувати розвитку інсулінорезистентності та бути важливим предиктором у ранній патофізіології цукрового діабету 2 типу [324]. Крім того, окислювальна модифікація ЛПНЩ є основоположною складовою ініціації та прогресування атеросклерозу [325]. Нами встановлено підвищення рівня окислених ЛПНЩ на 33,27 % серед пацієнтів із МС порівняно із групою контролю ($p<0,001$). Крім цього, кореляційний аналіз встановив пряму залежність між підвищенням окислених ЛПНЩ та рівнем ІМТ ($r=0,98$, $p<0,001$). Також

порівнюючи даний показник із загальним холестеринном, ми отримали позитивну сильну кореляцію ($r=0,99$, $p<0,001$), з ЛПНЩ ($r=1,00$, $p<0,001$), тригліцеридами ($r=0,98$, $p<0,001$), ЛПВЩ ($r=-0,99$, $p<0,001$).

Аналіз рівня окислених ЛПНЩ у пацієнтів із різним ступенем ожиріння ствердив прогресивне зростання його в міру збільшення ІМТ. Так встановлено зростання даного показника ОС при першому ступені ожиріння на 26,45 % вище норми, при другому ступені – на 32,18 %, та третьому – 37,72 % відповідно ($p<0,001$).

Підвищення рівня окислених ЛПНЩ веде до розвитку інсулінорезистентності [326]. Встановлено, що практично вже при 1 ступені ожиріння є значні прояви інсулінорезистентності (індекс Каро 0,26), що майже втричі нище показника норми. Такі дані обумовлені високим рівнем циркулюючого рівня інсуліну сироватки крові. Останній в свою чергу знаходився в прямій залежності від зростаючого в міру збільшення ступеня ожиріння рівня лептину.

Наявність дисбалансу між механізмами антиоксидантного захисту, такими як каталаза і продукцією АФК підвищує ризик виникнення окисного стресу. Незважаючи на докази, що підкреслюють активацію NO, у пов'язаних з МС при захворюванні його біологічна активність загалом знижена через дисфункцію метаболізму та доступності радикалів. Активація NO_x, виміряна при захворюваннях, пов'язаних із МС, призводить до збільшення виробництва АФК.

Встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зниження захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Встановлено статистично вірогідно вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих на МС ($p<0,001$). У цих хворих зафіксовано статистично достовірно нижчі показники (в 1,55 раза) активності ЗАА порівняно з контрольною групою ($p<0,001$). Проте в нашому дослідженні активність каталази зростала. Таким чином, ми виявили 2,3-кратне

збільшення активності каталази у хворих на МС порівняно з контрольною групою.

При оцінці показників оксиду азоту ми реєстрували розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на МС. Виявлено статистично достовірне підвищення концентрації нітратів і нітритів (NOx) у сироватці крові хворих на МС у 2 рази порівняно з контролем ($p=0,0077$). Встановлена нами динаміка показників свідчить про розвиток у хворих на МС нітрооксидантного стресу та дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи.

Активність іншого досліджуваного нами ферменту антиоксидантного захисту – каталази – підвищувалася у хворих на МС, що можна пояснити компенсаторним підвищенням його активності у відповідь на підвищення активності процесів ліпопероксидації.

Після бариатричних втручань ми зафіксували достовірне зниження вмісту МДА – основного маркера, що характеризує активацію ПОЛ, але цей показник не досягав рівня пацієнтів контрольної групи після ЛСГ та ЛГП. Моніторинг цього досліджуваного показника показав, що через 6 місяців після хірургічного втручання він лише наблизився до контрольного рівня і становив $(4,67\pm 0,43)$ мкМ, $(4,48\pm 0,42)$ мкМ у оперованих пацієнтів методом ЛСГ та ЛГП відповідно порівняно з контролем ($(4,21\pm 0,35)$ мкМ). Натомість зниження рівня МДА після БЕА показало найнижчу динаміку зниження через 3 місяці після операції, а вже через пів року даний показник був на рівні контрольної групи ($(4,18\pm 0,21)$ мкМ).

Бариатричні операції продемонстрували позитивний вплив на процеси зниження рівня окислених ЛПНЩ, за рахунок фактичного зменшення маси тіла, а відповідно і жирової тканини. При цьому всі використані в дослідженні операційні методики в рівній мірі характеризувалися зменшеними показниками окислених ЛПНЩ ($p<0,001$).

Зменшення проявів підвищеного вільнорадикального окиснення та нітрооксидативного стресу позитивно вплинуло на активність ферментів антиоксидантного захисту. Досліджувані нами показники антиоксидантної системи (ЗАА, активність каталази) після хірургічних втручань мали тенденцію до нормалізації.

Після хірургічного втручання активність досліджуваного ферменту мала тенденцію до зниження. Зниження показників антиоксидантного захисту, а саме загальної антиоксидантної активності у хворих на МС, можна пояснити, з одного боку, активацією процесів ліпопероксидації, спричиненою нітрооксидативним стресом, а з іншого – виснаженням пулу антиоксидантних ферментів. Це твердження не стосується підвищення активності каталази, яке вважається гострофазовим і зазвичай посилюється при запаленні, властивому МС.

Абдомінальне ожиріння в поєднанні з полігенними спадковими дефектами вважають початковою подією в розвитку метаболічного синдрому. Це викликано взаємодією між навколишнім середовищем та внутрішніми факторами. Відомо, що лептин діє через свої рецептори. Отже, коли жирові клітини збільшуються, рівень лептину підвищується пропорційно, після чого він зв'язується з рецепторами лептину в гіпоталамусі. Кілька поліморфізмів генів лептину та рецепторів лептину були вивчені в різні популяції для їх потенційної асоціації при ожирінні [126, 252–254].

В Україні на сьогодні не проводилося дослідження генотипових особливостей метаболічного синдрому та відповідно оцінки впливу молекулярно-генетичних предикторів на результат бариатричної хірургії. Тому було поставлене завдання оцінити алельний стан поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) у структурі чинників розвитку

метаболічного синдрому в українській популяції та проаналізувати їх вплив на результати бариатричних операцій.

За даними, отриманими при порівнянні rs1137101 Алелі А, rs1137101 Алелі G, rs696217 Алелі Т, виявлено статистично значущі відмінності залежно від групи ($p=0,009$, $p=0,013$, $p=0,031$ відповідно). При порівнянні rs1805094 Алелі С, rs1805094 Алелі G, rs7799039 Алелі А, rs7799039 Алелі G, rs1137100 Алелі А, rs1137100 Алелі G, rs696217 Алелі G залежно від групи не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,658$, $p=0,727$, $p=0,257$, $p=0,322$, $p=0,460$, $p=0,290$, $p=0,680$ відповідно).

Аналіз розподілу генотипів досліджуваних поліморфізмів генів встановив, що при порівнянні генотипу rs1137101 rs696217 виявлено статистично значущі відмінності залежно від групи ($p=0,008$, $p=0,041$ відповідно). При порівнянні генотипів rs1805094, rs7799039, rs1137100, залежно від групи статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,877$, $p=0,429$, $p=0,442$ відповідно).

Аналіз розподілу алелей досліджуваних поліморфізмів генів відповідно до ступеня ожиріння встановив, що при порівнянні алелі А rs1137101 та алелі Т rs696217, виявлені статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p<0,001$). При порівнянні алелі С rs1805094, алелі G rs1805094, алелі А rs7799039, алелі G rs7799039, алелі G rs1137101, алелі А rs1137100, алелі G rs1137100, алелі G rs696217 залежно від ступеня ожиріння статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,160$, $p=0,838$, $p=0,346$, $p=0,482$, $p=0,072$, $p=0,355$, $p=0,357$, $p=0,199$ відповідно).

Наступним етапом було проведення аналізу залежності ступеня ожиріння від генотипу досліджуваної поліморфізмів генів. Відповідно при порівнянні генотипу rs1137101 виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p=0,002$). При порівнянні генотипу rs1805094, генотипу rs7799039, генотипу rs1137100, генотипу rs696217, залежно від

ступеня ожиріння, статистично відсутні. достовірні відмінності ($p=0,284$, $p=0,620$, $p=0,499$, $p=0,133$ відповідно).

При порівнянні концентрації резистину, нг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від алелі А rs1137101, алелі G rs1137101 ($p<0,001$, $p=0,021$ відповідно), а також алелі Т rs696217 ($p=0,021$).

При порівнянні адипонектину, мкг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від алелі А та G rs1137101 ($p=0,002$, $p=0,027$ відповідно), а також алелі Т rs696217 ($p=0,045$). При порівнянні адипонектину, мкг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від генотипів GG rs1137101 ($p=0,003$) та AA rs1137101 ($p=0,025$).

При порівнянні греліну загального, нг/мл, виявлено статистично значущі відмінності залежно від rs1137101 Алель А та rs1137101 Алель G ($p=0,022$, $p=0,005$ відповідно). При порівнянні греліну загального залежно від генотипу GG rs1137101 виявлено статистично значущі відмінності ($p=0,008$).

При порівнянні концентрації лептину, нг/мл залежно від rs1137101 Алель А, rs1137101 Алель G виявлено статистично значущі відмінності ($p<0,001$, $p=0,030$ відповідно). При порівнянні лептину, виявлено статистично значущі відмінності нг/мл залежно від генотипу GG rs1137101 ($p<0,001$).

При порівнянні значення ІМТ виявлено статистично значущі відмінності залежно від алеля А rs1137101 та алеля G rs1137101 ($p<0,001$, $p=0,006$ відповідно), а також алелі Т rs696217.

Статистично значущі відмінності виявлено при порівнянні ІМТ залежно від генотипу rs1137101 ($p<0,001$). При порівнянні ІМТ залежно від генотипу rs1805094, генотипу rs7799039, генотипу rs1137100, генотипу rs696217 статистично значущих відмінностей не виявлено ($p=0,700$, $p=0,532$, $p=0,869$, $p=0,589$ відповідно).

Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної гастроплікації з врахуванням встановлених алелей гена GHRL C214A

(rs696217) встановив відсутність достовірної різниці за динамікою зниження маси тіла в пацієнтів носіїв алелі G та T гену GHRL C214A (rs696217) ($p > 0,05$). Після лапароскопічної слівгастректомії констатовано достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p = 0,042$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 14,26 % ($p < 0,001$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 19,59 % ($p < 0,001$) через 1 рік. Кращі показники зменшення ІМТ встановлено серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p = 0,047$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла (TWL) – на 4,79 % ($p = 0,012$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 12,03 % ($p = 0,0003$) через 1 рік після проведеної бариатричної емболізації артерій шлунка. Після рукавної резекції шлунка встановлено достовірне зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 46,75 %, $p < 0,001$) проти носіїв алелі G через 6 місяців. Після бариатричної емболізації артерій шлунка встановлено зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 43,25 %, $p = 0,0004$), резистину (на 25,45 %, $p = 0,0002$) та HbA1c, % (на 13,25 %, $p = 0,014$) проти носіїв алелі G. Таким чином носійство алелі T гену GHRL (rs696217) слід вважати предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка (словгастректомія, емболізація артерій шлунка). Лише після виконаної лапароскопічної слівгастректомії з врахуванням алелей гена LEPR Q223R (rs1137101) встановлено достовірну різницю між алеллю A та G при порівнянні відсотку загальної втрати маси тіла (на 6,74 %, $p = 0,006$) та відсотку надлишкової маси тіла (на 6,87 %, $p = 0,016$) через 12 місяців спостереження відповідно.

Бариатрична хірургія залишається єдиним найефективнішим довгостроковим методом лікування ожиріння та його супутніх захворювань [327]. У всьому світі бариатричні ускладнення та пов'язана з ними захворюваність і смертність зменшуються протягом десятиліть. Хоча багато авторів вважає, що реальна частота постбариатричних ускладнень є значно

вищою. Втім навіть за умови, що баріатричне лікування є складною проблемою, поширеність різних типів операцій по цілому світі є значною. Тим паче, що на сьогоднішній день, сучасна «хірургія ожиріння» представлена значним арсеналом операційних втручань [328].

На сьогодні найбільш прості та ефективні методики є так звані гастрорестриктивні операції – вони передбачають зменшення обсягу шлунка із формуванням малого шлункового резервуару [329]. Саме тому в нашому дослідженні лапароскопічні баріатричні операційні методи стали базовими для оцінки.

В нашому дослідженні лапароскопічна слів-гастректомія (ЛСГ) розпочиналася із пересічення езофагокардіального переходу, виділення лівої ніжки діафрагми та часткової мобілізації дна шлунка з використанням LigaSure. Після ідентифікації пілоруса, на 6–8 см і вгору по великій кривизні шлунка до лівої ніжки діафрагми пересікали короткі судини і мобілізували шлунок. У шлунок вводився зонд (34 Fr) та поступово шляхом накладання касет (Степлер Endo GIA довжиною 45 та 60 мм, скоби 4,8 мм), формували трубчастий шлунок об'ємом до 120–150 мл. За допомогою мононитки (V-Loc) накладали інвагінуючий серозно-м'язевий шов від кардіального до антрального відділу шлунка.

Альтернативою «рукавній» резекції шлунка є операція гастроплікації, у різних її модифікаціях. Даний метод також спрямований на зменшення обсягу шлунка без зміни пасажу їжі по шлунково-кишковому тракті. Перед початком операції лапароскопічної гастроплікації встановлювали шлунковий зонд розміром 28–30 Fr. Після встановлення портів ретрактором печінки відводили ліву її частку медіально та вгору з наступним розкриттям шлунково-ободової зв'язки в проекції тіла шлунка. Мобілізацію великої кривизни шлунка здійснювали в проксимальному напрямку до стравоходу аж до візуалізації лівої ніжки діафрагми. Мобілізацію кута Гісса не виконували. В дистальному напрямку мобілізація великої кривизни шлунка до

дванадцятипалої кишки виконувалася не досягаючи 2–3 см пілоруса. Особливістю було ретельне роз'єднання шлунково-селезінкової зв'язки. Після мобілізації великої кривизни шлунка, ниткою VLock (2-0, 1\2 кривини розміром 26 мм, Covidien) накладали перший шов (серозно-м'язевий) на відстані 2–3 см проксимальніше пілоричних вен.

Між пілорусом та кутом Гіса виконували ввертаючі шви, пройшовши кут шлунка, накладали шви на передню та задню поверхні шлунка, захоплюючи кожен стінку 2–3 стіжками. Таким чином стінка шлунка зі сторони великої кривизни гофрувалася в сторону малої кривизни шлунка та попереджалося створення надлишку тканин в ділянці дна.

Після накладання першого ряду швів, стінка шлунка зі сторони великої кривизни вверталася у просвіт шлунка. Калібрування внутрішнього шлункового просвіту досягалося накладанням другого ряду швів, захоплюючи передню та задню стінки шлунка одним стіжком. Сформований шлунок зменшувався в об'ємі до 100–150 мл. Нова велика кривизна шлунка не повинна утворювати будь-яких випинань/гаустрацій.

Як вже зазначалося раніше, лапароскопічні операції мають ряд недоліків і обмежень, основним із яких є необхідність в загальному знечуленні, що у пацієнтів із вираженою супутньою патологією є вкрай проблемним. Альтернативою є мініінвазивні способи бариатричних операцій, такі як емболізація шлункових артерій, встановлення внутрішньошлункового балону.

Суттєвою різницею у веденні пацієнтів після лапароскопічних операцій та бариатричної емболізації було стаціонарне лікування, яке було практично відсутнє при БЕА. По суті, відсутність загального знечулення не потребувало перебування пацієнтів ні в палатх інтенсивної терапії, ні хірургічного стаціонару. Пацієнти після БЕА були виписані на другий день додому для амбулаторного спостереження. Їм призначалися препарати інгібіторів протонної помпи з розрахунку 40 мг двічі на добу протягом 1 тижня після

операції, з подальшим переходом на дозування 40 мг 1 раз на день протягом 3 місяців. Звичайно за відсутності скарг даним пацієнтам проводили моніторинг ЕГДС через 1 тиждень після процедури БЕА. За наявності явищ гастриту, дрібного виразкування дна шлунка терапію інгібіторами протонної помпи в дозі 40 мг 2 р./день продовжували до 3 тижнів.

Пацієнти з ІМТ $\geq 35 < 40$ кг/м² та вираженими проявами МС потенційно мають найбільшу користь від БЕА. Особи із ожирінням і цукровим діабетом є підгрупою, яка є пріоритетною, оскільки дисглікемія та явний діабет безпосередньо пов'язані з інсулінорезистентністю в результаті відкладення вісцерального жиру (абдомінальне ожиріння), зменшення рівня якого значно покращує метаболічний статус.

Технічно операція БЕА забезпечується стандартними мікрокатетерами, провідниками та емболічними засобами, які зазвичай використовуються при вісцеральних втручаннях: мікросфери Bead Block (300–500 мкм), частинки PVA (500–700 мкм) і мікросфери Embosphere (300–500 мкм) [189].

