

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

ПРОДАН АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

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

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

14.01.03 – хірургія

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Тернопіль – 2024

Дисертація є рукопис.

Роботу виконано в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Іоффе Олександр Юлійович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України завідувач кафедри хірургії № 2;

- доктор медичних наук, професор **Саволюк Сергій Іванович**, Національний університет охорони здоров'я МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії;

- доктор медичних наук, професор **Клименко Андрій Володимирович**, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії.

Захист відбудеться 20 грудня 2024 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Учений секретар
докторської ради Д 58.601.01

Іван КЛІЩ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Han T. S., 2015).

В усьому світі за різними даними від 650 млн (Pilitsi E., 2019) до 2 млрд (Collaboration N. R. F., 2017) дорослих осіб мають надмірну масу тіла або ожиріння, що досягає рівня епідемії (Martinez-Gomez D., 2020). 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 (Кривопустов М. С., 2018). В Україні частота метаболічного синдрому варіює від 20 % до 35 % (Калмикова Ю. С., 2023).

Індекс маси тіла (ІМТ) понад 27 кг/м² асоціюється з високим ризиком летальності (Stenholm S., 2014) та виникненням атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД2), тромбоемболії, печінкового стеатозу тощо (Booth N. P., 2014; Pantalone K. M., 2017; Rafols J. P., 2018). Глобальні витрати на лікування ускладнень, пов'язаних з ожирінням, до 2025 року становитимуть 1,2 трильйони доларів (O'Neil P. M., 2018).

Ожиріння у змішаній популяції базується на моногенній, синдромній та полігенній класифікаціях (Golden A., 2020). 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 (García A. S. E., 2021). На сьогодні поліморфізми обох генів лептину, рецепторів лептину (G2548A, K109R, Q223R, K656N) (He J., 2013; Yarım A. K., 2022) та греліну (rs696217, rs3491341, rs2075356) (Al-Nbaheen M. S., 2023) вивчено 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 (Saunders T. J., 2018). Рецидив ожиріння у таких пацієнтів спостерігається у 95 % випадків (Іоффе О. Ю., 2018). Хірургічні методи корекції метаболічного синдрому на сьогодні представлені значною кількістю лапароскопічних рестриктивних та мальадсорбтивних операцій. Згідно з рекомендаціями Міжнародних асоціацій ендокринологів, пацієнтам з ІМТ більше 40 кг/м², а також при ІМТ від 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м² та метаболічному синдрому показано проведення хірургічного лікування ожиріння із застосуванням мініінвазивних технологій (DuCoin C., 2020).

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 гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та рефлюкс-езофагіту (Savoliuk S. I., 2020; Klymenko A. V., 2022).

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 (Ioffe O. Y., 2024). Як альтернативу лапароскопічного втручання було запропоновано інноваційну хірургічну технологію – рентгенендоваскулярну бариатричну емболізацію артерій шлунка (БЕА) (Weiss C. R., 2015), яка полягає у введенні сферичних емболів в *arteria gastrica sinistra* і/або *arteria gastroepiploica* (Zhong B. Y., 2018).

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 Міністерства охорони здоров'я 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, направленними 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 рівноваги між орексигенними й анорексигенними гормонами та розвитку оксидативного стресу до і після бариатричної корекції.

Методи дослідження: клінічні (вимірювання антропометричних показників – ріст, вага, ІМТ, окружність талії (ОТ), окружність стегон, середній артеріальний тиск (САТ), діагностика стану супутньої патології); біохімічні (визначення сироваткових рівнів адипонектину, греліну загального, резистину, лептину, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (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 (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), фіброгатродуоденоскопія (ФГДС), КТ-ангіографія), морфологічні (гістологічне (в експерименті) визначення ступеня постемболізаційної ішемії шлунка, печінки, дванадцятипалої кишки (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 синдром 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 Т 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 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. Після рукавної резекції шлунка встановлено достовірне зменшення рівня загального греліну у носіїв алелі Т (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 склали 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 кг/м², через 6 місяців на 3,87 кг/м², а через рік після проведення оперативного втручання на 5,03 кг/м². 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 рівня 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 ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($p<0,001$), рівня малонового діальдегіду (МДА) ($p=0,0002$), загальної антиоксидантної активності ($p=0,0019$) порівняно з лапароскопічними операціями за рахунок зменшення проявів метаболічного синдрому 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 лігування лівої шлункової артерії (ЛЛША), покращення стану про- та антиоксидантної системи та системи оксиду азоту було статистично значимо достовірним за всіма досліджуваними показниками (каталаза, відновлений глутатіон (GSH), загальна антиоксидантна активність, ТБК-активні продукти ($p<0,05$);

- доповнено наукові дані щодо безпечності та ефективності бариатричної емболізації у лікуванні проявів метаболічного синдрому. Так, встановлено, за допомогою морфологічного дослідження в експерименті, 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 шокової 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.

Обґруновано 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 із:

- 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 періопераційних ускладнень, як перший етап бариатричної корекції перед виконанням лапароскопічних рестриктивних чи мальадсорбційних 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 періопераційних ускладнень.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічних відділень: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», Волинської обласної клінічної лікарні, 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, 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 патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, сформульовано мету і завдання дослідження; 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, з них 6 – у виданнях, що індексуються в базі Scopus (2 статті – Q3, 4 статті – Q4), 2 статті 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи експериментального 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 1.



Рисунок 1 – Дизайн експериментального дослідження

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 – слівгастректомія (СГ) та лігування лівої шлункової артерії (ЛЛША), як аналог БЕА.

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.

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).

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 проводили для визначення безпеки та ефективності виконаної в них баріатричної 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 і на нормальній дієті.

