

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЕТОШКИН

Вячеслав Андреевич

**ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ОЖИРЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гладышев Дмитрий Владимирович
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Классификация ожирения	11
1.2 Бариатрические операции.....	12
1.2.1 Мальабсорбтивные операции.....	12
1.2.2 Рестриктивные	14
1.2.3 Комбинированные операции.....	19
1.2.4 Другие оперативные вмешательства	21
1.3 Золотой стандарт бариатрической хирургии.....	22
1.4 Рецидив ожирения после бариатрической операции.....	26
1.5 Генетические предикторы развития рецидива ожирения	28
1.6 Оценка генетического риска	42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Характеристика выборки.....	46
2.2 Методика операции.....	50
2.3 Ведение пациентов в послеоперационном периоде.....	56
2.4 Секвенирование и биоинформатическая обработка данных	59
2.5 Методы статистического анализа полученных данных	61
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1 Результаты лапароскопической продольной резекции желудка	62
3.2 Результаты предоперационной психологической оценки.....	70
3.3 Предиктивная ценность данных, полученных в ходе предоперационного инструментального и лабораторного обследования в оценке рисков рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.....	73

3.4 Предиктивная ценность генетического профиля пациента в оценке рисков рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100
ПРИЛОЖЕНИЕ	126
Приложение А (справочное). Гены-кандидаты, мутации в которых не ассоциированы с исходом бариатрических операций	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [5].

Избыточная масса тела и ожирение представляют собой серьезные вызовы для систем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Согласно данным ВОЗ за 2016 год, около 39% людей старше 18 лет имеют избыточную массу тела, а 13% страдают ожирением [145]. При сохранении текущих тенденций, к 2030 году до 57,8% взрослого населения мира (примерно 3,3 млрд человек) могут иметь избыточную массу тела, а 1,1 млрд – страдать ожирением [89]. В России в 2016 году доля лиц с избыточной массой тела составляла 62,0%, а с ожирением – 26,2% [2].

Более половины людей, страдающих ожирением, проживают в десяти странах: США, Китае, Индии, России, Бразилии, Мексике, Египте, Германии, Пакистане и Индонезии. Ранее ожирение считалось проблемой преимущественно стран с высоким уровнем дохода, однако сейчас его распространенность растет и в развивающихся государствах, особенно в городских районах. Многие из таких стран сталкиваются с «двойным бременем» заболеваний, когда в одном сообществе сосуществуют недоедание и ожирение, а также высокие уровни инфекционных и неинфекционных заболеваний [90].

Степень разработанности темы исследования

Ожирение является сложным многофакторным заболеванием, развитие которого связано не только с нарушением баланса между потребляемой

и расходуемой энергией, но и с влиянием нейрогуморальных механизмов и внешней среды. Среди таких факторов – высококалорийная диета, увеличение порций, нарушение режима питания, низкая физическая активность, хронический стресс и расстройства пищевого поведения. Кроме того, доказано, что ИМТ на 40-70% обусловлен генетическими факторами, выявлено множество генов, участвующих в регуляции массы тела и метаболизма [5].

Эффективное лечение ожирения требует комплексного подхода, однако на сегодняшний день наиболее действенным методом считается бариатрическая хирургия. Тем не менее рецидивы ожирения после таких операций остаются частым явлением, что создает дополнительные трудности для пациентов и врачей.

В настоящее время активно изучаются факторы, влияющие на результаты бариатрической хирургии, чтобы обеспечить более прецизионный отбор пациентов для различных методов лечения. Генетические исследования, выявляющие факторы, связанные с потерей массы тела после операций, могут помочь разработать стратегии управления массой тела до и после вмешательства, способствовать созданию новых подходов борьбы с ожирением.

Цель исследования

Выявить предикторы рецидива ожирения у пациентов после лапароскопической продольной резекции желудка.

Задачи исследования

1. Оценить результаты лапароскопической продольной резекции желудка.
2. Оценить предиктивную значимость инструментального, лабораторного обследования и психологической оценки пациентов в предоперационном периоде, а также коморбидного фона на результаты лапароскопической продольной резекции желудка.

3. Выявить связь между вероятностью возникновения рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка и генетическими факторами.

4. Определить риски развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка на основе полученных данных.

Научная новизна исследования

Показана низкая прогностическая ценность инструментального, лабораторного обследования и психологической оценки пациентов в предоперационном периоде, а также коморбидного фона в рамках оценки риска рецидива ожирения после продольной резекции желудка.

Установлены новые генетических факторы, ассоциированные с рецидивом ожирения в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической продольной резекции желудка.