Шлунок має багате артеріальне постачання, яке допомагає запобігти таким ускладненням, як інфаркт шлунка або раптова ішемічна виразка. Однак вісцеральні судини схильні до спазму, тому внутрішньоартеріальні вазодилататори були надзвичайно корисні під час процедури. Крім того, у даних вісцеральних судинах зазвичай виникають анатомічні варіації, і дуже важливо ретельно намітити попередньо судинну анатомію, щоб забезпечити правильну ідентифікацію цільової судини для емболізації.

Анатомія лівої шлункової артерії зазвичай має S-подібну конфігурацію, що ускладнювало її катетеризацію. Часто катетер із зворотним вигином (від стегнового підходу) використовувався для введення кінчика у вертикально орієнтовану верхню артеріальну гілку від черевної артерії (тоді як основний стовбур целиакиї може бути орієнтований горизонтально або навіть донизу, утворюючи гострий кут спереду з аортою).

В нашому дослідженні артеріальний доступ під ультразвуковим контролем здійснювали з трансфеморального доступу на противагу радіального доступу, що переважно зустрічався в інших роботах [203]. Попри «коротший шлях» при останньому доступі, при даному варіанті частіше виникають проблеми із позиціюванням мікрокатетера і канюляції ЛША.

Після використання катетера-провідника для виконання ангіографії черевної аорти на рівні верхнього краю Т12 хребця за допомогою 4- або 5-F катетера або будь-якого іншого відповідного типу катетера зі зворотним вигином візуалізували ліву шлункову артерію. Для подальшого виділення лівої шлункової артерії використовували коаксіальний мікрокатетер в боковій проекції ангіографа. Суміш з нітрогліцерину, гепарину та 2,5 мг верапамілу вводили для достатньої вазодилатації. На цьому етапі емболічний агент готувався відповідно до інструкції виробника та зазвичай змішувався з контрастом. Потім емболічні частинки вводили у ліву шлункову артерію та її гілки до повного припинення кровотоку (стазу) у лівій шлунковій артерії та її притоках. Інколи спостерігався легкий антероградний потік контрасту. В нашому дослідженні, ґрунтуючись на даних літератури та власних експериментальних дослідженнях на піддослідних тваринах в якості емболізуючого матеріалу використовували частинки діаметром 300–500 мкм (Embosphere (Merit Medical)).

Стаз визначався як візуалізація контрасту в головній лівій шлунковій артерії протягом принаймні п'яти-шести серцевих викидів. Потім припинення кровотоку підтверджувався подальшим введенням контрасту в ліву шлункову артерію. На завершення виконували целіакографію, щоб підтвердити оклюзію лівої шлункової артерії та відсутність нецільової емболізації. Рішення про емболізацію шлунково-сальникової артерії, ґрунтувалося на їх внеску в фундальне кровопостачання (оцінювалося ангіографічно).

Баріатрична емболізація має вплив на функцію шлунка за рахунок зменшення вироблення греліну в його дні, також опосередковано впливає на вироблення соляної кислоти, моторику шлунка та, як наслідок процеси всмоктування. Таким чином, подібно до рукавної гастректомії, баріатрична емболізація впливає на масу тіла через синергічний ефект на гормональну, так і фізіологічну функцією шлунка.

Крім цього, БЕА чітко відповідає рекомендаціями IFSO (Міжнародної федерації хірургії ожиріння та метаболічних порушень), а саме: безпека для пацієнта, можливість в подальшому при незадовільних результатах виконати повторно інший тип баріатричної операції. Нами визначені основні переваги баріатричної емболізації артерій шлунка (БЕА) порівняно з іншими типами баріатричних операційних втручань є: мінімальна інвазивність, потенційна безпечність, збереження анатомічно нормально-функціонуючого шлунка, незначне післяопераційне виразкування, помірний вплив на моторику шлунка, суттєвий вплив на рівень гормонів (лептин, грелін, адипонектин, резистин), що беруть участь у регуляції апетиту, переважно відсутність необхідності у перебуванні на стаціонарному лікуванні, низький рівень локальних та загальних ускладнень.

Результати проведених хірургічних втручань, спрямованих на зниження маси тіла, оцінюються та розглядаються у тотальному питанні впливу на надмірну масу тіла, компенсацію або позбавлення від асоційованої з ожирінням соматичної патології, відновлення працездатності, фізичної та соціальної адаптації пацієнтів. Водночас оцінювати результати хірургічного лікування необхідно з урахуванням різних супутніх патологічних процесів, що протікають в організмі пацієнта з метаболічним синдромом, та змінами в їх перебігу, які й визначають результат перенесеної операції. У зв'язку з цим результати хірургічного лікування хворих з МС ми оцінювали не лише, як зниження маси тіла, а також і за рахунок корекції супутніх захворювань,

розвитку ускладнень, необхідності повторних операцій та з урахуванням змінного сприйняття людиною свого стану (якість життя).

В нашому дослідженні із 1 ступенем ожиріння (ІМТ – $(33,01 \pm 0,83)$ кг/м²) всім пацієнтам виконано ЛГП. Із 28 пацієнтів із 2 ступенем ожиріння (ІМТ – $(37,21 \pm 1,46)$ кг/м²) у 46,43 % осіб виконано ЛГП, у 28,57 % – ЛСГ, у 25,0 % – БЕА. Серед пацієнтів із 3 ступенем ожиріння (n=43, ІМТ – $(47,17 \pm 1,21)$ кг/м²) у 55,81 % виконано ЛСГ, у 44,19 % – ЛГП.

У пацієнтів після проведення лапароскопічної рукавної резекції шлунка середній ІМТ через 3 місяці знизився на 5,91 кг/м², через 6 місяців – на 10,15 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 14,59 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 12,74 % через 3 місяці, 21,34 % – через 6 місяців, 30,65 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 57,88 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

У пацієнтів після проведення лапароскопічної гастроплікації середній ІМТ через 3 місяці знизився на 4,21 кг/м², через 6 місяців – на 6,34 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 7,90 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 10,81 % через 3 місяці, 16,06 % – через 6 місяців, 19,76 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 43,47 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

У пацієнтів після проведення БЕА середній ІМТ через 3 місяці знизився на 2,11 кг/м², через 6 місяців – на 3,87 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 5,03 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 5,36 % через 3 місяці, 9,98 % – через 6 місяців, 13,06 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 31,55 % надлишкової маси через 1 рік після операції.

Щодо оцінки ефективності операційного лікування згідно з класифікацією R. Reinhold за відсотком втрати надлишкової маси, то відмінний та хороший результат відмічено через 1 рік спостереження у 36 (47,37 %) пацієнтів. При цьому із цього числа у 86,11 % осіб було виконано

рукавну резекцію шлунка, яка забезпечує найбільш відчутну редукцію надлишкової маси тіла. У 38 (50,0 %) пацієнтів відмічено задовільний результат бариатричної операції. З них у 86,84 % осіб виконано рестриктивний тип операції – гастроплікація, а у 13,16 % – БЕА.

Вказані результати цілком адекватно та наочно характеризують ефективність кожного типу операції в частині зменшення ступеня ожиріння. Як і в результатах інших дослідників, рестриктивні операції забезпечують найбільше зниження надлишкової маси тіла. Щодо БЕА, то це вказує на більш доцільне застосування даного методу в корекції МС, ніж як для суттєвого зменшення ІМТ. Втім навіть показники %ВНМТ в межах 25–30 % є достатніми для початкової нормалізації гормонального гомеостазу, ОС, гілкемічного профілю.

При вивченні показників артеріального тиску виявлено, що зниження маси тіла достовірно призводило до зміни рівнів САТ. У пацієнтів із МС під час обстеження у рамках проведення передопераційної підготовки артеріальна гіпертензія виявлена у 49 (64,47 %) хворих. Відповідно до зниження маси тіла відбувалося зниження показників артеріального тиску. Через 12 місяців після операції у 31 (63,27 %) (з числа відстежених пацієнтів) вдалося досягти нормалізації артеріального тиску. Зниження маси тіла на 15 % від вихідної призводило до зниження артеріального тиску в середньому на $(21 \pm 1,2)$ мм рт. ст. Зниження артеріального тиску дозволяло деяким пацієнтам відмовитись від прийому гіпотензивних препаратів.

Нормалізацію сну відмічено у 48 (63,15 %) із загальної кількості пацієнтів із МС. Також більшість відмічала зникнення храпу, почуття розбитості, ранкового болю голови, денної сонливості. Загальний стан суб'єктивно покращився, пацієнти ставали активнішими. Частина з них почала активно займатися спортом, фітнесом. Таким чином, зниження маси тіла хворих шляхом застосування хірургічних методів лікування призводить до суттєвих змін клінічного перебігу тяжких супутніх захворювань.

Найпоширенішими ускладненнями після бариатричних ускладнень є післяопераційні кровотечі, дефіцит харчування, неспроможності анастомозів. Так значно більше число неспроможності та ГЕРХ відмічають після слівгастректомії, кишкову непрохідність частіше після шунтування за Ру, крайові виразки після одноанастомозного шлункового шунтування.

Бариатрична емболізація, за останні роки, багатьма авторами вважається хорошою альтернативою більш складним лапароскопічним чи відкритим операціям. Проте попри очевидні переваги все ж є повідомлення про потенційні серйозні ускладнення, такі як, розриви слизової оболонки та виразкування шлунка, пізня перфорація шлунка, шлунково-кишкові кровотечі, тяжкий панкреатит, інфаркт селезінки [330].

Як і будь які операційні втручання, бариатричні операції несуть ризик, як загальних так і локальних ускладнень. Це здебільшого пояснюється поліморбідністю пацієнтів та складністю того чи іншого типу операції.

Важливим моментом у хворих, після виконаних бариатричних операцій, є правильний, регламентований початок харчування. Необхідно ретельно донести до пацієнта всю важливість цього етапу, пояснити нюанси та деталі обмеження одномоментного обсягу прийнятої їжі, частоти прийому їжі, правил переходу від рідкої до пюреподібної та надалі до твердої їжі.

Порушення цих нескладних правил, переважно і призводило до частого розвитку диспептичних розладів у пацієнтів після лапароскопічних операцій (ЛСГ, ЛГП) після дозволу пацієнтам самостійно приймати рідку їжу в післяопераційному періоді. Вони проявлялися у вигляді блювоти та вимагали призначення протиблювотних засобів і в крайньому випадку повторної установки шлункового зонда для декомпресії.

В 1 (2,70 %) пацієнта після ЛГП ранньому післяопераційному періоді спостерігали багаторазове блювання, яке не зменшувалось на фоні консервативного медикаментозного лікування. При проведенні рентгеноскопії із використанням барієвого контрасту діагностовано

стриктуру шлункової трубки в ділянці її кута. Проведено бужування шлунка за допомогою м'якого бужа під рентгенологічним контролем. Прокідність відновлено, скарги на нудоту та блювання зникли через 8–9 годин.

Формування стриктури є ще одним можливим ускладненням, що виникає після ЛСГ. Воно може виникнути або гостро після операції через набряк тканин, або частіше у віддаленому періоді. Видимі симптоми включають харчову непереносимість, дисфагію або нудоту та блювання. Попри те, що транзиторну нудоту було діагностовано у 40,63 % в ранньому післяопераційному періоді, лише у 2 (6,25 %) встановлено формування стриктури. Ліквідували його консервативно шляхом бужування через 3 місяці.

Залежно від часу діагностики післяопераційна негерметичність шлунка класифікується як рання або пізня. В нашому дослідженні діагностовано 1 (3,13 %) випадок ранньої неспроможності на 3 добу після операції ЛСГ. За наявності даного ускладнення проводили промивання черевної порожнини та встановленням ентерального способу годування (проведено ендоскопічно). Через 1,5 місяці вдалося консервативно ліквідувати дане ускладнення. На контрольній рентгенографії з зависсю барію витікання його поза просвіт шлунка не було.

Ризик інтра чи післяопераційної кровотечі при виконанні ЛСГ становить від 1 % до 6 % за даними літератури. Джерело кровотечі може бути внутрішньо- або екстралюмінальним. Кровотечу діагностовано у 1 (3,13 %) пацієнта після ЛСГ. Нами виконано повторну лапароскопію, що полегшила діагностику та дозволила хірургічно візуалізувати джерело кровотечі та провести остаточний гемостаз.

Найпоширенішими побічними ефектами після БЕА були транзиторний біль у животі та поверхневі виразки шлунка у 2 (28,57 %) пацієнтів попри прийом інгібіторів протонної помпи протягом 90 днів після операції.

В проміжку від 3 до 6 місяців після проведених лапароскопічних втручань, більшість пацієнтів суб'єктивно не відчували почуття нестачі їжі, що може бути пов'язано з позитивним емоційним фоном («бажанням худнути», «відчуттям легкості»). Надалі, це почуття «недоїдання» з'являлося знову, однак виникав дискомфорт і диспептичні розлади при порушенні харчової поведінки, що не давали повернутися до доопераційного характеру харчування. Більшість хворих вказували, що почуття насичення наступало після прийому в середньому 150–160 мл їжі протягом першого року після операції.

Прояв рефлюкс-езофагіту відмічено у 6 (18,75 %) випадків після ЛСГ. У всіх осіб ці явища були куповані медикаментозно та дотриманням дієти та режиму харчування.

Наведений аналіз результатів та числа післяопераційних ускладнень після різних типів бариатричних операцій вказує на однаково високу ефективність їх в період до 1 року спостереження. На користь бариатричної емболізації свічить відсутність потреби в загальній анестезії для її проведення, низьке число післяопераційних ускладнень та можливість проведення в подальшому «класичних» бариатричних операцій рестриктивно чи мальабсорбтивного типу.

При цьому, необхідно зазначити, що представлені лапароскопічні методи бариатричних операцій фізіологічні, щодо формату руху їжі по ШКТ та у разі недостатнього ефекту, легко можуть доповнитись шунтуючим варіантом лікування. В такому випадку, повторна бариатрична операція не носитиме реконструктивний характер, а буде продовженням, тобто наступним етапом хірургічного лікування ожиріння.

Більшість опублікованих досліджень, які представляють переважно віддалені результати після бариатричної хірургії, зосереджені лише на втраті маси тіла [259] та ремісії цукрового діабету 2 типу [260] або інших супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням [261]. Проте основною метою

хірургічного лікування ожиріння, окрім зниження смертності та захворюваності, є досягнення тривалого покращення якості життя (ЯЖ) [262]. Якість життя визнано важливим маркером здоров'я для населення в цілому та тих, хто має хронічні або небезпечні для життя захворювання [263]. Пацієнти звертаються за хірургічною допомогою найчастіше через погіршення якості життя, і покращення якості життя є тим, як вони зазвичай оцінюють ефективність лікування [264]. Попередні дослідження підтвердили покращення якості життя в короткий термін після баріатричної хірургії [265].

Згідно з результатами опитувальника SF-36 перед операцією у групі пацієнтів яким було виконано ЛГП, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(52,7 \pm 18,7)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – $(52,2 \pm 21,4)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(57,8 \pm 19,9)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(74,5 \pm 13,8)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(70,4 \pm 9,7)$ балів, а загальний показник якості життя становив $(78,2 \pm 11,9)$ балів.

У групі пацієнтів, яким було виконано ЛСГ, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(51,3 \pm 22,1)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – $(54,9 \pm 19,1)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(54,3 \pm 21,2)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(76,5 \pm 15,3)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(73,1 \pm 10,4)$ балів, а загальний показник якості життя становив $(77,3 \pm 13,4)$ балів.

У групі пацієнтів, яким було виконано БЕА, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(54,1 \pm 20,4)$ балів, а

глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – (56,2±17,3) балів. Загальний показник якості життя до операції становив (53,2±20,3) балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив (79,6±17,9) балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – (76,3±9,8) балів, а загальний показник якості життя становив (80,3±12,4) балів.

Відмічено покращення всіх показників якості життя після різних типів бариатричних операцій, втім найсуттєвішими вони були після лапароскопічної слівгастректомії, що обумовлено більшою середньою втратою маси тіла. Після бариатричної емболізації показники були схожими із групами лапароскопічного лікування, але в даному випадку були обумовлені меншою операційною травмою та відсутністю в післяопераційному періоді типової для рестриктивних типів операцій диспепсичних явищ: нудоти, блювоти, печії. Втім в даній групі було відмічено найнижчий рівень зменшення надлишкової маси тіла протягом року.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення результатів дослідження і сучасне вирішення актуальної проблеми стратегії хірургічного лікування хворих з метаболічним синдромом залежно від дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів та молекулярно-генетичних предикторів із застосуванням ендоваскулярної емболізації артерій шлунка та оцінки її ефективності порівняно з існуючими лапароскопічними втручаннями, направленої на попередження рецидиву ожиріння та кардіометаболічних порушень.