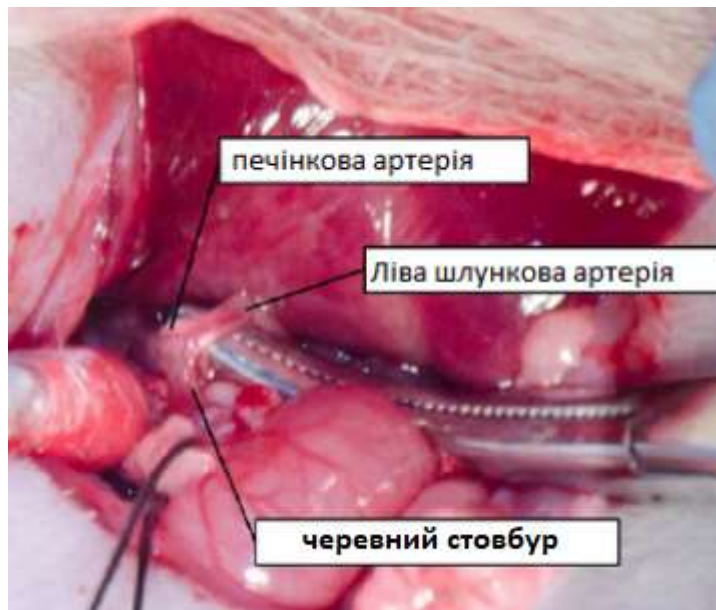


Рисунок 2 – Лігування лівої шлункової артерії у щура

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 проксимальному напрямку 4F катетер та провідник. Після контрастування аорти та верифікації черевного стовбура, суперселективну бариатричну емболізацію здійснювали мікрокатетером 3F, який вводили в ліву шлункову артерію, виконували ангиографію 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 емболізації артерій шлунка. 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 у лабораторії гістологічних та імуногістохімічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

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

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

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали фотоспектрографічним методом. Принцип методу полягає в окисненні р-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість церулоплазміну пропорційна інтенсивності кольору. Досліджували сироватку 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 виражали в мкат/л.

Принцип методу визначення вмісту відновленого глутатіону (GSH) полягає в тому, що взаємодія реактиву Елмана з вільними SN групами відновленого глутатіону утворюють тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна до групового вмісту S. Концентрацію 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 окиснення в гомогенаті мозку щура. ЗАА виражали у %.

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

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

Загальну активність NO-синтази (NOS) в сироватці крові визначали колориметрично за кількістю нітратів і нітритів, що утворюються в інкубаційному середовищі.

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

Матеріали і методи клінічного дослідження. Клінічна частина роботи включала аналіз хірургічного лікування 76 пацієнтів на ожиріння та метаболічний синдром (рис. 3). Включені в дослідження хворі основної групи були розподілені залежно від типу бариатричного втручання – лапароскопічна слівгастректомія (n=32), лапароскопічна гастроплікація (ЛГП) (n=37), бариатрична емболізація артерій шлунка (n=7).



Рисунок 3 – Дизайн клінічного етапу дослідження

У гендерній структурі пацієнтів із метаболічним синдромом переважали особи жіночої статі віком 36-45 років (44,74 %). Маса тіла хворих групи контролю знаходилась у межах від 45 кг до 72 кг, що у середньому склало (68,79 ± 5,71) кг. ІМТ при цьому був у межах від 20,56 кг/м² до 24,32 кг/м², що у середньому склало (22,36 ± 2,98) кг/м². Маса тіла пацієнтів основної групи знаходилась у діапазоні від 90 кг до 185 кг, у середньому – (121,87 ± 7,23) кг (p<0.001 відносно групи контролю). ІМТ був у межах від 32,10 кг/м² до 82,03 кг/м², що у середньому становило (42,57 ± 2,52) кг/м². НМТ у середньому склала (52,21 ± 5,96) кг. За класифікацією ІМТ згідно з IFSO ожиріння 1 ступеня (ІМТ 30.0-34.9) було у 6,58 %

хворих, ожиріння 2 ступеня (ІМТ 35.0–39.9) – у 36.84 %, ожиріння 3 ступеня (ІМТ > 40.0) – у 56.58 %.

Залежно від характеру розподілу жиру в тілі виділяли абдомінальне (або андройдне, «верхнє») ожиріння, при якому жир розміщується переважно на животі (30,26 %) та глутеофеморальне (або гіноїдне, «нижнє») – переважно на стегнах, сідницях і в нижній частині тулуба (69,74 %).

У кожній із груп ожиріння близько четвертини 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 демонструють необхідність ранньої корекції маси ще стадії надлишкової маси тіла для попередження формування вже не тільки ожиріння, а й МС.

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 за класифікацією артеріальної гіпертензії за рівнем АТ (мм рт. ст.) ВООЗ/МТГ* (1999 р.) 1 ступінь діагностовано у 6 (11,76 %) хворих, 2 ступінь – у 34 (66,67 %), 3 ступінь – в 11 (21,57 %).

Всім пацієнтам проводили діагностику наявної супутньої патології. Супутні ожирінню хвороби були у всіх обстежених пацієнтів. У більшості випадків стверджено два і більше ожиріння-асоційованих захворювання, а саме артеріальну гіпертензію (40,0-74,42 %), цукровий діабет 2 типу (21,43-34,88 %), дисліпідемію (60,0-67,44 %), жовчнокам'яну хворобу (17,86-18,60 %) залежно від ступеня ожиріння.

Враховуючи що у 21 (27,63 %) % пацієнтів з ожирінням було діагностовано різні види порушення обміну глюкози, проведено аналіз рівня глюкози та глікемічного гемоглобіну. Так, серед пацієнтів з ожирінням (n=55) глікемія в середньому становила ($5,48 \pm 0,54$) ммоль/л, HbA1c – ($5,22 \pm 1,33$) %, у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу – ($7,02 \pm 0,67$) ммоль/л та ($6,89 \pm 1,17$) %, відповідно.

Лапароскопічна слівгастректомія (ЛСГ) (рис. 4).

Після обробки операційного поля 10 % розчином бетадину в черевній порожнині створювали карбоксиперитонеум 15-17 мм рт. ст., здійснювали пересічення езофагокарідального 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 вводили 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'язовий шов від кардіального до астрального відділу шлунка.

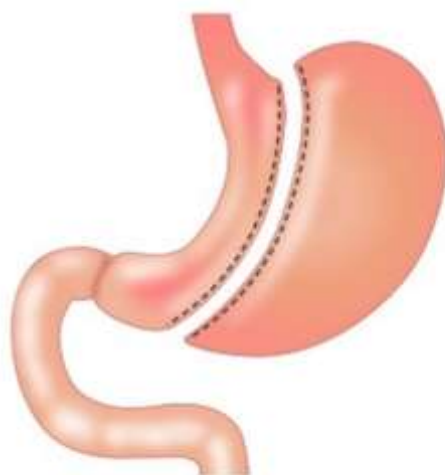


Рисунок 4 – Схематичне зображення операції слівгастректомії

Лапароскопічна гастроплікація (ЛГП) (рис. 5).