Разработана модель, позволяющая прогнозировать повторный набор массы тела и оптимизировать отбор больных на лапароскопическую продольную резекцию желудка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования значительно расширили представления о проблеме рецидива ожирения. Установлено, что результаты рутинного предоперационного обследования пациентов с ожирением (данные лабораторных и инструментальных исследований, антропометрия, коморбидный фон) не позволяют предсказать повторный набор массы тела в отдаленном периоде после продольной резекции желудка.

В ходе дальнейшего изучения выявлено 48 SNP, ассоциированных с повторным набором, и 1 SNP, ассоциированный со стойким снижением массы тела после лапароскопической продольной резекции желудка.

На основе полученных данных предложена модель, позволяющая еще до начала лечения определить риск развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.

Методология и методы исследования

В основу диссертационной работы положено последовательное применение общенаучных методов познания, включающих в себя эмпирические, теоретические и общелогические. Перед определением актуальности, цели и задач исследования проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций.

В исследование включен 81 пациент с ожирением, находившийся на лечении в хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» с целью выполнения бариатрической операции. Всем пациентам в рамках данного исследования выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка. За пациентами велось наблюдение в течение 5 лет.

Критерии включения: мужчины и женщины от 20 до 70 лет; ИМТ более 35; отсутствие бариатрической операций в анамнезе; отсутствие противопоказаний к оперативному лечению; отсутствие психиатрических заболеваний; отсутствие онкологических заболеваний.

Критерии исключения: решение пациента завершить участие в исследовании – отзыв информированного согласия; утеря пациента для связи; смерть пациента; осложнения бариатрической операции.

Работа состояла из нескольких частей, каждая из которых решала отдельную поставленную задачу исследования. В первой части изучены результаты лапароскопической продольной резекции желудка. Пациенты разделены на две группы – по признаку наличия рецидива ожирения через 5 лет после оперативного лечения. Следующим этапом

проведен анализ данных, полученных в ходе предоперационного обследования (инструментального, лабораторного обследования, психологической оценки, а также коморбидного фона), изучено их влияние на

повторный набор массы тела в отдаленном послеоперационном периоде. Кроме того, проведено секвенирование полного экзома архивных образцов крови, полученных ранее в ходе научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека» (одобрен Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании № 119 от 09 февраля 2017 г.). Цель применения этого метода – поиск генетических предикторов рецидива ожирения после продольной резекции желудка.

Для обработки и анализа данных использовали современные методы статистического и биоинформатического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Данные, полученные в ходе инструментального и лабораторного предоперационного обследования пациентов, а также коморбидный фон, психологическая оценка и антропометрия не позволяют определить вероятность рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.

2. Установлена зависимость между вероятностью развития рецидива ожирения у пациентов, перенесших лапароскопическую продольную резекцию желудка, и генетическим профилем.

3. Применение разработанной модели, основанной на 5 SNP, ассоциированных с отдаленными результатами лапароскопической продольной резекции желудка, позволяет определить риск развития ожирения после данной операции.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного исследования определяется достаточным числом наблюдений и применением адекватных методов статистического анализа.

Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России: основные положения диссертационной работы используются в образовательных программах высшего профессионального образования – программах подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по дисциплине 3.1.9. Хирургия и ординатуре по специальности 31.08.67 Хирургия; в дополнительных образовательных программах – повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей-хирургов, что позволяет повысить компетенции слушателей и сформировать самые современные знания метаболической хирургии и персонализированной медицине, применяются в клинической практике отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40».

Результаты исследования доложены на XII Российском конгрессе с международным участием «Метаболический синдром: аспекты и связь с инфекцией COVID-19» (Санкт-Петербург, 2022); XVIII Конгрессе «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2023); VIII Всероссийской научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2023); XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2024).

Основные положения диссертации обсуждены на заседании ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, 2024).

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях из Перечня рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ научной литературы по теме диссертационного исследования, отобраны пациенты, сформирована база данных, проведен анализ полученных данных, предложена модель, позволяющая до начала лечения на основании генетического профиля пациента спрогнозировать развитие рецидива ожирения.

Автор принял непосредственное участие в оперативном лечении 80,25% пациентов, включенных в данное исследование.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений, списка литературы, включающего 237 источников, в том числе 8 отечественных и 229 зарубежных. Диссертация содержит 7 таблиц, 28 рисунков, 5 формул, 1 приложение.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Классификация ожирения

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагноз «избыточная масса тела» или «ожирение» у взрослых устанавливается на основании индекса массы тела (ИМТ): значение ИМТ ≥ 25 свидетельствует об избыточной массе тела, а ИМТ ≥ 30 – об ожирении. ИМТ рассчитывается по формуле:

$$m/h^2, \quad (1)$$

где m – масса тела, кг;

h – рост, м.