1. У тварин із змодельованим метаболічним синдромом встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Статистично значимо зростав рівень ТБК-активний продуктів 1,84 раза ($p=0,031$), активність каталази у 2,3 раза ($p<0,001$). Разом з тим знижувалася активність СОД в 2 рази ($p<0,001$), ЗАА в 1,8 раза ($p<0,001$) та вміст відновленого глутатіону в 1,9 раза ($p<0,001$). Встановлено підвищення концентрації нітратів та нітритів (NO_x) у 2 рази ($p<0,001$), збільшення активності NO-синтази в 2,15 раза ($p<0,001$). При дослідженні рівня адипонектину встановлено зниження його концентрації на 33,82 % ($p<0,05$), підвищення рівня лептину на 35,83 % ($p<0,05$), греліну на 28,80 % ($p<0,05$). Після застосування операційних методик рівень NO_x після СГ зменшувався на 23,53 %, у групі ЛЛША – на 69,78 % ($p<0,05$). Після ЛЛША рівень NO-синтази був на 41,17 % нижчим порівняно з доопераційним показником ($p<0,05$). Однак, у СГ групі значення NO-синтази зростало, але це зростання не мало статистичної достовірності ($p>0,05$). Вміст ТБК-АП мав тенденцію до зниження (на 49,52 %) у групі тварин, яким на тлі МС проводили ЛЛША ($p<0,05$). У тварин СГ груп рівень ТБК-АП також знизився порівняно із передопераційними показниками на 19,67 %, однак це не мало статистично значимої достовірної різниці ($p>0,05$).

Щодо антиоксидантного статусу в групах із хірургічним лікуванням, то його стан покращився в усіх досліджуваних групах порівняно з доопераційними показниками. У СГ групі рівень СОД та GSH був статистично значимо вищим – відповідно на 36,11 % та 11,22 % ($p < 0,05$). Щодо ЛЛША групи тварин, то рівень СОД та GSH у цієї групи тварин був найкращим, зокрема значення СОД збільшилося у 1,52 раза ($p < 0,05$), а значення GSH – у 1,48 раза ($p < 0,05$). ЗАА зростала у всіх досліджуваних групах операційного лікування ожиріння внаслідок напруження антиоксидантних механізмів захисту, однак лише у СГ (зростання на 21,34 %) та у ЛЛША (зростання на 46,77 %), $p < 0,05$). Щодо активності каталази, то її рівень також виснажувався у всіх групах хірургічного лікування і був у 1,61 раза нижчим у групі ЛЛША порівняно з доопераційними показником. У групі щурів, яким проводили лігування лівої шлункової артерії оперативне втручання, нормалізація рівня адипокінів (лептину та адипонектину) та рівня греліну було найкращим та статистично достовірним відносно МС групи як на 14 добу, так і через 1 місяць після операційного втручання за всіма порівнювальними показниками ($p < 0,05$).

2. Емболізація шлункових артерій у експерименті викликала низку патологічних змін у слизовій оболонці шлунка у вигляді дистрофічно-десквамативних і деструктивних процесів з формуванням ерозій та виразок, частота яких залежала від об'єму (кількості судин) емболізації. Найбільша частота таких структурних порушень відмічена у фундальному відділі та тілі шлунка усіх експериментальних груп тварин: при емболізації трьох шлункових артерій виявлено 3 виразки: 2 – у фундальному відділі шлунка та 1 – в тілі шлунка; при емболізації двох шлункових артерій виявлено 2 виразки: у фундальному відділі та в тілі шлунка; при емболізації однієї шлункової артерії також виявлено 2 виразки, локалізовані у фундальному відділі шлунка. У кардіальному та антральному відділах зміни характеризувалися переважно помірними десквамативними змінами,

посиленням слизоутворенням та поверхневим ерозуванням, асоційованим з крововиливами та запальною реакцією. Поверхневу десквамацію покривного епітелію можна розцінювати, як варіант нормального оновлення слизової оболонки, якій природньо властивий високий регенераторний потенціал. Ерозії виникали як відповідь на стресовий вплив. Зміни структури слизової оболонки пов'язані з реактивними розладами в системі мікроциркуляторного русла, які проявлялися у вигляді повнокров'я, стазу крові та агрегації еритроцитів, що спричинювало набряк і потенціювало ішемічний вплив. У прилеглих до шлунка внутрішніх органах виникали постемболізаційні розлади мікроциркуляції, дистрофічні зміни та ознаки шокової реакції, які можна слід трактувати, як транзиторні.

3. Ретроспективний аналіз КТ-ангіограм встановив, що трифуркація черевного стовбура на загальну печінкову артерію, ліву шлункову артерію та селезінкову артерію (tripus Halleri, тип I) була найтипівішим варіантом будови (94,29 %). У 7,27 % випадків поряд з класичним відходженням було діагностовано патологічну звивистість лівої шлункової артерії. Печінково-селезінковий стовбур (тип II) зустрічався в 1,71 % випадків. В 1,14 % випадків встановлено печінково-гастральний стовбур (тип III). Селезінково-гастральний стовбур (тип V) було виявлено у 2,86 % випадків, при цьому загальна печінкова артерія відходила від верхньої брижової артерії. Адекватна оцінка анатомо-топографічних варіацій будови черевного стовбура та відходження лівої шлункової артерії у передопераційному періоді значно полегшує виконання всіх етапів ендovasкулярного втручання та мінімізує число інтра- та післяопераційних ускладнень, пов'язаних з помилковою емболізацією інших «нецільових» гілок черевного стовбура.

4. Дисбаланс орексигенних та аонорексигенних маркерів метаболічного синдрому до операції проявлявся значним зростанням концентрації лептину (у 8,2 раза, $p < 0,001$), резистину (у 2,25 раза, $p < 0,001$), а також зменшення рівнів загального греліну (в 1,73 раза, $p < 0,001$), адипонектину (у 1,67 раза,

$p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Концентрація греліну знижувалася при збільшенні ступеня ожиріння, досягаючи мінімальних значень при ожирінні 3 ступеня ($p = 0,02$). Концентрація інсуліну у пацієнтів достовірно була вища навіть при 1 ступені ожиріння ($p = 0,009$) і наростала зі збільшенням маси жирової тканини. Встановлено сильну позитивну кореляцію між рівнем лептину та ІМТ ($r = 0,787$, $p < 0,001$), середньої сили негативний зв'язок між рівнем греліну загального та ІМТ ($r = -0,678$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між показником адипонектину та ІМТ ($r = -0,833$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між резистином та ІМТ ($r = 0,804$, $p < 0,001$), середній позитивний зв'язок між рівнями лептину і HbA1c ($r = 0,575$, $p < 0,001$), середній негативний зв'язок між рівнями греліну загального та HbA1c ($r = -0,536$, $p < 0,001$), середнього ступеня негативний зв'язок між рівнями адипонектину і HbA1c ($r = -0,566$, $p < 0,001$), середнього ступеня позитивний зв'язок між рівнями резистину і HbA1c ($r = 0,630$, $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між рівнями адипонектину і лептину ($r = -0,818$, $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між рівнями резистину і лептину ($r = 0,776$, $p < 0,001$). Після лапароскопічної гастроплікації через 6 місяців знизилися рівні греліну загального на 55,62 % ($p < 0,001$), лептину на 31,04 % ($p = 0,032$), резистину на 20,95 % ($p = 0,0002$), інсуліну на 38,97 % ($p < 0,001$), HbA1c на 19,05 % ($p = 0,0008$), а також зріс показник адипонектину на 39,15 % ($p = 0,0176$). Після рукавної резекції за аналогічний період відмічено зменшення рівнів греліну загального на 69,73 % ($p < 0,001$), лептину на 47,73 % ($p = 0,0001$), резистину на 21,72 % ($p = 0,002$), інсуліну на 39,54 % ($p < 0,001$), HbA1c на 12,60 % ($p = 0,0012$). Стверджено зростання концентрації адипонектину на 43,05 % ($p = 0,007$). Найкращі показники відмічено у групі емболізації артерій шлунка: зменшення рівнів греліну на 74,49 % ($p < 0,001$), лептину на 24,72 % ($p = 0,0280$), резистину на 13,19 % ($p = 0,0173$), інсуліну на 28,07 % ($p = 0,0015$), HbA1c на 11,73 % ($p = 0,0037$). Встановлено зростання на 40,0 % ($p = 0,015$) рівня адипонектину. Дані результати вказують, що за

впливом на маркери метаболічного синдрому емболізація артерій шлунка є ефективним методом бариатричної хірургії на рівні із класичними рестриктивними типами операцій.

5. У пацієнтів із метаболічним синдромом встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Зокрема, що у пацієнтів з метаболічним синдромом рівень МДА був значно вищий ніж у пацієнтів групи контролю (в 1,64 раза, $p < 0,001$) та суттєво зростав залежно від ступеня ожиріння ($OR = 1,064$). Моніторинг цього досліджуваного показника показав, що через 6 місяців після хірургічного втручання він лише наблизився до контрольного рівня і становив $(4,67 \pm 0,43)$ мкмоль/л, $(4,48 \pm 0,42)$ мкмоль/л у оперованих пацієнтів методом ЛСГ та ЛПП відповідно порівняно з контролем ($(4,21 \pm 0,35)$ мкмоль). Натомість після БЕА відмічено найкращу динаміку зниження з показником на рівні контрольної групи вже через пів року спостереження ($(4,18 \pm 0,21)$ мкмоль, $p = 0,0002$). Встановлено підвищення рівня окислених ЛПНЩ на 33,27 % у пацієнтів із МС порівняно з групою контролю ($(105,19 \pm 2,03)$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Кореляційний аналіз встановив пряму залежність між рівнем окислених ЛПНЩ та ІМТ ($r = +0,98$, $p < 0,001$), рівнями загального холестерину ($r = 0,99$, $p < 0,001$), ЛПНЩ ($r = 1,00$, $p < 0,001$), тригліцеридів ($r = 0,98$), ЛПВЩ ($r = 0,99$). Встановлено зростання даного показника при 1 ступені ожиріння на 26,45 %, при 2 – на 32,18 %, 3 – на 37,72 % відповідно ($p < 0,001$). Лапароскопічна гастроплікація, рукавна резекція шлунка та емболізація артерій шлунка в рівній мірі мали позитивний вплив на зниження рівня окислених ЛПНЩ ($(81,07 \pm 2,01)$ мкмоль/л, $(78,32 \pm 2,02)$ мкмоль/л, $(77,04 \pm 2,21)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,001$)). Встановлено статистично вірогідно вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих на МС ($p < 0,001$). У цих хворих зафіксовано нижчі показники (в 1,55 раза) ЗАА порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Проте активність каталази зростала (2,3-кратне збільшення

активності у хворих на МС порівняно з контрольною групою, $p < 0,001$). При оцінці показників NO у хворих на МС реєстрували розвиток ендотеліальної дисфункції. Виявлено статистично достовірне підвищення концентрації нітратів і нітритів (NOx) у сироватці крові хворих на МС у 2 рази порівняно з контролем ($p = 0,0077$). Активність каталази після лапароскопічної гастроплікації, рукавної резекції шлунка та емболізації артерій шлунка мала тенденцію до зниження (на 26,60 %, 15,38 %, 22,39 % відповідно ($p < 0,05$)). Після даних типів операцій відмічено суттєве зростання рівня ЗАА (на 20,0 % ($p = 0,0025$), 25,96 % ($p < 0,001$), 23,03 % ($p = 0,0019$) відповідно).

6. Оцінка алельного стану поліморфізму генів ADIPOQ 11391 (rs17300539), ADIPOQ 11377 (rs266729), LEPR K109R (rs1137100), LEPR Q223R (rs1137101), LEPR K656N (rs1805094), LEP G2548A (rs7799039), GHRL C214A (rs696217) встановила, що в осіб української популяції тільки при порівнянні алелі А та G гена рецептора лептину (rs1137101) та алелі Т гену греліну (rs696217) виявлено статистично значущі відмінності між групою пацієнтів із МС і контрольною групою ($p = 0,009$, $p = 0,013$, $p = 0,031$ відповідно), які доцільно враховувати при оцінці ефективності бариатричних операцій. Для решти алелей генів rs1137100, rs1805094, rs7799039 не підтверджено статистичної різниці в їх частоті розподілу серед осіб української популяції; встановлено при порівнянні алелі А rs1137101 та алелі Т rs696217 статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p < 0,001$). Крім цього, у носіїв алелі Т гену GHRL C214A (rs696217) серед пацієнтів із МС спостерігали достовірно вищий рівень резистину ($p = 0,021$) та нижчий рівень адипонектину ($p = 0,045$) порівняно із пацієнтами, що були носіями алелі G; в українській популяції встановлено достовірне переважання гомозиготного варіанту генотипу GG (rs1137101) (на 21,3 % частіше, $p = 0,08$) та гетерозиготного варіанту генотипу GT (rs696217) (на 14,3 % частіше, $p = 0,041$) у пацієнтів із МС порівняно з особами без ожиріння. Крім цього, при порівнянні генотипу GG (rs1137101) виявлено статистично

значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p=0,002$); встановлено статистично достовірно нижчі показники адипонектину у пацієнтів із GG гомозиготним варіантом генотипу гену рецептора лептину (rs1137101) порівняно із AA і AG генотипами ($p=0,003$ і $p=0,025$ відповідно), достовірно вищі показники рівня резистину в осіб із GG варіантом проти AA і AG генотипами ($p=0,001$, $p=0,013$ відповідно), достовірно вищі показники рівня греліну загального у хворих із GG генотипом порівняно із AA варіантом ($p=0,009$) та достовірно вищі показники сироваткового рівня лептину за умови генотипу GG проти генотипів AA і AG ($p=0,0001$, $p=0,003$ відповідно). За допомогою бінарної логістичної регресії встановлено, що наявність алелі T гену GHRL C214A (rs696217) збільшувала ризик розвитку MC у 3,027 рази ($p=0,029$), а наявність алелі G гену LEPR Q223R (rs1137101) у 2,650 рази ($p=0,002$).

7. Аналіз динаміки зміни маси тіла після виконаної лапароскопічної гастроплікації з врахуванням встановлених алелей гена GHRL C214A (rs696217) встановив відсутність достовірної різниці за динамікою зниження маси тіла в пацієнтів носіїв алелі G та T гену GHRL C214A (rs696217) ($p>0,05$). Після лапароскопічної слівгастректомії констатовано достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p=0,042$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла – на 14,26 % ($p<0,001$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 19,59 % ($p<0,001$) через 1 рік. Кращі показники зменшення ІМТ встановлено серед носіїв алелі T порівняно з носіями алелі G ($p=0,047$), вищі показники відсотку загальної втрати маси тіла – на 4,79 % ($p=0,012$) та відсотку надлишкової маси тіла – на 12,03 % ($p=0,0003$) через 1 рік після проведеної бариатричної емболізації артерій шлунка. Після рукавної резекції шлунка встановлено достовірне зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі T (на 46,75 %, $p<0,001$) проти носіїв алелі G через 6 місяців. Після бариатричної емболізації артерій шлунка у носіїв алелі T встановлено зменшення рівнів загального греліну (на

43,25 %, $p=0,0004$), резистину (на 25,45 %, $p=0,0002$) та HbA1c, % (на 13,25 %, $p=0,014$) проти носіїв алелі G. Таким чином носійство алелі T гену GHRL (rs696217) слід вважати предиктором кращих показників зменшення рівня греліну загального у пацієнтів, яким виконуються операції із редукції грелінпродукуючої зони шлунка (слівгастректомія, емболізація артерій шлунка). Лише після виконаної лапароскопічної слівгастректомії з врахуванням алелей гена LEPR Q223R (rs1137101) встановлено достовірну різницю між алеллю A та G при порівнянні відсотку загальної втрати маси тіла (на 6,74 %, $p=0,006$) та відсотку надлишкової маси тіла (на 6,87 %, $p=0,016$) через 12 місяців спостереження відповідно.

8. У пацієнтів після проведення лапароскопічної рукавної резекції шлунка середній ІМТ через 3 місяці знизився на 5,91 кг/м², через 6 місяців – на 10,15 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 14,59 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 12,74 % через 3 місяці, 21,34 % – через 6 місяців, 30,65 % – через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 57,88 % надлишкової маси через 1 рік після операції. У пацієнтів після проведення лапароскопічної гастроплікації середній ІМТ через 3 місяці знизився на 4,21 кг/м², через 6 місяців – на 6,34 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 7,90 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 10,81 % через 3 місяці, 16,06 % через 6 місяців, 19,76 % через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 43,47 % надлишкової маси через 1 рік після операції. У пацієнтів після проведення БЕА середній ІМТ через 3 місяці знизився на 2,11 кг/м², через 6 місяців – на 3,87 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання – на 5,03 кг/м². Відсоток втрати маси тіла складав 5,36 через 3 місяці, 9,98 через 6 місяців, 13,06 через 1 рік спостереження. Констатовано зменшення на 31,55 % надлишкової маси через 1 рік після операції. Щодо оцінки ефективності операційного лікування згідно з класифікацією R. Reinhold за відсотком втрати надлишкової маси, то відмінний і хороший результат відмічено через 1 рік спостереження у 36

(47,37 %) пацієнтів. При цьому із цього числа у 86,11 % осіб було виконано рукавну резекцію шлунка, яка забезпечує найбільш відчутну редукцію надлишкової маси тіла. У 38 (50,0 %) пацієнтів відмічено задовільний результат бариатричної операції. З них у 86,84 % осіб виконано рестриктивний тип операції – гастроплікацію, а у 13,16 % – БЕА. При порівнянні числа післяопераційних ускладнень після ЛСГ відмічено 7,15 %, після ЛГП – 4,32 %, після БЕА – 3,94 %. Вказані результати демонструють переваги рестриктивних операцій у зменшенні власне маси тіла, тоді як бариатрична емболізація в даному випадку демонструє більший вплив на нормалізацію проявів метаболічного синдрому.