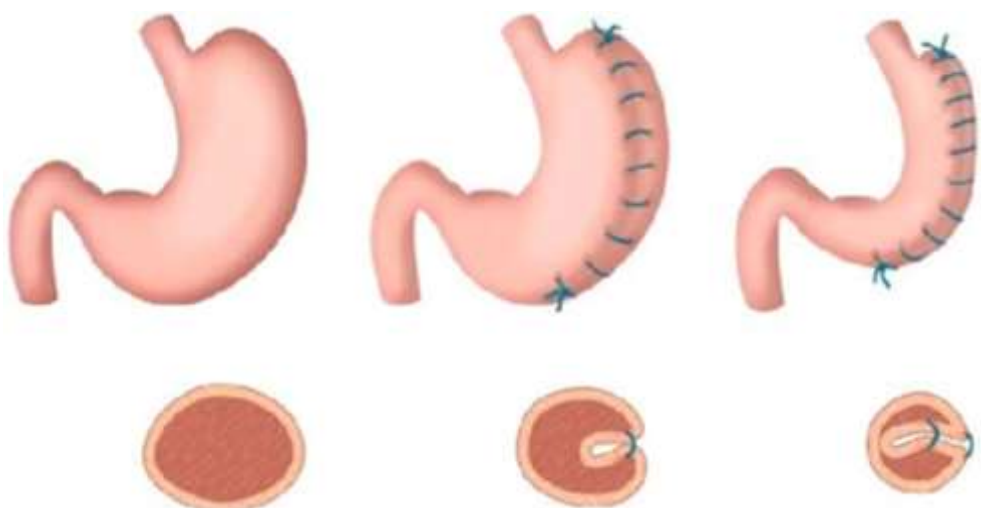


Рисунок 5 – Схематичне зображення операції гастроплікації

Після обробки операційного поля 10 % розчином бетадіну 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 доходячи 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 колічій голці 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 стінку двома або трьома 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) (рис. 6).

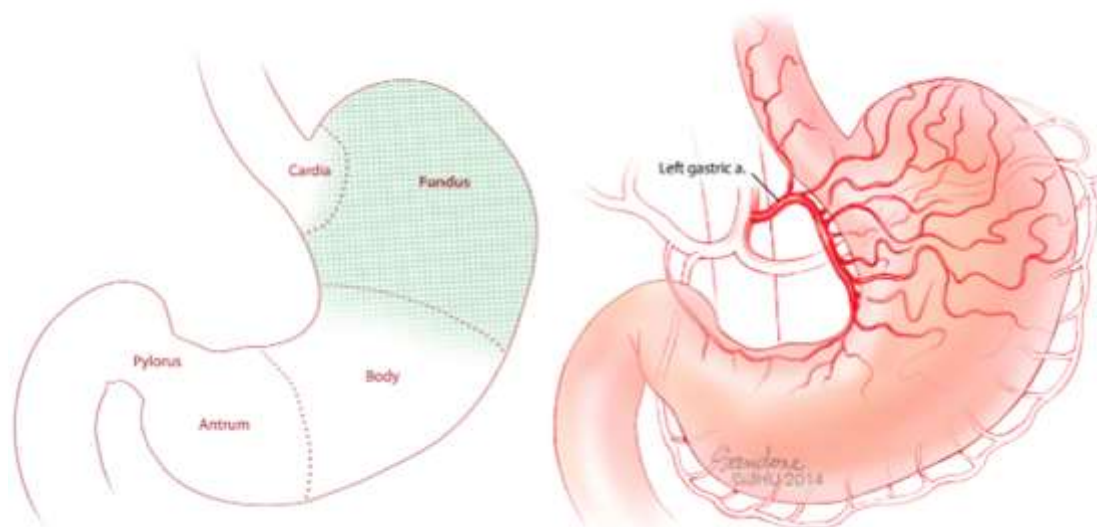


Рисунок 6 – Схематичне зображення операції емболізації артерій шлунка

Для виключення судинних аномалій перед емболізацією використовували КТ-ангіографію. Втручання виконували через трансфеморальний доступ з використанням катетеру-провідника 5 F. Після цього була проведена цифрова субтракційна візуалізація целиакиї. 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.

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 Саго, як величину відношення рівня глюкози до інсуліну, виміряного в обстежуваних натщесерце.

Концентрацію загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів 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.

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.

Маркери оксидативного стресу, які оцінювалися в пацієнтів з МС до та після проведеного операційного лікування (3, 6 місяців), 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).

Загальна антиоксидантна активність сироватки крові (ЗАА) визначалася на основі ступеня інгібування індукованого аскорбатом заліза окислення твіну-80 до МДА і виражалася як % інгібування утворення.

Активність каталази (КТ) оцінювали за здатністю пероксиду водню утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію. Досліджували сироватку крові. Активність КТ 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 визначали 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) з метою оцінки перекисного окиснення ліпідів у плазмі.

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).

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 за 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, параметричною – 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).

Результати експериментального дослідження та їх обговорення. Власне в 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 СГ та ЛЛША, як експериментальний прототип бариатричної емболізації.

Встановлено тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Встановлено статистично значимо вищі показники вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці тварин із модельованим МС у 1,84 раза ($p < 0,001$).

Активність каталази статистично значимо зросла у досліджуваній групі тварин у 2,3 ($p < 0,001$) раза порівняно з контролем. Разом з тим в нашому експерименті статистично достовірно знижувалася активність СОД (у 2 рази ($p < 0,001$)), ЗАА (в 1,8 раза ($p < 0,001$)) та вміст відновленого глутатіону (в 1,9 раза ($p < 0,001$)). 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 антиоксидантного захисту.

При оцінюванні показників оксиду азоту нами було зафіксовано розвиток ендотеліальної дисфункції у щурів із змодельованим МС. Виявлено статистично значиме підвищення концентрації нітратів та нітритів (NO_x) у сироватці крові

щурів з експериментальним МС у 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Також ми встановили збільшення активності NO-синтази у гомогенаті печінки тварин у 2,15 рази ($p < 0,001$).

Отримане 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 окиснення ліпідів (ПОЛ). Активація процесів ПОЛ призводить до дисбалансу в системі антиоксидантного захисту, що поглиблює розвиток ускладнень при МС.

Оцінка гормонального дисбалансу в експериментальних тварин при змодельованому МС встановила зниження рівня адипонектину на 33,82 % ($p < 0,05$), підвищення рівня лептину на 35,83 % ($p < 0,05$) та греліну на 28,80 % ($p < 0,05$).