9. Згідно з результатами опитувальника SF-36 перед операцією у групі пацієнтів, яким було виконано лапароскопічну гастроплікацію, показник загальної якості життя, пов'язаної з оцінкою фізичного здоров'я, становив $(52,7 \pm 18,7)$ балів, а глобальної якості життя, пов'язаної з оцінкою психічного здоров'я, – $(52,2 \pm 21,4)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(57,8 \pm 19,9)$ балів. Після 1-річного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(74,5 \pm 13,8)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(70,4 \pm 9,7)$ балів, а загальний показник якості життя – $(78,2 \pm 11,9)$ балів. У групі пацієнтів, яким було виконано рукавну резекцію шлунка, показник загальної якості життя, пов'язаної з оцінкою фізичного здоров'я, становив $(51,3 \pm 22,1)$ балів, а глобальної якості життя, пов'язаної з оцінкою психічного здоров'я, – $(54,9 \pm 19,1)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(54,3 \pm 21,2)$ балів. Після однорічного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(76,5 \pm 15,3)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(73,1 \pm 10,4)$ балів, а загальний показник якості життя – $(77,3 \pm 13,4)$ балів. У групі пацієнтів, яким було виконано емболізацію артерій

шлунка, загальна якість життя, пов'язана з оцінкою фізичного здоров'я, становила $(54,1 \pm 20,4)$ балів, а глобальна якість життя, пов'язана з оцінкою психічного здоров'я, – $(56,2 \pm 17,3)$ балів. Загальний показник якості життя до операції становив $(53,2 \pm 20,3)$ балів. Після однорічного спостереження загальний показник якості життя, пов'язаний із показником фізичного здоров'я, становив $(79,6 \pm 17,9)$ балів, загальний показник якості життя, пов'язаний із показником психічного здоров'я, – $(76,3 \pm 9,8)$ балів, а загальний показник якості життя – $(80,3 \pm 12,4)$ балів. Відмічено покращення всіх показників якості життя після різних типів баріатричних операцій, втім найсуттєвішими вони були після лапароскопічної рукавної резекції шлунка, що обумовлено найбільшим відсотком втрати надлишкової маси. Після баріатричної емболізації показники були схожими із групами лапароскопічного лікування, але за рахунок вищих показників «Ролі фізичної» та «Ролі емоційної», що було обумовлено меншою операційною травмою та відсутністю в післяопераційному періоді типової для рестриктивних типів операцій диспепсичних явищ: нудоти, блювоти, печії, які мають суттєвий «депресивний» вплив на перебіг раннього періоду після операції. Втім в даній групі було відмічено найнижчий рівень зменшення відсотку надлишкової маси тіла протягом року спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано обов'язкове визначення гормональних маркерів метаболічного синдрому (загальний грелін, лептин, резистин, адипонектин) перед виконанням бариатричних операцій.

2. Рекомендовано передопераційне визначення, за допомогою комп'ютерно томографічної ангіографії, анатомічного типу черевного стовбура та його варіацій для уникнення інтраопераційної емболізації «нецільових» артерій перигастральної зони при виконанні бариатричної емболізації артерій шлунка та наступних етапних бариатричних операцій при доведеній неефективності емболізації.

3. Рекомендовано визначення поліморфізму гену GHRL C214A (rs696217) для встановлення носійства алелі T, як достовірного предиктора більш ефективного зниження індексу та відсотку надлишкової маси тіла, а також нормалізації гормональних маркерів метаболічного синдрому при плануванні грелінредуктивних операцій.

4. Рекомендоване застосування емболізації артерій шлунка у пацієнтів із 1–2 ступенем ожиріння із проявами метаболічного синдрому, а також у пацієнтів із 2 ступенем ожиріння з вираженими явищами серцево-легеневої дисфункції та дуже високим кардіо-васкулярним ризиком периопераційних ускладнень, як перший етап бариатричної корекції перед виконанням лапароскопічних рестриктивних чи мальдсорбційних варіантів операцій, для зменшення надлишкової маси тіла та проявів метаболічного синдрому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Han, T. S., & Lean, M. E. (2015). Metabolic syndrome. *Medicine*, 43(2), 80-87.
2. Pilitsi, E., Farr, O. M., Polyzos, S. A., Perakakis, N., Nolen-Doerr, E., Papathanasiou, A. E., & Mantzoros, C. S. (2019). Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*, 92, 170-192.
3. Collaboration, N. R. F. (2017). The weight of the world—trends in adult body mass index in 200 countries since 1975: pooled analysis of 1,698 population-based measurement studies with 19.2 million participants.
4. Martinez-Gomez, D., Hamer, M., Ortega, F. B., Cabanas-Sanchez, V., Sadarangani, K. P., Lavie, C. J., & Rodríguez-Artalejo, F. (2020). Association of changes in physical activity and incidence and remission of overall and abdominal obesity in 113,950 adults. *Obesity*, 28(3), 660-668.
5. Кривопустов, М. С. (2018). Морбідне ожиріння як медико-соціальна проблема та шляхи її вирішення. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(1 (142)), 34-39.
6. Калмикова, Ю. С. (2023). Поширеність ожиріння та метаболічного синдрому у осіб молодого віку: сучасний стан проблеми. *Rehabilitation and Recreation*, (14), 49–55.
7. Stenholm, S., Mehta, N. K., Elo, I. T., Heliövaara, M., Koskinen, S., & Aromaa, A. (2014). Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality – a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *International journal of obesity*, 38(8), 1126-1132.
8. Booth, H. P., Prevost, A. T., & Gulliford, M. C. (2014). Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Family practice*, 31(1), 38-43.
9. Pantalone, K. M., Hobbs, T. M., Chagin, K. M., Kong, S. X., Wells, B. J., Kattan, M. W., ... & Burguera, B. (2017). Prevalence and recognition of obesity

and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. *BMJ open*, 7(11), e017583.\

10. Rafols, J. P., Al Abbas, A. I., Devriendt, S., Guerra, A., Herrera, M. F., Himpens, J., ... & Van Wagensveld, B. (2018). Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, or one anastomosis gastric bypass as rescue therapy after failed adjustable gastric banding: a multicenter comparative study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 14(11), 1659-1666.

11. O'Neil, P. M., Birkenfeld, A. L., McGowan, B., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Wharton, S., ... & Wilding, J. P. (2018). Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*, 392(10148), 637-649.

12. Golden, A., & Kessler, C. (2020). Obesity and genetics. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 32(7), 493-496.

13. García, A. S. E., Moreno, A. G. M., & Castillo, Z. R. (2021). The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 68(9), 654-663.

14. Yarım, A. K., Rasulova, K., Çatlı, G., Küme, T., Abacı, A., & Kızıldağ, S. (2022). Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in obese and healthy children. *Cukurova Medical Journal*, 47(1), 71-78.

15. He, J., Xi, B., Ruitter, R., Shi, T. Y., Zhu, M. L., Wang, M. Y., ... & Wei, Q. Y. (2013). Association of LEP G2548A and LEPR Q223R polymorphisms with cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *PloS one*, 8(10), e75135.

16. Al-Nbaheen, M. S. (2023). Relationship between single nucleotide polymorphism studies in ghrelin gene with obesity subjects. *Journal of King Saud University-Science*, 35(1), 102393.

17. Saunders, T. J., Atkinson, H. F., Burr, J., MacEwen, B., Skeaff, C. M., & Peddie, M. C. (2018). The acute metabolic and vascular impact of interrupting

prolonged sitting: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 48, 2347-2366.

18. Іоффе, О. Ю., Молнар, І. М., Цюра, Ю. П., Тарасюк, Т. В., Стеценко, О. П., Кривопустов, М. С., & Діброва, Ю. А. (2017). Вибір оптимальних строків виконання радикальних бариатричних операцій після видалення внутрішньошлункового балону. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 17(3 (59)), 115-118.

19. DuCoin, C., Moore, R. L., & Provost, D. A. (2020). Indications and contraindications for bariatric surgery. *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 77-81.

20. Savoliuk, S. I., Lysenko, V. M., Krestianov, M. Y., Zavertylenko, D. S., & Krugliak, Y. K. (2020). Post-operative reflux esophagitis as a predictor of choice of restrictive operation in patients with metabolic syndrome. *Medicni perspektivi*, 25(1), 127-133.

21. Klymenko, A. V., Kravchenko, B. S., Klymenko, V. M., Serhieieva, L. N., Kravchenko, S. M., & Tkachov, V. S. (2022). Оцінювання ефективності виконання антирефлюксних операцій у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми. *Pathologia*, 19(3), 183-188.

22. Ioffe, O. Y., Nevmerzhytskyi, V. O., Kryvopustov, M. S., Kindzer, S. L., & Perepadya, V. M. (2024). Improving the management of morbidly obese patients with postoperative bleeding undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Wiadomosci Lekarskie*, 77(6), 1127–1133.

23. Ioffe, O. Y., Nevmerzhytskyi, V. O., Kryvopustov, M. S., Dibrova, Y. A., & Tsiura, Y. P. (2024). Markers of complications after laparoscopic gastric bypass in patients with obesity. *Clinical and Preventive Medicine*, 2, 21–27.

24. Weiss, C. R., Gunn, A. J., Kim, C. Y., Paxton, B. E., Kraitchman, D. L., & Arepally, A. (2015). Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 26(5), 613-624.

25. Zhong, B. Y., Abiola, G., & Weiss, C. R. (2018). Bariatric arterial embolization for obesity: A review of early clinical evidence. *Cardiovascular and interventional radiology*, *41*, 1639-1647.

26. Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *43*(1), 1-23.

27. Ahire, E. D., Surana, K. R., Sonawane, V. N., Talele, S. G., Talele, G. S., Kshirsagar, S. J., ... & Thombre, N. A. (2023). The Metabolic Syndrome: A Concerning Area for Future Research. In *The Metabolic Syndrome* (pp. 231-249). Apple Academic Press.

28. NCD Risk Factor Collaboration. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The lancet*, *387*(10026), 1377-1396.

29. Vuik, S., Lerouge, A., Guillemette, Y., Feigl, A., & Aldea, A. (2019). The economic burden of obesity. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*, OECD Publishing, Paris.

30. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. (2011). The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *18*(8), 629-639.

31. Muscogiuri, G., Verde, L., Vetrani, C., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2024). Obesity: a gender-view. *Journal of endocrinological investigation*, *47*(2), 299-306.

32. Romeo, G. R., Lee, J., & Shoelson, S. E. (2012). Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(8), 1771-1776.

33. da Silva, A. A., do Carmo, J. M., Li, X., Wang, Z., Mouton, A. J., & Hall, J. E. (2020). Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited. *Canadian Journal of Cardiology*, *36*(5), 671-682.

34. Castela, I., Morais, J., Barreiros-Mota, I., Silvestre, M. P., Marques, C., Rodrigues, C., ... & Teixeira, D. (2023). Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 324(2), E115-E119.
35. Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later?. *Nutrients*, 11(11), 2704.
36. Ghadge, A. A., & Khaire, A. A. (2019). Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*, 121, 154735.
37. Childs, G. V., Odle, A. K., MacNicol, M. C., & MacNicol, A. M. (2021). The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*, 162(2), bqaa204.
38. Cottrell, E. C., & Mercer, J. G. (2012). Leptin receptors. *Appetite Control*, 3-21.
39. Marino, J. S., Xu, Y., & Hill, J. W. (2011). Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(7), 275-285.
40. Kumar, R., Mal, K., Razaq, M. K., Magsi, M., Memon, M. K., Memon, S., ... & Rizwan, A. (2020). Association of leptin with obesity and insulin resistance. *Cureus*, 12(12).
41. D'souza, A. M., Neumann, U. H., Glavas, M. M., & Kieffer, T. J. (2017). The glucoregulatory actions of leptin. *Molecular metabolism*, 6(9), 1052-1065.
42. Liu, M., & Liu, F. (2014). Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 28(1), 25-31.
43. Mannelli, M., Bartoloni, B., Cantini, G., Nencioni, E., Magherini, F., Luconi, M., ... & Fiaschi, T. (2023). STAT3 Signalling Drives LDH Up-Regulation and Adiponectin Down-Regulation in Cachectic Adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16343.

44. Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., ... & Gómez-Ambrosi, J. (2019). Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients*, *11*(2), 454.

45. Widjaja, N. A., Prihaningtyas, R. A., Hanindita, M. H., Handajani, R., & Ugrasena, I. D. G. (2023). Metabolic syndrome, HOMA-IR and adiponectin in obese adolescents: Metabolic syndrome, HOMA-IR and adiponectin in obese adolescents. *Surabaya Medical Journal*, *1*(1), 20-31.

46. Jasinski-Bergner, S., & Kielstein, H. (2019). Adipokines regulate the expression of tumor-relevant microRNAs. *Obesity Facts*, *12*, 211–225.

47. Zhang, Z., Xing, X., Hensley, G., Chang, L. W., Liao, W., Abu-Amer, Y., & Sandell, L. J. (2010). Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis & Rheumatism*, *62*, 1993–2003.

48. Tiwari, S., Paul, B. N., Kumar, S., Chandra, A., Dhananjai, S., & Negi, M. P. (2012). Overexpression of resistin in adipose tissue of the obese induces insulin resistance. *World Journal of Diabetes*, *3*, 135.

49. Kojima, M., Hosoda, H., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2001). Ghrelin: Discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *12*(3), 118–122.

50. Mizutani, M., Atsuchi, K., & Asakawa, A (2009). Localization of acyl ghrelin- and des-acyl ghrelin-immunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*, *8556*, 974–980.

51. Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., & Ogawa, Y. (2014). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(10), 4753–4758.

52. Mohamed, M., & Abdalla, I. (2015). Obesity and weight management: Ghrelin – physiological functions and regulation. *Search Results*, *11*(8), 90–95.

53. Konturek, S., Pepera, J., Szlachcic, A., & Szlachcic, A. (2003). Brain-gut axis in pancreatic secretion: Historical background. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54(3), 293–317.

54. Cummings, D. E., Overduin, J., & Foster-Schubert, K. E. (2005). Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, 12(1), 72–79.

55. Date, Y., Murakami, N., & Toshinai, K. (2002). The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 123(4), 1120–1128.

56. Fernandez, G., Cabral, A., & Cornejo, M. P. (2016). Des-acyl ghrelin directly targets the arcuate nucleus in a ghrelin-receptor independent manner and impairs the orexigenic effect of ghrelin. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(2), 1–12.

57. Lv, Y., Liang, T., Wang, G., & Li, Z. (2018). Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Bioscience Reports*, 38(5), 1–13.

58. El-Salhy, M. (2016). IL-17 intensifies IFN- γ -induced NOS2 upregulation in RAW264.7 cells by further activating STAT1 and NF- κ B. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(2), 347–358.

59. Delporte C. (2013). Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica*, 2013, 518909.

60. Zakhari, J. S., Zorrilla, E. P., Zhou, B., Mayorov, A. V., & Janda, K. D. (2012). Oligoclonal antibody targeting ghrelin increases energy expenditure and reduces food intake in fasted mice. *Molecular Pharmaceutics*, 9(2), 281–289.

61. Mihalache, L., Gherasim, A., & Niță, O. (2016). Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis. *Hormones*, 15(2), 186–196.

62. Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013). Ghrelin. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(6), 619–624.

63. Paul, T. P., Castañeda, T. R., & Heppner, K. M. (2011). Ghrelin, peptide YY and their hypothalamic targets differentially regulate spontaneous physical activity. *Physiology & Behavior*, *105*(1), 52–61.

64. Yasuda, T., Masaki, T., Kakuma, T., & Yoshimatsu, H. (2003). Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neuroscience Letters*, *349*(2), 75–78.

65. Zhang, W., Majumder, A., Wu, X., & Mulholland, M. W. (2009). Regulation of food intake and body weight by recombinant proghrelin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *297*(6), E1269–E1275.

66. Al Massadi, O., López, M., Tschöp, M., Diéguez, C., & Nogueiras, R. (2017). Current understanding of the hypothalamic ghrelin pathways inducing appetite and adiposity. *Trends in Neurosciences*, *40*(3), 167–180.

67. Cummings, D. E., Weigle, D. S., Scott, R., Patricia, A., & Breen, M. K. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, *16*(3), 219–220.

68. Rouault, A. A. J., Rosselli-Murai, L. K., Hernandez, C. C., Gimenez, L. E., Tall, G. G., & Sebag, J. A. (2020). The GPCR accessory protein MRAP2 regulates both biased signaling and constitutive activity of the ghrelin receptor GHSR1a. *Science Signaling*, *13*(613).

69. Šaranac, L., & Gucev, Z. (2017). The ghrelin system: Beyond the role in energy homeostasis. *Medicina Biologica*, *18*(2), 33–38.

70. Sangiao-Alvarellos, S., Va, M. J., & Varela, L. (2014). Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion. *Fashion*, *150*, 4562–4574.

71. Theander-Carrillo, C., Tschöp, M. H., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2006). Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1983–1993.

72. Nogueiras, R. (2009). Regulation of lipid metabolism by energy availability. *Obesity Reviews*, *11*(3), 185–201.

73. Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K., & Kojima, M. (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of Biochemistry*, *151*(2), 119–128.

74. Chuang, J.-C., Sakata, I., & Kohno, D. (2011). Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic α -cells. *Molecular Endocrinology*, *25*(9), 1600–1611.

75. Andrich, D. E., Cianflone, K., Comtois, A. S., Lalonde, & St-Pierre, D. (2012). The endocrine effects of acylated and des-acylated ghrelin. *Research and Reports in Endocrine Disorders*, *2012*(1), 31–40.

76. Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P. K., Chan, L., & Smith, R. G. (2006). Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metabolism*, *3*(5), 379–386.

77. Poher, A.-L., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, *100*(10), 236–242.

78. Zhang, W., Chai, B., Li, J.-Y., Wang, H., & Mulholland, M. W. (2008). Effect of des-acyl ghrelin on adiposity and glucose metabolism. *Endocrinology*, *149*(9), 4710–4716.

79. Chiurazzi, M., Cozzolino, M., Orsini, R. C., Di Maro, M., Di Minno, M. N. D., & Colantuoni, A. (2020). Impact of genetic variations and epigenetic mechanisms on the risk of obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(23), 9035.

80. Voisey, J., & Van Daal, A. (2002). Agouti: from mouse to man, from skin to fat. *Pigment cell research*, *15*(1), 10-18.

81. Wabitsch, M., Farooqi, S., Flück, C. E., Bratina, N., Mallya, U. G., Stewart, M., ... & Kühnen, P. (2022). Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR deficiency and the impact of setmelanotide. *Journal of the Endocrine Society*, *6*(6), bvac057.

82. Saeed, S., Bonnefond, A., Manzoor, J., Shabir, F., Ayesha, H., Philippe, J., ... & Froguel, P. (2015). Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain

30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity*, 23(8), 1687-1695.

83. Yahaya, T., Oladele, E., Shemishere, U., Liman, U. U., Gomo, C. B., Abubakar, A. L., & Marafa, B. M. (2022). Genes Predisposing to Monogenic, Polygenic, and Syndromic Obesity: A Review of Current Trends and Prospects for Standard Obesity Genetic Testing. *Iranian journal of diabetes and obesity*, 14(4), 249-264.

84. Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24.

85. Loos, R. J., & Yeo, G. S. (2014). The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(1), 51-61.

86. Loos, R. J. (2024). Genetic Variation and Obesity. *Handbook of Obesity-Volume 1*, 113-122.

87. Minster, R. L., Hawley, N. L., Su, C. T., Sun, G., Kershaw, E. E., Cheng, H., ... & McGarvey, S. T. (2016). A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nature genetics*, 48(9), 1049-1054.

88. Andersen, M. K., & Hansen, T. (2018). Genetics of metabolic traits in Greenlanders: lessons from an isolated population. *Journal of Internal Medicine*, 284(5), 464-477.

89. Wheeler, E., Huang, N., Bochukova, E. G., Keogh, J. M., Lindsay, S., Garg, S., ... & Farooqi, I. S. (2013). Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nature genetics*, 45(5), 513-517.

90. Chami, N., Preuss, M., Walker, R. W., Moscati, A., & Loos, R. J. (2020). The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS medicine*, 17(7), e1003196.

91. Styrkarsdottir, U., Tragante, V., Stefansdottir, L., Thorleifsson, G., Oddsson, A., Sørensen, E., Erikstrup, C., Schwarz, P., Jørgensen, H. L., Lauritzen,

J. B., Brunak, S., Knowlton, K. U., Nadauld, L. D., Ullum, H., Pedersen, O. B. V., Ostrowski, S. R., Holm, H., Gudbjartsson, D. F., Sulem, P., & Stefansson, K. (2024). Obesity Variants in the GIPR Gene Are not Associated With Risk of Fracture or Bone Mineral Density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *109*(8), e1608–e1615.

92. Loos, R. J., & Yeo, G. S. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, *23*(2), 120-133.

93. Koch, L. (2021). The power of large-scale exome sequencing. *Nature Reviews Genetics*, *22*(9), 549-549.

94. Wasim, M., Awan, F. R., Najam, S. S., Khan, A. R., & Khan, H. N. (2016). Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity. *Biochemical Genetics*, *54*, 565-572.

95. Biebermann, H., Kühnen, P., Kleinau, G., & Krude, H. (2012). The neuroendocrine circuitry controlled by POMC, MSH, and AGRP. *Appetite control*, 47-75.

96. Swaab, D. F., Buijs, R. M., Lucassen, P. J., Salehi, A., & Kreier, F. (2021). Monogenic human obesity syndromes. *The Human Hypothalamus: Neuroendocrine Disorders*, 301.

97. Baranowski, B. J., & MacPherson, R. E. (2018). Acute exercise induced BDNF-TrkB signalling is intact in the prefrontal cortex of obese, glucose-intolerant male mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *43*(10), 1083-1089.

98. Karra, E., O'Daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary, M. T., ... & Batterham, R. L. (2013). A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *The Journal of clinical investigation*, *123*(8), 3539-3551.

99. Larder, R., Sim, M. M., Gulati, P., Antrobus, R., Tung, Y. L., Rimmington, D., ... & Coll, A. P. (2017). Obesity-associated gene TMEM18 has a

role in the central control of appetite and body weight regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(35), 9421-9426.

100. Yan, X., Wang, Z., Schmidt, V., Gauert, A., Willnow, T. E., Heinig, M., & Poy, M. N. (2018). *Cadm2* regulates body weight and energy homeostasis in mice. *Molecular metabolism*, 8, 180-188.

101. Dennis, E. L., Jahanshad, N., Braskie, M. N., Warstadt, N. M., Hibar, D. P., Kohannim, O., ... & Thompson, P. M. (2014). Obesity gene *NEGR1* associated with white matter integrity in healthy young adults. *Neuroimage*, 102, 548-557.

102. Wang, C., Yan, W., Bross, R., & Swerdloff, R. S. (2024). Precision Nutrition, Epigenome, and Male Reproductive Health. *Precision Nutrition*, 215-226.

103. Singer, K., Morris, D. L., Oatmen, K. E., Wang, T., DelProposto, J., Mergian, T., ... & Lumeng, C. N. (2013). Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation. *PloS one*, 8(3), e57929.

104. Alhamas, A. R., Alhashem, A. M., Alasmari, A., & Faqeih, E. A. (2022). *NTRK2*-Related Obesity, Hyperphagia, and Developmental Delay: Case Report. *Journal of Biochemical and Clinical Genetics*, 5(2), 48-48.

105. Ramos-Molina, B., Martin, M. G., & Lindberg, I. (2016). *PCSK1* variants and human obesity. *Progress in molecular biology and translational science*, 140, 47-74.

106. Saeed, S., Bonnefond, A., Tamanini, F., Mirza, M. U., Manzoor, J., Janjua, Q. M., ... & Froguel, P. (2018). Loss-of-function mutations in *ADCY3* cause monogenic severe obesity. *Nature genetics*, 50(2), 175-179.

107. Gueorguiev, M., Lecoecur, C., Meyre, D., Benzinou, M., Mein, C. A., Hinney, A., ... & Froguel, P. (2009). Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity*, 17(4), 745-754.

108. Sato, T., Ida, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Kangawa, K., & Kojima, M. (2014). Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obesity research & clinical practice*, 8(5), e405-e413.
109. Takezawa, J., Yamada, K., Miyachi, M., Morita, A., Aiba, N., & Sasaki, S. (2013). Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese women: Minor homozygotes are light eaters, do not prefer protein or fat, and apparently have a poor appetite. *Appetite*, 63, 105–111.
110. Liu, J., Liu, J., Tian, L. M., Liu, J. X., Bing, Y. J., & Zhang, J. P. (2012). Association of ghrelin Leu72Met polymorphism with type 2 diabetes mellitus in the Chinese population. *Gene*, 504(2), 309–312.
111. Zhu, J. F., Liang, L., Zou, C. C., & Fu, J. F. (2010). Plasma ghrelin levels and polymorphisms of ghrelin gene in Chinese obese children and adolescents. *Irish Journal of Medical Science*, 179(3), 345–349.
112. Gjesing, A. P., Larsen, L. H., Torekov, S. S., Hainerova, I. A., Kapur, R., & Johansen, A. (2010). Family and population-based studies of variation within the ghrelin receptor locus in relation to measures of obesity. *PLoS ONE*, 5(4), e19073.
113. Takezawa, J., Yamada, K., Morita, A., Aiba, N., & Watanabe, S. (2009). Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome parameters in women. *Obesity Research & Clinical Practice*, 3(4), 179–191.
114. Leskela, P., Ukkola, O., Vartiainen, J., Ronnema, T., Kaprio, J., & Bouchard, C. (2009). Fasting plasma total ghrelin concentrations in monozygotic twins discordant for obesity. *Metabolism*, 58(2), 174–179.
115. Llamas-Covarrubias, I. M., Llamas-Covarrubias, M. A., Martinez-López, E., Zepeda-Carrillo, E. A., Rivera-León, E. A., Palmeros-Sánchez, B., ... & Sánchez-Enríquez, S. (2017). Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a mexican population. *Molecular biology reports*, 44, 289-293.

116. Mora, M., Adam, V., Palomera, E., Blesa, S., Diaz, G., Buquet, X., ... & Mataró Aging Study Group. (2015). Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population. *PloS one*, *10*(9), e0136931.
117. Andrews, Z. B., Liu, Z. W., & Wallingford, N. (2008). UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. *Nature*, *454*(7206), 846–851.
118. Nguyen, A. D., Mitchell, N. F., & Lin, S. (2012). Y1 and Y5 receptors are both required for the regulation of food intake and energy homeostasis in mice. *PLoS ONE*, *7*(6), e40191.
119. Rau, A. R., & Hentges, S. T. (2017). The relevance of AgRP neuron-derived GABA inputs to POMC neurons differs for spontaneous and evoked release. *Journal of Neuroscience*, *37*(31), 7362–7372.
120. Skov, L. J., Ratner, C., Hansen, & N. W. (2019). RhoA in tyrosine hydroxylase neurons regulates food intake and body weight via altered sensitivity to peripheral hormones. *Journal of Neuroendocrinology*, *31*(7), e12761.
121. Wang, W., & Tao, Y. X. (2016). Ghrelin receptor mutations and human obesity. *Progress in molecular biology and translational science*, *140*, 131-150.
122. Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A., & Duarte, J. A. (2021). Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *International journal of sports medicine*, *42*(03), 199-214.
123. Ragavan, S., Elhelw, O., Majeed, W., Alkhaffaf, B., Senapati, S., Ammori, B. J., ... & Syed, A. A. (2024). Weight Loss Following Bariatric Surgery in People with or without Metabolic Syndrome: A 5-Year Observational Comparative Study. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(1), 256.
124. Robinson, A. H., Adler, S., Stevens, H. B., Darcy, A. M., Morton, J. M., & Safer, D. L. (2014). What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year?. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *10*(4), 697-704.

125. Abd Ali, A. H. (2022). The common gene MC4R rs17782313 polymorphism associated with obesity: A meta-analysis. *Human Gene*, 33, 201035.

126. Hastuti, P., Zukhrufia, I., Padwaswari, M. H., Nuraini, A., & Sadewa, A. H. (2016). Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17, 271–276.

127. Mountjoy, K. G. (2015). Pro-opiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: how understanding of this system has changed over the last decade. *Journal of neuroendocrinology*, 27(6), 406-418.

128. Ramos-Molina, B., Martin, M. G., & Lindberg, I. (2016). PCSK1 variants and human obesity. *Progress in molecular biology and translational science*, 140, 47-74.

129. Blackburn, P. R., Sullivan, A. E., Gerassimou, A. G., Kleinendorst, L., Bersten, D. C., Cooman, M., ... & Atwal, P. S. (2020). Functional analysis of the SIM1 variant p. G715V in 2 patients with obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(1), 355-361.

130. Loos, R. J., & Janssens, A. C. J. (2017). Predicting polygenic obesity using genetic information. *Cell metabolism*, 25(3), 535-543.

131. Rodrigues, G. K., Resende, C. M., Durso, D. F., Rodrigues, L. A., Silva, J. L. P., Reis, R. C., ... & Alvarez-Leite, J. (2015). A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. *Nutrition*, 31(11-12), 1344-1350.

132. Balasar, Ö., Çakır, T., Erkal, Ö., Aslaner, A., Çekiç, B., Uyar, M., ... & Oruç, M. T. (2016). The effect of rs9939609 FTO gene polymorphism on weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgical endoscopy*, 30, 121-125.

133. Kops, N. L., Vivan, M. A., Horvath, J. D., de Castro, M. L., & Friedman, R. (2018). FABP2, LEPR223, LEP656, and FTO polymorphisms: effect on weight loss 2 years after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, *28*, 2705-2711.

134. Liou, T. H., Chen, H. H., Wang, W., Wu, S. F., Lee, Y. C., Yang, W. S., & Lee, W. J. (2011). ESR1, FTO, and UCP2 genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. *Obesity surgery*, *21*, 1758-1765.

135. de Luis, D. A., Aller, R., Conde, R., Izaola, O., Pacheco, D., Sagrado, M. G., & Primo, D. (2012). Effects of RS9939609 gene variant in FTO gene on weight loss and cardiovascular risk factors after biliopancreatic diversion surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *16*, 1194-1198.

136. Bandstein, M., Mwinyi, J., Ernst, B., Thurnheer, M., Schultes, B., & Schiöth, H. B. (2016). A genetic variant in proximity to the gene LYPLAL1 is associated with lower hunger feelings and increased weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *51*(9), 1050–1055.

137. Figueroa-Vega, N., Jordán, B., Pérez-Luque, E. L., Parra-Laporte, L., Garnelo, S., & Malacara, J. M. (2016). Effects of sleeve gastrectomy and rs9930506 FTO variants on angiopoietin/Tie-2 system in fat expansion and M1 macrophages recruitment in morbidly obese subjects. *Endocrine*, *54*(3), 700–713.

138. Moore, B. S., Mirshahi, U. L., Yost, E. A., Stepanchick, A. N., Bedrin, M. D., Styer, A. M., ... & Mirshahi, T. (2014). Long-term weight-loss in gastric bypass patients carrying melanocortin 4 receptor variants. *PLoS One*, *9*(4), e93629.

139. Zechner, J. F., Mirshahi, U. L., Satapati, S., Berglund, E. D., Rossi, J., Scott, M. M., ... & Aguirre, V. (2013). Weight-independent effects of roux-en-Y gastric bypass on glucose homeostasis via melanocortin-4 receptors in mice and humans. *Gastroenterology*, *144*(3), 580-590.

140. Resende, C. M. M., Durso, D. F., Borges, & K. B. G. (2018). The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric

changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1286–1292.

141. Mirshahi, U. L., Still, C. D., Masker, K. K., Gerhard, G. S., Carey, D. J., & Mirshahi, T. (2011). The MC4R(I251L) allele is associated with better metabolic status and more weight loss after gastric bypass surgery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(12), E2088–E2096.

142. Javanrouh, N., Khalaj, A., & Guity, K. (2020). Presence of CC genotype for rs17773430 could affect the percentage of excess weight loss 1 year after bariatric surgery: Tehran obesity treatment study (TOTS). *Obesity Surgery*, 30(2), 537–544.

143. Valette, M., Poitou, C., le Beyec, J., Bouillot, J. L., Clement, K., & Czernichow, S. (2012). Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *PLoS ONE*, 7(11), e48221.

144. Velázquez-Fernández, D., Mercado-Celis, G., & Flores-Morales, J. (2017). Analysis of gene candidate SNP and ancestral origin associated to obesity and postoperative weight loss in a cohort of obese patients undergoing RYGB. *Obesity Surgery*, 27(6), 1481–1492.

145. Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Aarts, E. O., Janssen, I. M. C., van Amstel, H. P., Blakemore, A. I., ... & Van Haelst, M. M. (2020). Genetic obesity and bariatric surgery outcome in 1014 patients with morbid obesity. *Obesity surgery*, 30, 470-477.

146. Nicoletti, C. F., de Oliveira, A. P. R. P., & Brochado, M. J. F. (2017). The Ala55Val and -866G>A polymorphisms of the UCP2 gene could be biomarkers for weight loss in patients who had Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*, 33, 326–330.

147. de Oliveira, M. S., Rodrigues, M., & Rossoni, E. A. (2021). 866G/A and Ins/Del polymorphisms in UCP2 gene are associated with reduced short-term weight loss in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 17(7), 1263–1270.

148. Novais, P. F. S., Crisp, A. H., Leandro-Merhi, V. A., Verlengia, R., Rasera, I., & de Oliveira, M. R. M. (2022). Lack of association between 11 gene polymorphisms on weight loss 1 year after Roux-en-y gastric bypass surgery in woman. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 35(4), 731-738.

149. Gasparotto, A. S., Borges, D. O., Zandoná, M. R., Ramos, M. J., Meihnardt, N. G., & Mattevi, V. S. (2017). Adiponectin promoter polymorphisms are predictors of lipid profile improvement after bariatric surgery. *Genetics and molecular biology*, 40, 736-742.

150. Pacheco, D., Izaola, O., Primo, D., & de Luis, D. (2022). Role of the variant rs3774261 of adiponectin gene on adiponectin levels and ratio adiponectin/leptin after biliopancreatic diversion in morbidly obese subjects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(1), 240–248.

151. Matzko, M. E., Argyropoulos, G., & Wood, G. C. (2012). Association of ghrelin receptor promoter polymorphisms with weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*, 22(5), 783–790.

152. Peña, E., Caixàs, A., & Arenas, C. (2020). Role of the FKBP5 polymorphism rs1360780, age, sex, and type of surgery in weight loss after bariatric surgery: A follow-up study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 16(4), 581–589.

153. Vitolo, E., Santini, E., & Seghieri, M. (2017). Heterozygosity for the rs696217 SNP in the preproghrelin gene predicts weight loss after bariatric surgery in severely obese individuals. *Obesity Surgery*, 27(4), 961–967.

154. de Luis, D. A., Sagrado, M. G., Pacheco, D., Terroba, M. C., Martin, T., Cuellar, L., & Ventosa, M. (2010). Effects of C358A missense polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase on weight loss and cardiovascular risk factors 1 year after biliopancreatic diversion surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 6(5), 516–520.

155. Wang, W., Liou, T. H., Lee, W. J., Hsu, C. T., Lee, M. F., & Chen, H. H. (2014). ESR1 gene and insulin resistance remission are associated with serum uric acid decline for severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(1), 14-22.

156. Kosta, S., Bhandari, M., Mathur, W., & Fobi, M. (2019). Bariatric metabolic surgery outcome and the genetic makeup of the patients: a review. *Med Sci*, 23(95), 58-62.

157. Hatoum, I. J., Greenawalt, D. M., Cotsapas, C., Daly, M. J., Reitman, M. L., & Kaplan, L. M. (2013). Weight loss after gastric bypass is associated with a variant at 15q26.1. *American journal of human genetics*, 92(5), 827–834.

158. Ejarque, M., Guerrero-Pérez, F., de la Morena, N., Casajoana, A., Virgili, N., López-Urdiales, R., ... & Vilarrasa, N. (2019). Role of adipose tissue GLP-1R expression in metabolic improvement after bariatric surgery in patients with type 2 diabetes. *Scientific reports*, 9(1), 6274.

159. Azar, S., Sherf-Dagan, S., Nemirovski, A., Webb, M., Raziell, A., Keidar, A., ... & Zelber-Sagi, S. (2019). Circulating endocannabinoids are reduced following bariatric surgery and associated with improved metabolic homeostasis in humans. *Obesity Surgery*, 29, 268-276.

160. Luo, Q., Das, A., Oldoni, F., Wu, P., Wang, J., Luo, F., & Fang, Z. (2023). Role of ACSL5 in fatty acid metabolism. *Heliyon*, 9(2).

161. Aasbrenn, M., Svendstrup, M., & Schnurr, T. M. (2021). Genetic markers of abdominal obesity and weight loss after gastric bypass surgery. *PLoS ONE*, 16(5), e0252525.

162. Benenati, N., Bufano, A., & Cantara, S. (2022). Type 2 deiodinase p.Thr92Ala polymorphism does not affect the severity of obesity and weight loss after bariatric surgery. *Scientific Reports*, 12(1), 10643.

163. Pacheco, D., Izaola, O., Primo, D., & de Luis, D. (2021). Allele A of the rs16147 variant of neuropeptide Y predicts early metabolic improvements after

bariatric surgery with biliopancreatic diversion in morbidly obese subjects. *Clinical Nutrition Open Science*, 36, 26–34.

164. Pacheco, D., Izaola, O., Primo, D., & de Luis, D. (2021). Allele a of the rs16147 variant of neuropeptide Y predicts early metabolic improvements after bariatric surgery with biliopancreatic diversion in morbid obese subjects. *Clinical Nutrition Open Science*, 36, 26-34.

165. Alili, R., Nivet-Antoine, V., Saldmann, A., Golmard, J. L., Cottart, C. H., Laguillier, C., Giral, P., Beaudoux, J. L., Bouillot, J. L., Poitou, C., Clément, K., & Hébert-Schuster, M. (2018). Human catalase gene promoter haplotype and cardiometabolic improvement after bariatric surgery. *Gene*, 656, 17–21.

166. de Luis, D., Izaola, O., Primo, D., & Pacheco, D. (2021). The gene variant rs2419621 of ACYL-CoA synthetase long-chain 5 gene is associated with weight loss and metabolic changes in response to a robotic sleeve gastrectomy in morbid obese subjects. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 25(22).

167. Mohamed, B. K. I., Barajas-Gamboa, J. S., & Rodriguez, J. (2022). Endoscopic bariatric therapies: current status and future perspectives. *JSLs: Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*, 26(1).

168. Spota, A., Cereatti, F., Granieri, S., Antonelli, G., Dumont, J. L., Dagher, I., ... & Donatelli, G. (2021). Endoscopic management of bariatric surgery complications according to a standardized algorithm. *Obesity Surgery*, 31, 4327-4337.

169. Guimarães, M., Osório, C., Silva, D., Almeida, R. F., Reis, A., Cardoso, S., ... & Nora, M. (2021). How sustained is Roux-en-Y gastric bypass long-term efficacy? Roux-en-Y gastric bypass efficacy. *Obesity surgery*, 31(8), 3623-3629.

170. Suarez, D. F., & Gangemi, A. (2021). How bad is “bad”? A cost consideration and review of laparoscopic gastric plication versus laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*, 31, 307-316.

171. Brethauer, S. M., & Schauer, P. R. (2024). Sleeve gastrectomy. *Bariatric Surgery*, 89-100.

172. Bianchi, A., Pagan-Pomar, A., Jimenez-Segovia, M., Martinez-Corcoles, J. A., & Gonzalez-Argenté, F. X. (2020). Biliopancreatic diversion in the surgical treatment of morbid obesity: long-term results and metabolic consequences. *Obesity surgery*, 30, 4234-4242.

173. Kollmann, L., Gruber, M., Lock, J. F., Germer, C. T., & Seyfried, F. (2024). Clinical management of major postoperative bleeding after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 34(3), 751-759.

174. Firkins, S. A., & Simons-Linares, R. (2024). Management of Leakage and Fistulas after Bariatric Surgery. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 101926.

175. Silva, A. F. D., Mendes, K. D. S., Ribeiro, V. D. S., & Galvão, C. M. (2023). Risk factors for the development of surgical site infection in bariatric surgery: an integrative review of literature. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 31, e3798.

176. Luo, L., Li, H., Wu, Y., Bai, Z., Xu, X., Wang, L., ... & Qi, X. (2021). Portal venous system thrombosis after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 170(2), 363-372.

177. D'hoedt, A., & Vanuytsel, T. (2023). Dumping syndrome after bariatric surgery: prevalence, pathophysiology and role in weight reduction-a systematic review. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 86(3), 417-427.

178. Pokala, B., Giannopoulos, S., & Stefanidis, D. (2022). Prevention and management of internal hernias after bariatric surgery: an expert review. *Mini-invasive Surgery*, 6.

179. Kassir, R., Debs, T., Blanc, P., Gugenheim, J., Amor, I. B., Boutet, C., & Tiffet, O. (2016). Complications of bariatric surgery: presentation and emergency management. *International Journal of Surgery*, 27, 77-81.

180. Abou Rached, A., Basile, M., & El Masri, H. (2014). Gastric leaks post sleeve gastrectomy: review of its prevention and management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(38), 13904.

181. Fecso, A. B., Samuel, T., Elnahas, A., Sockalingam, S., Jackson, T., Quereshy, F., & Okrainec, A. (2018). Clinical indicators of postoperative bleeding in bariatric surgery. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 28(1), 52-55.

182. Geubbels, N., Lijftogt, N., Fiocco, M., Van Leersum, N. J., Wouters, M. W. J. M., & De Brauw, L. M. (2015). Meta-analysis of internal herniation after gastric bypass surgery. *Journal of British Surgery*, 102(5), 451-460.

183. Turcu, F., Balahura, C., Doras, I., Constantin, A., & Copaescu, C. (2018). Symptomatic stenosis after laparoscopic sleeve gastrectomy-incidence and management in a high-volume bariatric surgery center. *Chirurgia (Bucur)*, 113(6), 826-36.

184. Steenackers, N., Van der Schueren, B., Mertens, A., Lannoo, M., Grauwet, T., Augustijns, P., & Matthys, C. (2018). Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem?. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 445-455.

185. Bjørklund, G., Peana, M., Pivina, L., Dosa, A., Aaseth, J., Semenova, Y., ... & Costea, D. O. (2021). Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules*, 11(5), 613.

186. Peterson, L. A., Zeng, X., Caufield-Noll, C. P., Schweitzer, M. A., Magnuson, T. H., & Steele, K. E. (2016). Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(3), 693-702.

187. Musella, M., Berardi, G., Vitiello, A., Dayan, D., Schiavone, V., Franzese, A., & Abu-Abeid, A. (2022). Vitamin D deficiency in patients with morbid obesity before and after metabolic bariatric surgery. *Nutrients*, 14(16), 3319.

188. Aron-Wisnewsy, J., Verger, E. O., Bounaix, C., Dao, M. C., Oppert, J. M., Bouillot, J. L., ... & Clément, K. (2016). Nutritional and protein deficiencies in the short term following both gastric bypass and gastric banding. *PloS one*, *11*(2), e0149588.

189. Hafezi-Nejad, N., Bailey, C. R., & Weiss, C. R. (2020). Bariatric embolization: a narrative review of clinical data from human trials. *Techniques in vascular and interventional radiology*, *23*(1), 100658.

190. Weiss, C. R., Abiola, G. O., Fischman, A. M., Cheskin, L. J., Vairavamurthy, J., Holly, B. P., ... & Arepally, A. (2019). Bariatric embolization of arteries for the treatment of obesity (BEAT obesity) trial: results at 1 year. *Radiology*, *291*(3), 792-800.

191. Weiss, C. R., & Kathait, A. S. (2017). Bariatric embolization: a new and effective option for the obese patient?. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, *11*(4), 293-302.

192. Mirsadraee, S., Tirukonda, P., Nicholson, A., Everett, S. M., & McPherson, S. J. (2011). Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. *Clinical radiology*, *66*(6), 500-509.

193. Akalu, Y., Molla, M. D., Dessie, G., & Ayelign, B. (2020). Physiological effect of ghrelin on body systems. *International journal of endocrinology*, *2020*(1), 1385138.

194. Arepally, A., Barnett, B. P., Montgomery, E., & Patel, T. H. (2007). Catheter-directed gastric artery chemical embolization for modulation of systemic ghrelin levels in a porcine model: initial experience. *Radiology*, *244*(1), 138-143.

195. Bawudun, D., Xing, Y., Liu, W. Y., Huang, Y. J., Ren, W. X., Ma, M., ... & Teng, G. J. (2012). Ghrelin suppression and fat loss after left gastric artery embolization in canine model. *Cardiovascular and interventional radiology*, *35*, 1460-1466.

196. Paxton, B. E., Kim, C. Y., Alley, C. L., Crow, J. H., Balmadrid, B., Keith, C. G., ... & Arepally, A. (2013). Bariatric embolization for suppression of the hunger hormone ghrelin in a porcine model. *Radiology*, *266*(2), 471-479.

197. Paxton, B. E., Arepally, A., Alley, C. L., & Kim, C. Y. (2016). Bariatric embolization: pilot study on the impact of gastroprotective agents and arterial distribution on ulceration risk and efficacy in a porcine model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *27*(12), 1923-1928.

198. Syed, M. I., Morar, K., Shaikh, A., Craig, P., Khan, O., Patel, S., & Khabiri, H. (2016). Gastric artery embolization trial for the lessening of appetite nonsurgically (GET LEAN): six-month preliminary data. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *27*(10), 1502-1508.

199. Bai, Z. B., Qin, Y. L., Deng, G., Zhao, G. F., Zhong, B. Y., & Teng, G. J. (2018). Bariatric embolization of the left gastric arteries for the treatment of obesity: 9-month data in 5 patients. *Obesity surgery*, *28*, 907-915.

200. Pirlet, C., Ruzsa, Z., Costerousse, O., Nemes, B., Merkely, B., Poirier, P., & Bertrand, O. F. (2019). Transradial left gastric artery embolization to treat severe obesity: A pilot study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *93*(3), 365-370.

201. Elens, S., Roger, T., Elens, M., Rommens, J., Sarafidis, A., Capelluto, E., & Delcour, C. (2019). Gastric embolization as treatment for overweight patients; efficacy and safety. *Cardiovascular and interventional radiology*, *42*, 513-519.

202. Zaitoun, M. M., Basha, M. A. A., Hassan, F., Elsayed, S. B., Farag, A. A., Amer, M., ... & Zaitoun, N. (2019). Left gastric artery embolization in obese, prediabetic patients: a pilot study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *30*(6), 790-796.

203. Reddy, V. Y., Neužil, P., Musikantow, D., Sramkova, P., Rosen, R., Kipshidze, N., ... & Fried, M. (2020). Transcatheter bariatric embolotherapy for

weight reduction in obesity. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(20), 2305-2317.

204. National Bariatric Surgery Registry. (1987). *NBSR Database Instructional Manual* (Version 2.3). University of Iowa Hospital & Clinics, Department of Surgery.

205. Magallares, A., & Schomerus, G. (2014). Mental and physical health-related quality of life in obese patients before and after bariatric surgery: A meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine*, 20(2), 165–176.

206. Caro, J. F. (1991). Clinical Review 26. Insulin resistance in obese and nonobese man.

207. Dawn-Linsley, M., Ekinci, F. J., Ortiz, D., Rogers, E., Shea, T. B. (2005). Monitoring thiobarbituric acid-reactive substances (TBARs) as an assay for oxidative damage in neuronal cultures and central nervous system. *J Neurosci Methods*. 141:219–222.

208. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modification of the method for determination of lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid. *Lab. case*, vol 11, 1988:41-43.

209. Stock, J., Gutteridge, J. M., Sharp, R. J., & Dormandy, T. L. (1974). Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 47(3), 215–222.

210. Chevvari, S., Chaba, I., & Sekey, J. (1985). The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method of determination in biological materials. *Laboratory Work*, 11, 678–681.

211. Ridnour, L., Sim, J. E., & Hayward, M. A. (2000). A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media. *Analytical Biochemistry*, 281(2), 223–229.

212. Stuehr, D. J., Kwon, N. S., Nathan, C. F., Griffith, O. W., Feldman, P. L., & Wiseman, J. (1991). N omega-Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the

biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *Journal of Biological Chemistry*, 266(10), 6259–6263.

213. Ilkun, O., Boudina, S. (2013). Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome: an Update on Antioxidant Therapies. *Current Pharmaceutical Design* 19(27):4806–4817.

214. Kábelová, A., Malínská, H., Marková, I., Oliyarnyk, O., Chylíková, B., Šeda, O. (2021). Ellagic Acid Affects Metabolic and Transcriptomic Profiles and Attenuates Features of Metabolic Syndrome in Adult Male Rats. *Nutrients* 13(3):804.

215. Rubio-Ruiz, M.E., Guarner-Lans, V., & Cano-Martínez, A. (2019). Resveratrol and Quercetin Administration Improves Antioxidant defenses and reduces Fatty Liver in Metabolic Syndrome Rats. *Molecules*; 24(7):1297.

216. Lotti, F., Marchiani, S., Corona, G., & Maggi, M. (2021). Metabolic Syndrome and Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1988.