Таким чином, після ЛЛША встановлено підвищення рівня NOx (69,78 %, ($p < 0,05$), зниження NO-синтази (на 41,17 %, ($p < 0,05$), ТБК-АП (на 49,52 %, ($p < 0,05$) та зростання активності СОД (у 1,52 рази, ($p < 0,05$), вмісту GSH (у 1,48 рази, ($p < 0,05$), ЗАА сироватки крові (на 46,77 %, ($p < 0,05$)). Активність каталази була у 1,61 рази нижчою.

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 встановлено значне зростання його рівня в щурів з МС порівняно з контрольною групою – на 35,83 % ($p < 0,05$). ЛЛША продемонструвало найкращий вплив на динаміку зниження рівня лептину та греліну на 14 добу та через 1 місяць ($p < 0,001$).

При дослідженні рівня греліну у тварин відмічено 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.

Баріатричну емболізацію артерій шлунка експериментально проведено у свиней в'єтнамської породи за моделлю, що виконується у клінічних умовах (рис. 7). 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.

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 проведено мікроскопічний аналіз біоптатів слизової оболонки різних відділів шлунка – кардіального, фундального, тіла та антрального, що продиктовано їх структурно-функціональною варіабельністю та особливостями кровопостачання. Також гістологічно досліджено органи, які безпосередньо прилягають до шлунка – підшлункова залоза, печінка, селезінка та дванадцятипала кишка для встановлення ступеня їх ішемічного пошкодження.

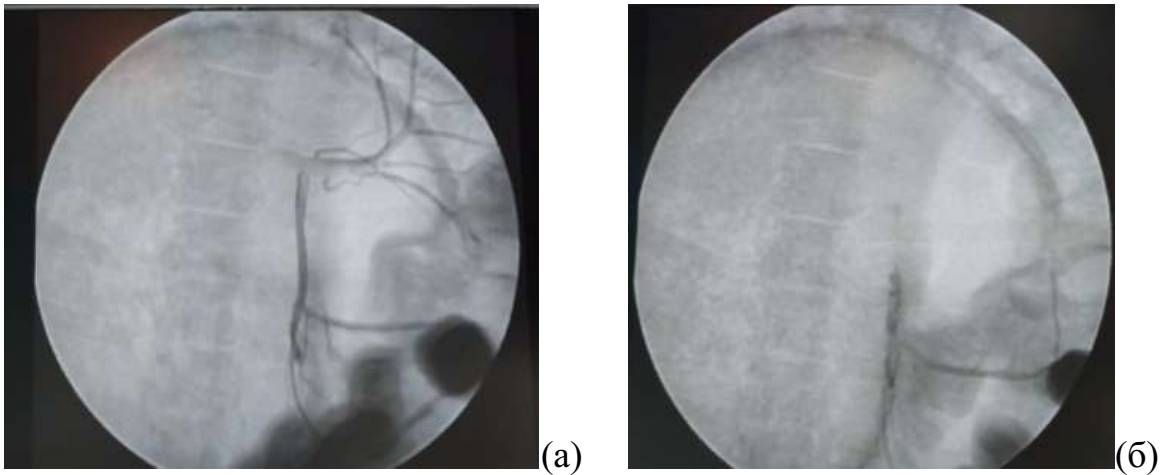


Рисунок 7 – Приклад емболізації лівої шлункової артерії (а – до емболізації, б – після емболізації)

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 (рис.8).