217. Garber, A. J. (2004). The metabolic syndrome. *Medical Clinics*, 88(4), 837-846.

218. Jia, W. (2020). Obesity, metabolic syndrome and bariatric surgery: A narrative review. *Journal of diabetes investigation*, 11(2), 294.

219. Shuai, X., Tao, K., Mori, M., & Kanda, T. (2015). Bariatric surgery for metabolic syndrome in obesity. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(4), 149-160.

220. Baltasar, A., Serra, C., Pérez, N., Bou, R., Bengochea, M., & Ferri, L. (2005). Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obesity surgery*, 15(8), 1124-1128.

221. Tymitz, K., Engel, A., McDonough, S., Hendy, M. P., Kerlakian, G. (2011). Changes in ghrelin levels following bariatric surgery: review of the literature. *Obesity surgery*, 21(1), 125-130.

222. Liu, H., Li, X., Chen, R., Liu, D., & Tong, C. (2021). Effect of left gastric artery embolization on obesity and ghrelin/leptin levels in pigs. *American Journal of Translational Research*, 13(5), 5368.

223. Mizandari, M., Keshavarz, P., Azrumelashvili, T., Yazdanpanah, F., Lorzadeh, E., Hosseinpour, H., ... & Sadabad, F. E. (2021). Left gastric artery embolization for obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of human and animal studies. *Abdominal Radiology*, 1-12.

224. Ebinc, H., Ozkurt, Z. N., Ebinç, F. A., Yilmaz, M., & Caglayan, O. (2008). Adiponectin and insulin resistance in obesity-related diseases. *Journal of International Medical Research*, 36(1), 71-79.

225. Марусин, О. В., Боцюрко, В. І. (2012). Ожиріння та лептинорезистентність. *Галицький лікарський вісник*, 19(1), 155-157.

226. Бабак, О. Я., & Андреева, А. О. (2013). Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння. *Український терапевтичний журнал*, (1), 63–67.

227. Dziubanovskyi, I. Y., Pidruchna, S. R., Prodan, A.M., Melnyk, N. A., & Palytsya, L. M. (2021). Dynamics of antioxidant status and nitrogen oxide systems in rats with metabolic syndrome after bariatric surgeries. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 28(3), 268-274. doi: 10.46389/rjd-2021-1040.

228. Дзюбановський, І. Я., Підручна, С. Р., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2021). Зміни адипоцитокінів та рівня греліну в експериментальних тварин із метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 81–84. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12803.

229. Dziubanovskyi IY, Prodan AM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Dzhyvak VG, Nikitina IM. (2022). Pathogenetic aspects of metabolic syndrome in experimental animals. *Wiad Lek.* 75(2):514-519. doi: 10.36740/WLek202202134.

230. Dziubanovskyi, I. Y., Prodan, A. M., Pidruchna, S. R., Melnyk, N. A., & Yaroshenko, T. Y. (2022). Changes in the lipid profile of animals with

simulated metabolic syndrome. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 35–38. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12731.

231. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2022). Хірургічна корекція рівня адипокінів та греліну в щурів із метаболічним синдромом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (4), 31–36. doi: 10.11603/2414-4533.2021.4.12713.

232. Dzubanovsky, I. Y., Havrysh, Y. I., Prodan, A. M., & Halei, M. M. (2022). Laparoscopic Sleeve Gastrectomy And Gastric Plication: Influence On The Main Indicators Of Hormonal Homeostasis In Metabolic Syndrome. *Art of Medicine*, 40-43. doi:10.21802/artm.2022.4.24.40.

233. Дзюбановський, І. Я., Продан, А.М., & Романюк, Л. М. (2021). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 30-34. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12757.

234. Prodan, A., Kamyshnyi, O., & Dzhyvak, V. (2023). Interrelation of the main hormonal markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*, 37(1), 190-198. doi: 10.12775/JEHS.2023.37.01.015

235. Продан, А. М. (2023). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини", Тернопіль, 155–156.

236. Дзюбановський, І. Я., & Продан, А. М. (2022). Лапароскопічна слів-резекція та гастроплікація: вплив на основні показники гормонального гомеостазу при метаболічному синдромі. Матеріали міжнародного медичного науково-практичного форуму VI Прикарпатський хірургічний форум, Івано-Франківськ, 16.

237. Prodan, A., & Dzhyvak, V. G. (2022). Metabolic syndrome: Correlation between main hormones and oxidative stress parameters. *Romanian*

Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases, 29(2), 214-219. doi: 10.46389/rjd-2022-1095.

238. Prodan A, Dzhyvak V. (2023) Bariatric surgery impact upon oxidative stress markers. *East Ukr Med J*. 11(4):453-60. doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):453-460.

239. Sağıroğlu, A. O., Karakaş, S., Ögetürk, M., Çetin, A., & Esen, G. (1997). Truncus coeliacus ve dalları. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 4(3).

240. Mahadevan, V. (2014). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 32(11), 571-574.

241. Yildirim, M., Ozan, H., & Kutoglu, T. U. N. Ç. (1998). Left gastric artery originating directly from the aorta. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 20, 303-305.

242. Park, S., Jeong, B., Shin, J. H., Jang, E. H., Hwang, J. H., & Kim, J. H. (2021). Transarterial embolisation for gastroduodenal bleeding following endoscopic resection. *The British Journal of Radiology*, 94(1122), 20210062.

243. Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P., & Wigley, C. (2005). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American journal of neuroradiology*, 26(10), 2703.

244. Whitley, A., Oliverius, M., Kocián, P., Havlůj, L., Gürlich, R., & Kachlík, D. (2020). Variations of the celiac trunk investigated by multidetector computed tomography: systematic review and meta-analysis with clinical correlations. *Clinical Anatomy*, 33(8), 1249-1262.

245. Marco-Clement, I., Martinez-Barco, A., Ahumada, N., Simon, C., Valderrama, J. M., Sanudo, J., & Arrazola, J. (2016). Anatomical variations of the celiac trunk: cadaveric and radiological study. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 38, 501-510.

246. Demirtas, K., Gulekon, N., Kurkcuoglu, A., Yildirim, A., & Gozil, R. (2005). Rare variation of the celiac trunk and related review. *Saudi medical journal*, 26(11), 1809-1811.

247. Iezzi, R., Cotroneo, A. R., Giancristofaro, D., Santoro, M., & Storto, M. L. (2008). Multidetector-row CT angiographic imaging of the celiac trunk: anatomy and normal variants. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 30, 303-310.

248. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Морфологічні зміни внутрішніх органів після емболізації лівої артерії шлунка в експерименті. *Буковинський медичний вісник*, 27(4 (108)), 74-77. doi: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.14.

249. Дзюбановський І. Я., Продан А.М., Кріцак М. Ю., & Маслій Б. М. (2022). Баріатрична емболізація артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*, (1), 36-39. doi:10.11603/2414-4533.2022.1.12916.

250. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Маслій, Б. Я. (2023). КТ-ангіографічна анатомія черевного стовбура та варіації відходження лівої шлункової артерії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 24–27. doi: 10.11603/2414-4533.2023.3.1414.

251. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Гістологічний аналіз шлунка після емболізації артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 35–38. doi: 10.11603/2414-4533.2023.4.14345.

252. Aller, R., Primo Martin, D., Izaola, O., Martinez, J. A., & de Luis Roman, D. (2023). Association of the leptin receptor rs1805134 polymorphism with obesity parameters, dietary intakes, and metabolic syndrome in Caucasian obese subjects. *Nutrición Hospitalaria*, 40, 35–40.

253. Mohanraj, J., D'Souza, U. J., Fong, S. Y., Karkada, I. R., & Jaiprakash, H. (2022). Association between leptin (G2548A) and leptin receptor (Q223R) polymorphisms with plasma leptin, BMI, stress, sleep and eating patterns among the multiethnic young Malaysian adult population from a healthcare university. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 8862.

254. Bilge, S., Yilmaz, R., Karaslan, E., Ozer, S., Ates, O., Ensari, E., & Demir, O. (2021). The relationship of leptin (+19) AG, leptin (2548) GA, and leptin receptor Gln223Arg gene polymorphisms with obesity and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 24, 306–315.

255. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Grytsenko, S., & Voloshyn, S. (2023). Effect of the GHRL gene (rs696217) polymorphism on the metabolic disorders in patients with obesity in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 173-182. doi:10.2478/enr-2023-0021.

256. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Pidruchna, S., & Voloshyn, S. (2023). GHRL, LEP, LEPR genes polymorphism and their association with the metabolic syndrome in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 269-278. doi: 10.2478/enr-2023-0030

257. Prodan, A. M. (2024). Predicting the probability of developing obesity depending on leptin and leptin receptor polymorphisms. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 46-53. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14597.

258. Продан А.М., Дзюбановський І.Я., Камишний О.М. (2024). Вплив поліморфізму генів греліну та лептину на результати бариатричних операційних втручань. *Харківська хірургічна школа*. 1(124), 14-18. doi: 10.37699/2308-7005.1.2024.03

259. Wolfe, B. M., Kvach, E., & Eckel, R. H. (2016). Treatment of obesity: Weight loss and bariatric surgery. *Circulation Research*, 118(11), 1844–1855.

260. Russel, S. M., Valle, V., Spagni, G., Hamilton, S., Patel, T., & Abdukadyrov, N. (2020). Physiologic mechanisms of type II diabetes mellitus remission following bariatric surgery: A meta-analysis and clinical implications. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 24(3), 728–741.

261. Climent, E., Oliveras, A., Pedro-Botet, J., Goday, A., & Benaiges, D. (2021). Bariatric surgery and hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4049.

262. Mazer, L. M., Azagury, D. E., & Morton, J. M. (2017). Quality of life after bariatric surgery. *Current Obesity Reports*, 6(2), 204–210.

263. Summerville, S., Kirwan, E., Sutin, A. R., Fortune, D., & O'Súilleabháin, P. S. (2023). Personality trait associations with quality-of-life outcomes following bariatric surgery: A systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 21(1), 32.

264. Sierżantowicz, R., Ładny, J. R., & Lewko, J. (2022). Quality of life after bariatric surgery—A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 9078.

265. Riedel, O., Braitmaier, M., Dankhoff, M., Hornschuch, M., Klein, M., & Zachariassen, W. (2023). Quality of life in bariatric patients up to twelve years after surgery: Results from a nationwide retrospective cohort study. *Obesity Research & Clinical Practice*, 17(4), 353–360.

266. Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.04.016.

267. Продан, А. М. (2023). Аналіз результатів та післяопераційних ускладнень після різних типів бариатричних операцій. Перспективи та інновації науки, 14 (32), 1030-1037. doi: 10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1030-1037.

268. Продан, А., & Дживак, В. (2023). Якість життя після бариатричних операцій. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 22(4), 28-31. doi: 10.24061/1727-0847.22.4.2023.43.

269. Продан, А. М. (2024). Розробка показань до вибору бариатричного операційного втручання за даними біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів хворих на ожиріння. Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського "Здобутки клінічної та експериментальної медицини", Тернопіль, 241–242

270. Müller, M. J., Geisler, C., Blundell, J., Dulloo, A., Schutz, Y., Krawczak, M., ... & Heymsfield, S. B. (2018). The case of GWAS of obesity: does body weight control play by the rules?. *International Journal of Obesity*, 42(8), 1395-1405.

271. Fall, T., & Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 740-757.

272. van Walree, E. S., Jansen, I. E., Bell, N. Y., Savage, J. E., de Leeuw, C., Nieuwdorp, M., ... & Posthuma, D. (2022). Disentangling genetic risks for metabolic syndrome. *Diabetes*, 71(11), 2447-2457.

273. Prone-Olazabal, D., Davies, I., & González-Galarza, F. F. (2023). Metabolic Syndrome: An Overview on Its Genetic Associations and Gene–Diet Interactions. *Metabolic syndrome and related disorders*, 21(10), 545-560.

274. Alfaqih, M. A., Al-Hawamdeh, A., Amarin, Z. O., Khader, Y. S., Mhedat, K., & Allouh, M. Z. (2022). Single nucleotide polymorphism in the ADIPOQ gene modifies adiponectin levels and glycemic control in type two diabetes mellitus patients. *BioMed Research International*, 2022(1), 6632442.

275. Ma, P. T., Tran, N. Q., Gia, L. L. H., & Lam, N. V. (2024). Association of Plasma Adiponectin Levels and ADIPOQ Rs266729 Gene Variants with the Risk of Obesity in a Vietnamese Population.

276. Kroll, C., Mastroeni, S. S., Veugelers, P. J., & Mastroeni, M. F. (2019). Associations of ADIPOQ and LEP gene variants with energy intake: a systematic review. *Nutrients*, 11(4), 750.

277. Sundbom, M. (2014). Laparoscopic revolution in bariatric surgery. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(41), 15135.

278. Wesley Vosburg, R., Haque, O., & Roth, E. (2022). Robotic vs. laparoscopic metabolic and bariatric surgery, outcomes over 5 years in nearly 800,000 patients. *Obesity surgery*, 32(7), 2341-2348.

279. Costa, T. L., Paganotto, M., Radominski, R. B., Kulak, C. M., & Borba, V. C. (2015). Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery. *Osteoporosis international*, 26, 757-764.

280. Fox, A., Slater, C., Ahmed, B., Ammori, B. J., Senapati, S., Akhtar, K., ... & Syed, A. A. (2020). Vitamin D status after gastric bypass or sleeve gastrectomy over 4 years of follow-up. *Obesity surgery*, 30, 1473-1481.

281. Gasmı, A., Bjørklund, G., Mujawdiya, P. K., Semenova, Y., Peana, M., Dosa, A., ... & Costea, D. O. (2022). Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *European journal of nutrition*, 61(1), 55-67.

282. Abu-Abeid, A., Tome, J., Lahat, G., Eldar, S. M., & Dayan, D. (2022). Anastomotic ulcer perforation following one anastomosis gastric bypass. *Obesity Surgery*, 32(7), 2366-2372.

283. Ashrafi, D., Osland, E., & Memon, M. A. (2020). Bariatric surgery and gastroesophageal reflux disease. *Annals of Translational Medicine*, 8(Suppl 1).

284. Tustumi, F., Pinheiro Filho, J. E. L., Stolzemburg, L. C. P., Serigiolle, L. C., Costa, T. N., Pajecski, D., ... & Nahas, S. C. (2022). Management of biliary stones in bariatric surgery. *Therapeutic advances in gastrointestinal endoscopy*, 15, 26317745221105087.

285. Lassailly, G., Caiazzo, R., Ntandja-Wandji, L. C., Gnemmi, V., Baud, G., Verkindt, H., ... & Mathurin, P. (2020). Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*, 159(4), 1290-1301.

286. Paccou, J., Caiazzo, R., Lespessailles, E., & Cortet, B. (2022). Bariatric surgery and osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 1-16.

287. Mohapatra, S., Gangadharan, K., & Pitchumoni, C. S. (2020). Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Disease-a-month*, 66(2), 100866.

288. Loo, J. H., Lim, Y. H., Seah, H. L., Chong, A. Z. Q., & Tay, K. V. (2022). Intra-gastric balloon as bridging therapy prior to bariatric surgery for

patients with severe obesity (BMI ≥ 50 kg/m²): a systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, 32(2), 489-502.

289. Goh, Y. M., James, N. E., Goh, E. L., & Khanna, A. (2020). The use of endoluminal techniques in the revision of primary bariatric surgery procedures: a systematic review. *Surgical Endoscopy*, 34, 2410-2428.

290. Dolan, R. D., & Schulman, A. R. (2022). Endoscopic approaches to obesity management. *Annual Review of Medicine*, 73(1), 423-438.

291. Tang, Y., Pan, X., Peng, G., & Tong, N. (2022). Weight loss and gastrointestinal hormone variation caused by gastric artery embolization: an updated analysis study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 844724.

292. McKenzie, B. L., Pinho-Gomes, A. C., & Woodward, M. (2024). Addressing the global obesity burden: a gender-responsive approach to changing food environments is needed. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1-9.

293. Сегін, В., Камінська, М., Сергієнко, В., Сергієнко, Л., & Сергієнко, А. (2024). Метаболічний синдром, хронічне запалення низької інтенсивності та мелатонін. *Проблеми ендокринної патології*, 81(2), 58-65.

294. Vávrová, L., Kodydková, J., Zeman, M., Dušejovská, M., Macášek, J., Staňková, B., ... & Žák, A. (2013). Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. *Obesity facts*, 6(1), 39-47.

295. Monserrat-Mesquida, M., Quetglas-Llabrés, M., Capó, X., Bouzas, C., Mateos, D., Pons, A., ... & Sureda, A. (2020). Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants*, 9(3), 236.

296. DeVallance, E., Li, Y., Jurczak, M. J., Cifuentes-Pagano, E., & Pagano, P. J. (2019). The role of NADPH oxidases in the etiology of obesity and metabolic syndrome: contribution of individual isoforms and cell biology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 31(10), 687-709.