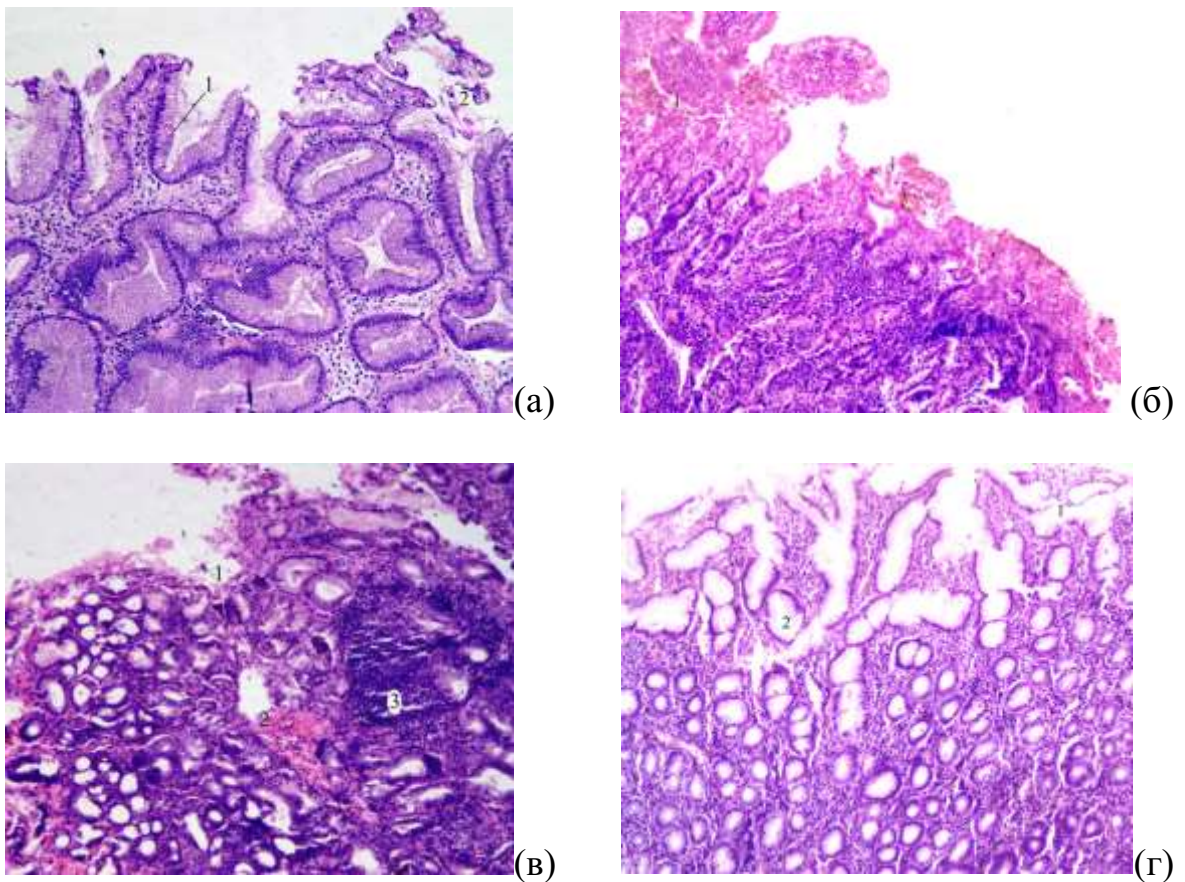


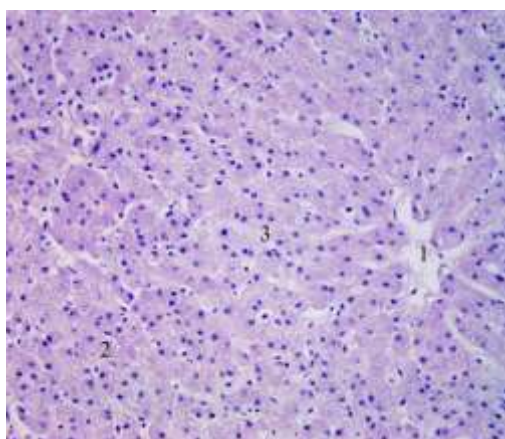
Рисунок 8 – Гістологічні зміни різних відділів шлунка після експериментальної емболізації артерій шлунка (а – кардіальний, б – фундальний, в – тіло, г - антральний). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

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 ерозивання, 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.

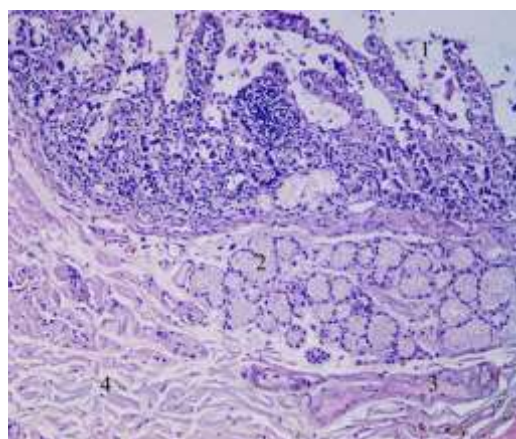
Таким чином, емболізація шлункових артерій викликає низку патологічних змін у слизовій оболонці шлунка у вигляді дистрофічно-десквамативних і деструктивних процесів з формуванням ерозій та виразок, частота яких залежить від об'єму (кількості судин) емболізації. Найбільша частота таких структурних порушень 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: 1 – у фундальному відділі шлунка та 1 – в тілі шлунка;
- при емболізації однієї шлункової артерії також виявлено 2 виразки, локалізовані у фундальному відділі шлунка.

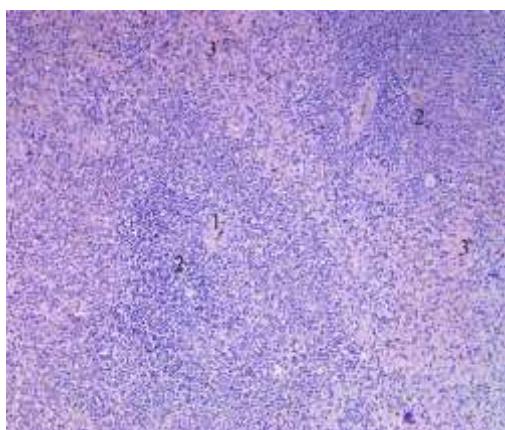
У прилеглих до шлунка внутрішніх органах виникали постемболізаційні розлади мікроциркуляції, які слід трактувати як транзиторні (рис. 9).



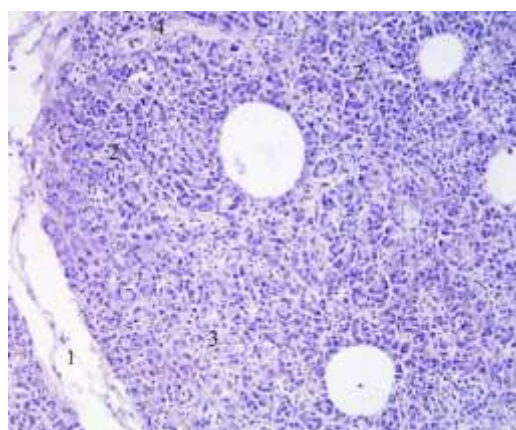
(a)



(б)



(в)



(г)

Рисунок 9 – Гістологічні зміни внутрішніх органів після експериментальної емболізації артерій шлунка (а – печінка, б – дванадцятипала кишка, в – селезінка, г – підшлункова залоза). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$

Результати клінічного етапу дослідження та їх обговорення.

Для аналізу доцільності, ефективності та безпечності виконання емболізації артерій шлунка, як повноцінного типу баріатричної операції, та встановлення в подальшому її місця в структурі даних типів операцій проведено оцінку анатомії лівої шлункової артерії у 175 пацієнтів за даними КТ-ангіографії.

Ретроспективний аналіз КТ-ангіограм показав, 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 %) (рис. 10).

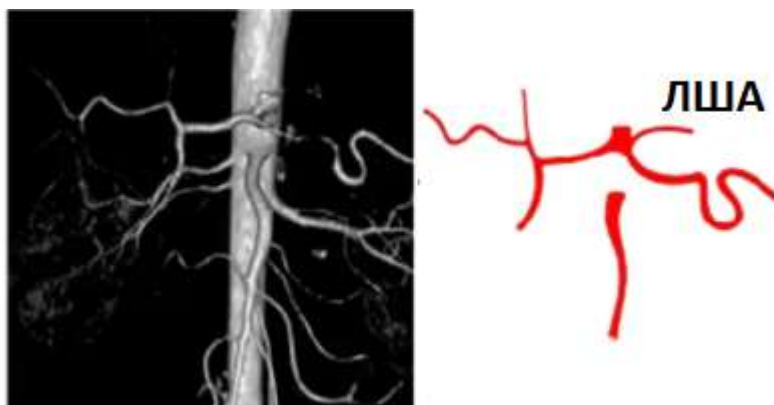


Рисунок 10 – «Класичний» тип (I) відходження ЛША від черевного стовбура.

У 7,27 % випадків поряд із класичним відходженням було діагностовано патологічну звивистість лівої шлункової артерії (рис. 11).

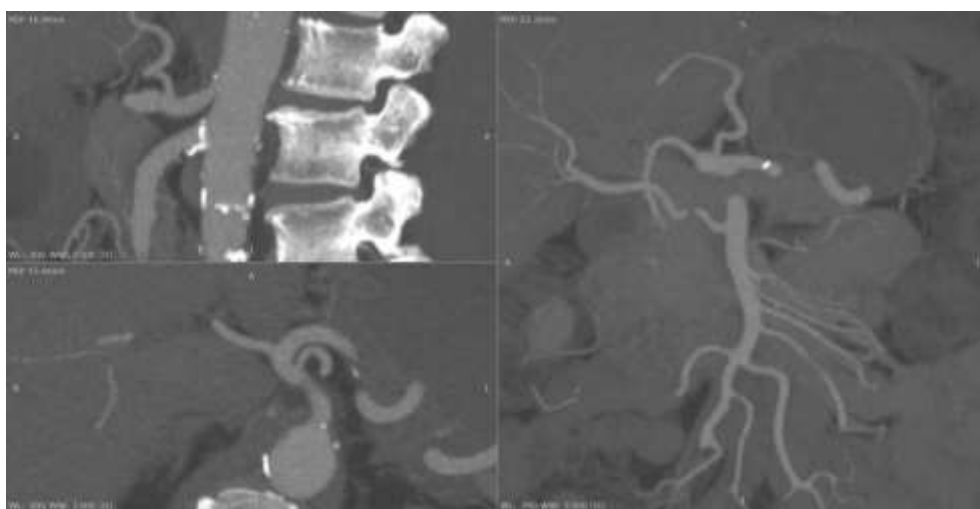


Рисунок 11 – Класичне відходження лівої шлункової артерії + звивистість

Печінково-селезінковий стовбур (тип II) зустрічався у 1,71 % випадків (рис. 12).

У 2 (1,14 %) випадках встановлено печінково-гастральний стовбур (тип III) (рис. 13).

Селезінково-гастральний стовбур (тип V) (рис. 14) було виявлено у 2,86 % випадків, при цьому загальна печінкова артерія відходила від верхньої брижової артерії.

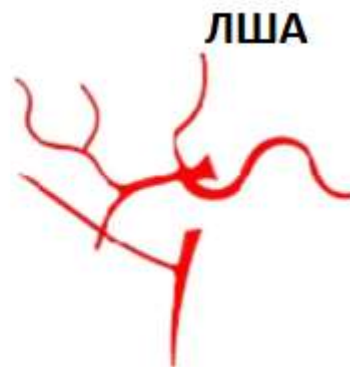
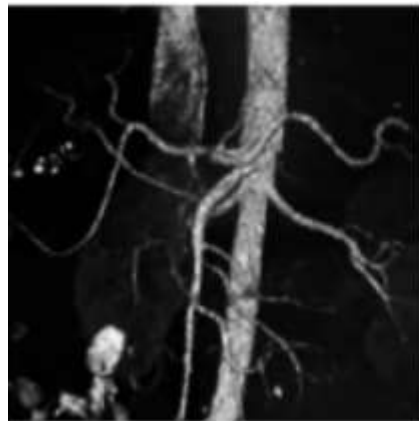


Рисунок 12 – Схема відходження ЛША при печінково-селезінковому типі черевного стовбура.

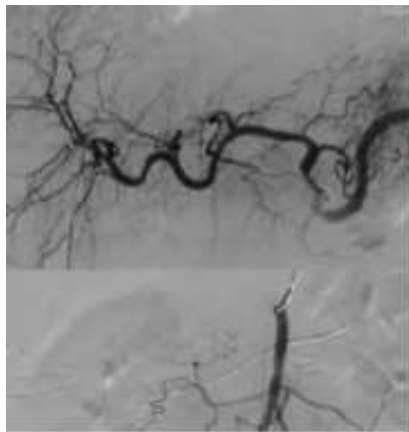


Рисунок 13 – Схема відходження ЛША при печінково-гастральному типі черевного стовбура.



Рисунок 14 – Схема відходження ЛША при селезінково-гастральному типі черевного стовбура.

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.

У нашому дослідженні артеріальний доступ під ультразвуковим контролем здійснювали з трансфеморального доступу на протипагу радіальному 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. 15) в боковій проекції ангіографа.

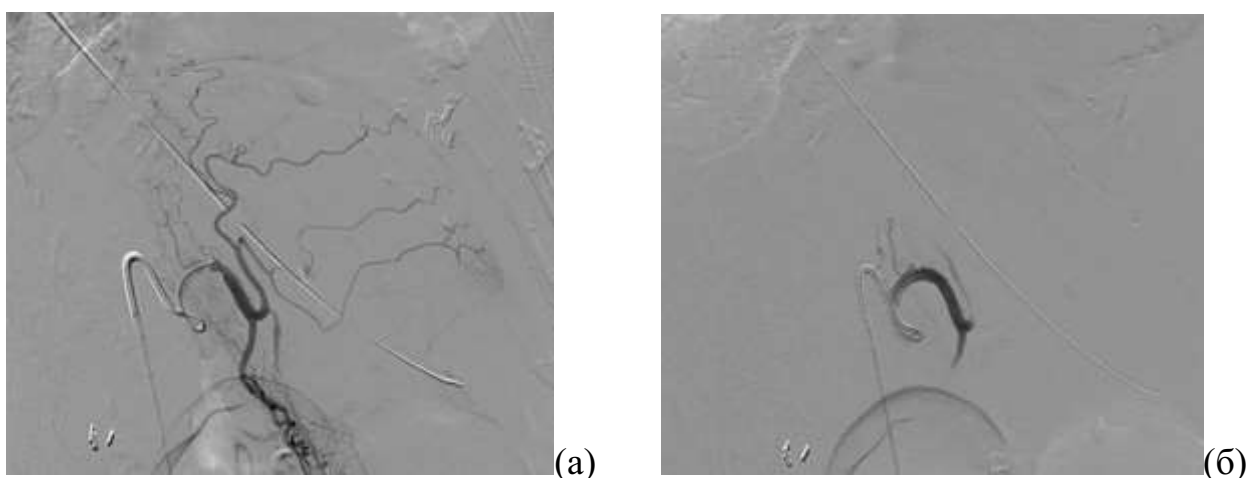


Рисунок 15 – Введення мікрокатетера в устя ЛША (а), введення контрастної речовини в устя ЛША для підтвердження її оклюзії (б)

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 підтверджувалося подальшим введенням контрасту в ліву шлункову артерію. На завершення виконували ціліакографію, 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) (рис. 16).