297. Caimi, G., Lo Presti, R., Montana, M., Noto, D., Canino, B., Averna, M. R., & Hopps, E. (2014). Lipid peroxidation, nitric oxide metabolites, and their

ratio in a group of subjects with metabolic syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1, 824756.

298. Schmatz, R., Bitencourt, M. R., Patias, L. D., Beck, M., Alvarez, G. D. C., Zanini, D., ... & Morsch, V. M. (2017). Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clinica Chimica Acta*, 465, 72-79.

299. Skrzep-Poloczek, B., Poloczek, J., Chełmecka, E., Dulaska, A., Romuk, E., Idzik, M., ... & Stygar, D. M. (2020). The oxidative stress markers in the erythrocytes and heart muscle of obese rats: relate to a high-fat diet but not to DJOS bariatric surgery. *Antioxidants*, 9(2), 183.

300. Kazura, W., Michalczyk, K., Skrzep-Poloczek, B., Chełmecka, E., Zalejska-Fiolka, J., Michalski, M., ... & Stygar, D. (2023). Liver Oxidative Status, Serum Lipids Levels after Bariatric Surgery and High-Fat, High-Sugar Diet in Animal Model of Induced Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16535.

301. Picó, C., Palou, M., Pomar, C. A., Rodríguez, A. M., & Palou, A. (2022). Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(1), 13-30.

302. Or Koca, A., İriz, A., Hazır, B., Şemsi, R., Bilger, N., Uğraş Dikmen, A., ... & Yetkin, İ. (2023). Relationships of orexigenic and anorexigenic hormones with body fat distribution in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(5), 2445-2452.

303. Karagoz, Z., Aydin, S., Aksoy, A., Kalayci, M., Ugur, K., Kuloglu, T., ... & Akkoc, R. (2022). Basal blood concentrations of some orexigenic and anorexigenic hormones in obese and nonobese individuals according to blood groups. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(8), 2818-2831.

304. Zhao, S., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2021). Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circulation research*, 128(1), 136-149.

305. López-Jaramillo, P., Gómez-Arbeláez, D., López-López, J., López-López, C., Martínez-Ortega, J., Gómez-Rodríguez, A., & Triana-Cubillos, S. (2014). The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 18(1), 37-45.

306. Lemieux, I., & Després, J. P. (2020). Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients*, 12(11), 3501.,

307. Wang, H. H., Lee, D. K., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q. H. (2020). Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 23(3), 189.

308. Engin, A. (2017). Adiponectin-resistance in obesity. *Obesity and lipotoxicity*, 415-441.

309. Balsan, G. A., Vieira, J. L. D. C., Oliveira, A. M. D., & Portal, V. L. (2015). Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 61(1), 72-80.

310. Seth, M., Biswas, R., Ganguly, S., Chakrabarti, N., & Chaudhuri, A. G. (2021). Leptin and obesity. *Physiology International*, 107(4), 455-468.

311. Stoica, L., Gadea, R., Navolan, D. B., Lazar, F., Duta, C., Stoian, D., ... & Dobrescu, A. (2021). Plasma ghrelin, adiponectin and leptin levels in obese rats with type 2 diabetes mellitus after sleeve gastrectomy and gastric plication. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 264.

312. Vairavamurthy, J., Yuan, F., Anders, R. A., Kraitchman, D. L., & Weiss, C. R. (2022). Identifying the ideal target vessel size for bariatric embolization: histologic analysis of swine and human gastric fundi. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 33(1), 28-32.

313. Fu, Y., Weiss, C. R., Paudel, K., Shin, E. J., Kedziorek, D., Arepally, A., ... & Kraitchman, D. L. (2018). Bariatric arterial embolization: effect of microsphere size on the suppression of fundal ghrelin expression and weight change in a swine model. *Radiology*, 289(1), 83-89.

314. Kim, J. M., Kim, M. D., Han, K., Muqmiroh, L., Kim, S. U., Kim, G. M., ... & Lee, D. Y. (2017). Bariatric arterial embolization with non-spherical polyvinyl alcohol particles for ghrelin suppression in a swine model. *Cardiovascular and interventional radiology*, 40, 744-749.

315. Paxton, B. E., Alley, C. L., Crow, J. H., Burchette, J., Weiss, C. R., Kraitchman, D. L., ... & Kim, C. Y. (2014). Histopathologic and immunohistochemical sequelae of bariatric embolization in a porcine model. *Journal of vascular and interventional radiology*, 25(3), 455-461.

316. Lungu, M. M., Luduşanu, A., Popa, C. G., Moraru, M. C., Radulescu, A. M., & Chiran, D. A. (2024). Anatomical variations of the celiac trunk and implications in current surgical practice. *Romanian Journal of Functional & Clinical, Macro & Microscopical Anatomy & of Anthropology/Revista Româna de Anatomie Functionala si Clinica, Macro si Microscopica si de Antropologie*, 23(1).

317. Mahadevan, V. (2014). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 32(11), 571-574.

318. Nunez-Salces, M., Li, H., Feinle-Bisset, C., Young, R. L., & Page, A. J. (2021). The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*, 231(3), e13588.

319. Machado, M. V., Coutinho, J., Carepa, F., Costa, A., Proença, H., & Cortez-Pinto, H. (2012). How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 24(10), 1166-1172.

320. Francisqueti, F. V., Chiaverini, L. C. T., Santos, K. C. D., Minatel, I. O., Ronchi, C. B., Ferron, A. J. T., ... & Corrêa, C. R. (2017). The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(1), 85-91.

321. Carrier, A. (2017). Metabolic syndrome and oxidative stress: a complex relationship. *Antioxidants & redox signaling*, 26(9), 429-431.

322. Bonomini, F., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2015). Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and disease*, 6(2), 109.

323. Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 7898.

324. Hurtado-Roca, Y., Bueno, H., Fernandez-Ortiz, A., Ordovas, J. M., Ibanez, B., Fuster, V., ... & Laclaustra, M. (2017). Oxidized LDL is associated with metabolic syndrome traits independently of central obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 66(2), 474-482.

325. Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Markin, A. M., Kashirskikh, D. A., Myasoedova, V. A., Gerasimova, E. V., & Orekhov, A. N. (2021). Overview of OxLDL and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 613780.

326. D'Archivio, M., Annuzzi, G., Vari, R., Filesi, C., Giacco, R., Scazzocchio, B., ... & Masella, R. (2012). Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *European journal of clinical investigation*, 42(1), 70-78.

327. Arterburn, D. E., Telem, D. A., Kushner, R. F., & Courcoulas, A. P. (2020). Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *Jama*, 324(9), 879-887.

328. Salas-Parra, R. D., Smolkin, C., Choksi, S., & Pryor, A. D. (2024). Bariatric surgery: current trends and newer surgeries. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 34(4), 609-626.

329. Benaiges, D., Más-Lorenzo, A., Goday, A., Ramon, J. M., Chillarón, J. J., Pedro-Botet, J., & Flores-Le Roux, J. A. (2015). Laparoscopic sleeve gastrectomy: more than a restrictive bariatric surgery procedure?. *World journal of gastroenterology*, 21(41), 11804.

330. Zhong, B. Y., Abiola, G., & Weiss, C. R. (2018). Bariatric arterial embolization for obesity: A review of early clinical evidence. *Cardiovascular and interventional radiology*, 41, 1639-1647.

ДОДАТОК А

Список праць здобувача, опублікованих за темою дисертації:

1. Prodan, A., & Dzhyvak, V. G. (2022). Metabolic syndrome: Correlation between main hormones and oxidative stress parameters. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 29(2), 214-219. <https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1095> (SCOPUS, Q4) (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

2. Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

3. Dzubanovsky, I. Y., Havrysh, Y. I., Prodan, A. M., & Halei, M. M. (2022). Laparoscopic Sleeve Gastrectomy And Gastric Plication: Influence On The Main Indicators Of Hormonal Homeostasis In Metabolic Syndrome. *Art of Medicine*, 40-43. <https://doi:10.21802/artm.2022.4.24.40> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

4. Dziubanovskyi, I. Y., Pidruchna, S. R., Prodan, A.M., Melnyk, N. A., & Palytsya, L. M. (2021). Dynamics of antioxidant status and nitrogen oxide systems in rats with metabolic syndrome after bariatric surgeries. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 28(3), 268-274. <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1040> (SCOPUS, Q4) (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й

узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

5. Дзюбановський, І. Я., Продан, А.М., & Романюк, Л. М. (2021). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 30-34. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12757> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

6. Дзюбановський, І. Я., Підручна, С. Р., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2021). Зміни адипоцитокінів та рівня греліну в експериментальних тварин із метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 81–84. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12803> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

7. Дзюбановський І. Я., Продан А.М., Кріцак М. Ю., & Маслій Б. М. (2022). Баріатрична емболізація артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*, (1), 36-39. <https://doi:10.11603/2414-4533.2022.1.12916> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

8. Dziubanovskyi IY, Prodan AM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Dzhyvak VG, Nikitina IM. (2022). Pathogenetic aspects of metabolic syndrome in experimental animals. *Wiad Lek.* 75(2):514-519. <https://doi:10.36740/WLek202202134> (**SCOPUS, Q4**) (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

9. Dziubanovskyi, I. Y., Prodan, A. M., Pidruchna, S. R., Melnyk, N. A., & Yaroshenko, T. Y. (2022). Changes in the lipid profile of animals with simulated metabolic syndrome. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 35–38. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12731> (Здобувачем

проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

10. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Мельник, Н. А. (2022). Хірургічна корекція рівня адипокінів та греліну в щурів із метаболічним синдромом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (4), 31–36. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12713> (Здобувачем

джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

11. Продан А.М. Аналіз результатів та післяопераційних ускладнень після різних типів бариатричних операцій. *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* № 14(32) 2023. 1030-37. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1030-1037](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1030-1037) (Здобувачем

проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

12. Продан, А., & Дживак, В. (2023). Якість життя після бариатричних операцій. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 22(4), 28–31. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.4.2023.43> (Здобувачем

джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

13. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Морфологічні зміни внутрішніх органів після емболізації лівої артерії шлунка в експерименті. *Буковинський медичний вісник*, 27(4 (108)), 74–77. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.14>. (Здобувачем

проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

14. Prodan A, Dzhyvak V. (2023) Bariatric surgery impact upon oxidative stress markers. *East Ukr Med J.* 11(4):453-60. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):453-460](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):453-460) (**SCOPUS, Q4**) (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

15. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Grytsenko, S., & Voloshyn, S. (2023). Effect of the GHRL gene (rs696217) polymorphism on the metabolic disorders in patients with obesity in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 173-182. <https://doi:10.2478/enr-2023-0021> (**SCOPUS, Q3**). (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

16. Prodan, A., Dzubanovsky, I., Kamyshnyi, O., Melnyk, N., Pidruchna, S., & Voloshyn, S. (2023). GHRL, LEP, LEPR genes polymorphism and their association with the metabolic syndrome in the Ukrainian population. *Endocrine Regulations*, 57(1), 269-278. <https://doi:10.2478/enr-2023-0030> (**SCOPUS, Q3**). (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

17. Дзюбановський, І. Я., Продан, А. М., & Маслій, Б. Я. (2023). КТ-ангіографічна анатомія черевного стовбура та варіації відходження лівої шлункової артерії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 24–27. <https://doi:10.11603/2414-4533.2023.3.1414> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

18. Продан, А. М., & Головата, Т. К. (2023). Гістологічний аналіз шлунка після емболізації артерій шлунка в експерименті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 35–38. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.4.14345> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

19. Prodan, A., Kamyshnyi, O., & Dzhyvak, V. (2023). Interrelation of the main hormonal markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*, 37(1), 190-198. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.37.01.015> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

20. Prodan, A. M. (2024). Predicting the probability of developing obesity depending on leptin and leptin receptor polymorphisms. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 46-53. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14597>. (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

21. Продан А.М., Дзюбановський І.Я., Камишний О.М. (2024). Вплив поліморфізму генів греліну та лептину на результати бариатричних операційних втручань. *Харківська хірургічна школа*. 1(124), 14-18. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2024.03> (Здобувачем проаналізовано джерела літератури, проведено дослідження, описано й узагальнено результати, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).

22. Дзюбановський, І. Я., & Продан, А. М. (2022). Лапароскопічна слів-резекція та гастроплікація: вплив на основні показники гормонального гомеостазу при метаболічному синдромі. Матеріали міжнародного медичного науково-практичного форуму VI Прикарпатський хірургічний форум, Івано-Франківськ, 16.

23. Продан, А. М. (2023). Кореляційні зв'язки між орексигенними та анорексигенними гормонами при метаболічному синдромі. Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль, 155–156.

24. Продан, А. М. (2024). Розробка показань до вибору бариатричного операційного втручання за даними біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів хворих на ожиріння. Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції, присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль, 241–242.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

– Міжнародний науково-практичний форум «VI Прикарпатський хірургічний форум» (м. Яремче, 3–4 листопада 2022 року) – *усна доповідь, публікація тез;*

– VII Міжнародний медичний науково-практичний конгрес «Медицина України – європейський вибір» (м. Яремче, 26–27 жовтня 2023 року) – *усна доповідь;*

– Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 16–17 червня 2023 року) – *стендова доповідь, публікація тез;*

– Підсумкова LXVII науково-практична конференція присвячена 170-літньому ювілею Івана Горбачевського, «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13–14 червня 2024 року) – *стендова доповідь, публікація тез;*

– 21-а Українська школа-семінар з міжнародною участю «Мініінвазивні технології в сучасній хірургії. Досягнення та перспективи інтервенційної радіології» (м. Славсько, 8–10 лютого 2024 року) – *усна доповідь.*

ДОДАТОК В.1


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Левчук Р.Д.
» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. Journal of Education, Health and Sport, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення хірургії.
5. **Термін впровадження:** березень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** для лікування пацієнтів із 1-2 ступенем ожиріння в комбінації із проявами метаболічного синдрому.

Відповідальний за впровадження:
в.о. завідувача відділом

 В.Задорожний
Акт
Перей,
Window

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора з наукових питань
 Українського науково-практичного центру
 ендокринної хірургії, трансплантації
 ендокринних органів і тканин
 МОЗ України
 проф. Юзвенко Т.Ю.
 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan A., & Dzhyvak V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення інтервенційної кардіології та радіології.
5. **Термін впровадження:** січень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** для лікування пацієнтів із 1-2 ступенем ожиріння в комбінації із проявами метаболічного синдрому.

Відповідальний за впровадження:

в.о. завідувача відділом



Гиндич П.А.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»
 Грушко О.І.
 «22» «07» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** хірургічне відділення №2 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги».
5. **Термін впровадження:** березень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** для лікування пацієнтів із 1-2 ступенем ожиріння в комбінації із проявами метаболічного синдрому.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач хірургічним відділенням №2
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
 медичної допомоги»



О.М. Мороз

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР
 Цуглевич Я.М.
 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. Journal of Education, Health and Sport, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення судинної хірургії.
5. **Термін впровадження:** січень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** для лікування пацієнтів із 1-2 ступенем ожиріння в комбінації із проявами метаболічного синдрому.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кабінету «Ендоваскулярна
інтервенційна радіологія»

Коломієць О.В.

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КП «Волинська обласна
 клінічна лікарня» ВОР
 Дудар О.В.
 «11» 03 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. Journal of Education, Health and Sport, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення судинної хірургії.
5. **Термін впровадження:** січень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** для лікування пацієнтів із 1-2 ступенем ожиріння в комбінації із проявами метаболічного синдрому.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділом



Пісачук С.В.

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор
 В.М. Ходоровський
 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. Journal of Education, Health and Sport, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної хірургії та урології Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** березень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** у навчальний процес при вивченні основ баріатричної хірургії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної хірургії та урології
 Буковинського державного медичного університету
 доктор медичних наук, професор

В.П. Польовий

А
П
В

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. Кліщ І.М.
 «10» «05» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної хірургії.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** у навчальний процес при вивченні основ баріатричної хірургії.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри загальної хірургії
 доктор медичних наук, професор



І. Дейкало

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. Кліщ І.М.
 «07.04.2024» 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука.
5. **Термін впровадження:** березень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** у навчальний процес при вивченні основ баріатричної хірургії.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри хірургії №1
 з урологією та малоінвазивною хірургією
 імені Л.Я. Ковальчука,
 доктор медичних наук, професор

А. Беденюк

А
П
В

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 ім. І.Я. Горбачовського МОЗ України
 проф. Кліщ І.М.
 « 04 » « 04 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Баріатрична емболізація артерій шлунка в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, доцент кафедри хірургії ФПО Продан А.М.
3. **Джерело інформації:** Prodan, A., & Dzhyvak, V. (2022). Comparative evaluation of different types of bariatric surgery. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(4), 186-192. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.016>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра хірургії факультету післядипломної освіти.
5. **Термін впровадження:** березень-травень 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** у навчальний процес при вивченні основ баріатричної хірургії.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри хірургії ФПО
 доктор медичних наук, професор

І.Дзюбановський

А
П