Приклад успішної емболізації ЛША наведено на рисунку 17.

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.

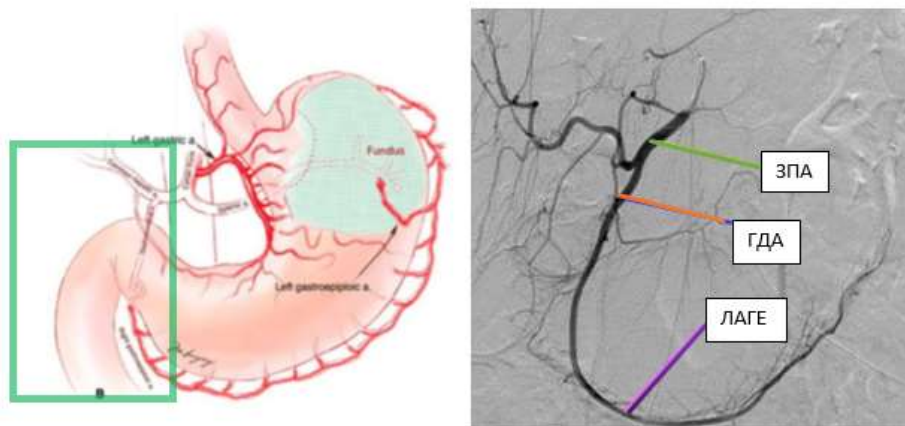


Рисунок 16 – (ЗПА – загальна печінкова артерія, ГДА – гастродуоденальна артерія, ЛАГЕ – ліва артерія гастро-епіпліока)



Рисунок 17 – Хворий О. ІМТ 37,5 кг/м². Целиакографія. Баріатрична емболізація ЛША

Клінічно в передопераційному періоді проведено оцінку молекулярно-генетичних та гормональних маркерів МС. При порівнянні лептину, греліну загального, адипонектину, резистину виявлено статистично значущі відмінності залежно від ступеня ожиріння ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, відповідно). Порівняльна оцінка інших показників метаболічних порушень показала суттєву достовірну різницю між двома групами за такими показниками: інсулін, індекс Саго, аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза, що вказує на

дисбаланс обмінних процесів у пацієнтів з метаболічним синдромом. Кореляційний аналіз зв'язку між ІМТ, HbA1c і досліджуваними гормонами встановив: 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 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.

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 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. 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.

У пацієнтів-носіїв алелі Т гену GHRL (rs696217) порівняно із носіями алелі G через 6 місяців після виконаної рукавної резекції шлунка стверджено достовірно кращі показники зменшення рівня загального греліну (78,80 % проти 67,11 %, $p<0,05$), лептину (66,13 % проти 38,64 %, $p<0,001$). Також констатовано достовірно кращий показник відсотку втрати надлишкової маси тіла через 1 рік спостереження

(66,05 % проти 48,25 %, $p < 0,001$). Найбільший вплив на відсоток зменшення рівня загального греліну (80,45 % проти 55,19 %, $p < 0,001$) та на відсоток втрати надлишкової маси тіла (34,99 % проти 22,90 %, $p < 0,05$) алель T мала у пацієнтів після емболізації артерій шлунка.

У пацієнтів після проведення лапароскопічної рукавної резекції шлунка середній ІМТ через 3 місяці знизився на $5,91 \text{ кг/м}^2$, через 6 місяців – на $10,15 \text{ кг/м}^2$, а через рік після проведення оперативного втручання – на $14,59 \text{ кг/м}^2$. 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 $4,21 \text{ кг/м}^2$, через 6 місяців – на $6,34 \text{ кг/м}^2$, а через рік після проведення оперативного втручання – на $7,90 \text{ кг/м}^2$. 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.

У пацієнтів після проведення БЕА середній ІМТ через 3 місяці знизився 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 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.

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 даний метод доцільніше застосовувати для корекції МС, ніж для суттєвого зменшення ІМТ. Втім навіть показники %ВНМТ в межах 25-30 % є достатніми для початкової нормалізації гормонального гомеостазу, оксидативного стресу, гілкемічного профілю.

Власне і вибір методу БЕА 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, у 7 пацієнтів, яким виконано БЕА, було діагностовано порушення функції зовнішнього дихання згідно з Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale: 3 ступеня – у 5 (71,43 %), 4 ступеня – у 2 (28,57 %) пацієнтів. Із артеріальною гіпертензією 2 ступеня було 4 (57,14 %), 3 ступеня – 3 (42,86 %) особи.

При вивченні показників артеріального тиску виявлено, що зниження маси тіла достовірно призводило до зміни рівнів САТ. Під час обстеження у рамках проведення передопераційної підготовки артеріальна гіпертензія виявлена у 49 (64,47 %) пацієнтів із МС. 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 $(21 \pm 1,2) \text{ мм рт. ст.}$ 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.

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. Прохідність 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 % пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді, лише у 2 (6,25 %) встановлено формування стриктури. Ліквідували це консервативно шляхом бужування.

Залежно від часу діагностики післяопераційна негерметичність шлунка класифікується як рання або пізня. У нашому дослідженні діагностовано 1 (3,13 %) випадок ранньої неспроможності на 3 добу після операції ЛСГ. За наявності даного ускладнення проводили промивання черевної порожнини та налагодження ентерального способу харчування (проведено ендоскопічно). Через 1,5 місяці вдалося консервативно ліквідувати дане ускладнення. На контрольній рентгенографії з зависсю барію витікання його поза просвіт шлунка не було.

У проміжку від 3 місяців 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 %) випадках після ЛСГ. У всіх осіб ці явища були куповані медикаментозно і 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 свідчить

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.

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 в 1 (3,13 %) пацієнта після ЛСГ. Нами виконано повторну лапароскопію, що полегшила діагностику і 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.

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 – гастроплікацію, а у 13,16 % – БЕА.

Згідно з результатами опитувальника SF-36, перед операцією у групі пацієнтів, яким було виконано лапароскопічну гастроплікацію, 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 однорічного 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, показник загальної якості життя, пов'язаної з оцінкою фізичного здоров'я, становив ($54,1 \pm 20,4$) балів, а глобальної якості життя, пов'язаної з оцінкою психічного здоров'я, – ($56,2 \pm 17,3$) балів. Загальний показник якості життя до операції становив

(53,2 ± 20,3) балів. Після однорічного 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 – (80,3 ± 12,4) балів.

Отже, як засвідчують результати даного дослідження, отримані нові дані, які пояснюють патогенетичні механізми метаболічного синдрому залежно від дисбалансу орексигенних та анорексигенних гормонів, генотипів і комбінації генотипів аналізованих генів і на цій основі розпрацьовано нову стратегію хірургічного лікування із застосуванням мініінвазивної ендovasкулярної емболізації артерій шлунка (рис. 18).

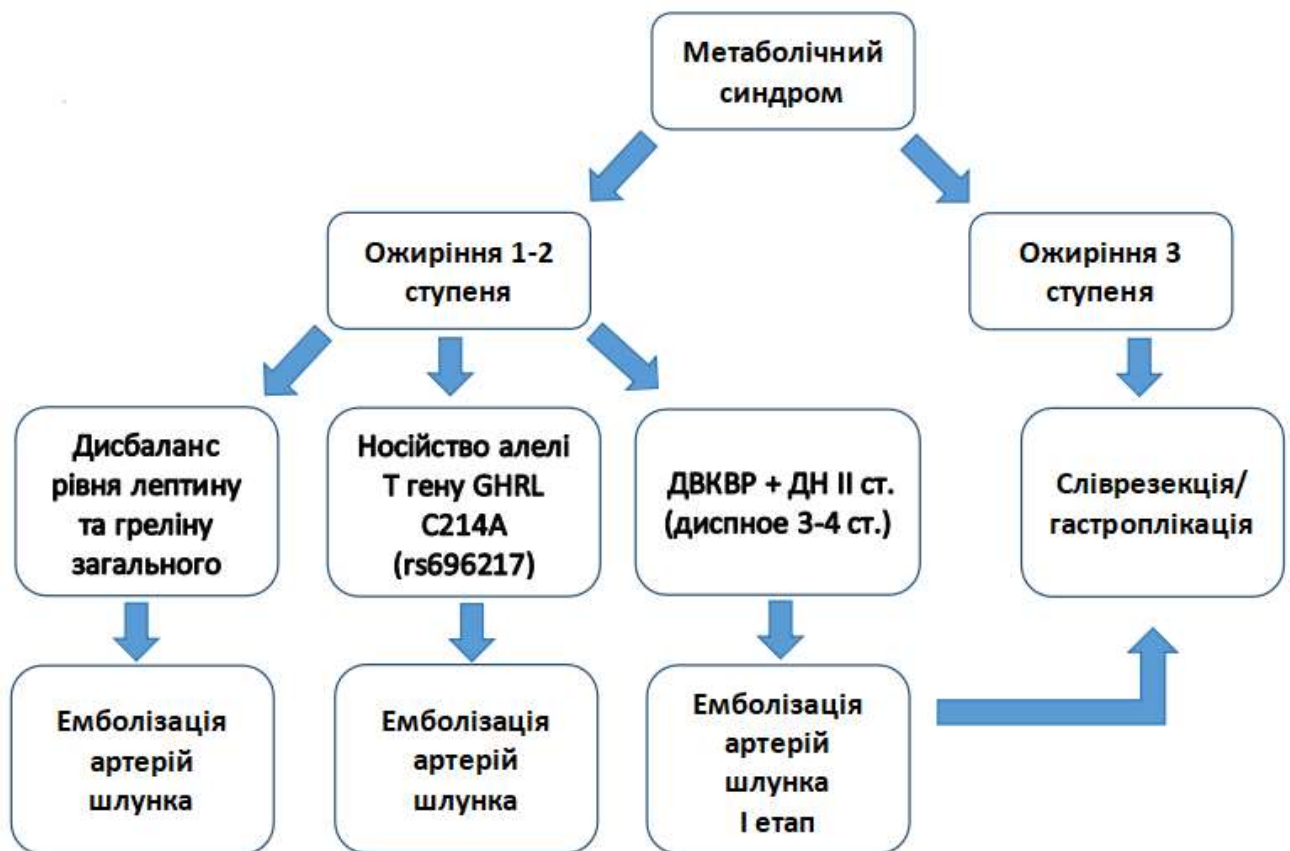


Рисунок 18 – Алгоритм-стратегія вибору типу бариатричної операції

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.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено 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 шоквої 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 рази, $p < 0,001$), резистину (у 2,25 рази, $p < 0,001$), а також зменшення рівнів загального греліну (в 1,73 рази, $p < 0,001$), адипонектину (у 1,67 рази, $p < 0,001$) 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 лептинум 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 баріатричної 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 ЛСТ та ЛГП, відповідно, порівняно з контролем ($4,21 \pm 0,35$) мкмоль). Натомість після БЕА відмічено найкращу динаміку зниження 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

достовірно 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 достовірно 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 Т гену GHRL C214A (rs696217) збільшувала ризик розвитку МС у 3,027 раза ($p=0,029$), а наявність алелі G гену LEPR Q223R (rs1137101) у 2,650 раза ($p=0,002$).

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 Т гену GHRL C214A (rs696217) ($p>0,05$). Після лапароскопічної слівгастректомії констатовано достовірно кращі показники зменшення ІМТ серед носіїв алелі Т 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 Т 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 бариатричних операцій, втім найсуттєвішими вони були після лапароскопічної рукавної резекції шлунка, що обумовлено найбільшим відсотком втрати надлишкової маси. Після бариатричної 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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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., Крицак 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 проаналізовано 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 проаналізовано 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.org/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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

GSH	– відновлений глутатіон
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
IFSO	– міжнародна федерація бариатричної та метаболічної хірургії
LEPR	– рецептор лептину
NOS	– загальна активність NO-синтази
NOx	– загальний вміст нітратів і нітритів
% BMT	– відсоток втрати маси тіла
% BНMT	– відсоток втрати надлишку маси тіла
БЕА	– бариатрична емболізація артерій шлунка
ДПК	– дванадцятипала кишка
ДВКВР	– Дуже високий кардіо-васкулярний ризик
ЗАА	– загальна антиоксидантна активність сироватки крові
КТ	– активність каталази
ЛГП	– лапароскопічна гастроплікація
ЛЛША	– лігування лівої шлункової артерії
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛСГ	– лапароскопічна слівгастректомія
МДА	– малоновий діальдегід
МС	– метаболічний синдром
ОТ	– окружність талії
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
САТ	– середній артеріальний тиск
СГ	– слівгастректомія
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК-АП	– ТБК-активні продукти
ТГ	– тригліцериди
УЗД ОЧП	– ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
ФГДС	– фіброгастроуденоскопія