Этот показатель признан наиболее удобным инструментом для оценки избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения, так как его применение универсально для обоих полов и всех возрастных групп [145]. Кроме того, ожирение подразделяется на различные степени, которые подробно описаны в таблице 1 [5].

Таблица 1 – Классификация ожирения по ИМТ

Масса тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5- 24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени (экстремальное)	≥ 40	Чрезвычайно высокий

1.2 Бариатрические операции

Все бариатрические операции можно условно разделить по механизму действия на три группы:

1. Мальабсорбтивные.
2. Рестриктивные.
3. Комбинированные.

1.2.1 Мальабсорбтивные операции

Основным принципом мальабсорбтивных операций является уменьшение площади всасывания питательных веществ путем изменения архитектуры тонкой кишки. Исторически это одни из самых первых бариатрических операций, однако сейчас изолировано они применяются крайне редко.

Варианты шунтирующих операций впервые описаны в 1960-х годах и стали популярными конце в 1960-х и начале 1970-х годов, несмотря на большое количество осложнений и значительную смертность, которые связаны с этими процедурами. Популярность, вероятно, связана с успехом в достижении потери массы тела и поддержании результата. Во время этих операций участки кишечника различной длины исключались из пищеварения [36].

Впервые резекцию тонкой кишки для инициации сброса массы тела выполнил V. Henrikson в 1952 году [97]. Пионерами в этой области по праву считаются J.H. Payne и L.T. DeWind, которые в начале 1960-х годов описали методику еюноилеошунтирования и опубликовали результаты хирургического лечения с помощью данного метода [200].

В работе 1963 года J.H. Payne et al. описывается методика тоще-толстокишечного шунтирования. Операция заключалась в следующем: от связки

Трейтца отмеряли 38 см (15 дюймов) тонкой кишки, на этом уровне кишку пересекали, дистальный конец заглушали, между проксимальным концом и поперечноободочной кишкой формировали анастомоз по типу «конец-в-бок». После достижения пациентом «идеальной» массы тела проводилась повторная операция – архитектура ЖКТ восстанавливалась [151].

Впервые методику еюноилеошунтирования описали CD J. Shermahr et al. (1965), J.H. Payneet, L.T. DeWind (1969), затем модифицировали ее и показали эффективность операции на выборке из 80 пациентов: тощая кишка пересекалась на расстоянии 35 см (14 дюймов) от связки Трейтца, дистальный конец заглушали, проксимальный конец анастомозировали по типу «конец-в-бок» с подвздошной кишкой на расстоянии 10 см (4 дюйма) от илеоцекального угла [43, 152]. Эта операция стала одной из самых используемых бариатрических операций в XX веке [36].

В 1966 году H. Buchwaldet, R.L. Varco описана и апробирована на людях методика частичного илеошунтирования: тонкую кишку пересекают на границе ее дистальной и средней трети (примерно 200 см от илеоцекального угла), дистальный конец заглушают, проксимальный анастомозируют со слепой кишкой по типу «конец-в-бок». Данный тип операции преследовал цель избежать рефлюкса кишечного содержимого в терминальные отделы подвздошной кишки и, как следствие, развития энтерита [37].

Разработано множество модификаций классического еюноилеошунтирования, описанного J.H. Payneet, L.T. De Wind. Так, G.B. Starkloff предложил фиксировать часть подвздошной кишки, располагающейся за анастомозом, к тощей кишке и суживать просвет первой, тем самым образуя препятствие рефлюксу химуса в отключенную часть кишки [193].

В 80-х годах H. Dorton создал модификацию данной операции (дуоденоилеальное шунтирование). Опираясь на установленный факт, что попадание пищевого комка в подвздошную кишку сигнализирует о насыщении организма, он предложил полностью исключить тощую кишку из пищеварения. Операция разработана с учетом недостатков и достоинств ранее предложенных

методов и заключалась в следующем: на расстоянии 50 см от илеоцекального угла проксимальную часть подвздошной кишки после выделения инвагинировали в дистальную на протяжении примерно 3 см, образуя антирефлюксный клапан по типу «ниппель», затем кишка пересекалась на расстоянии 5 см от связки Трейтца, и формировали анастомоз по типу «бок-в-бок» между оставленными 5 см тощей кишки и местом дистальнее созданного ранее антирефлюксного клапана [113].

Большое количество осложнений, таких как электролитные нарушения, печеночная недостаточность, нефролитиаз, аутоиммунные заболевания и многие другие, заставили медицинское сообщество отказаться от этих операций. В настоящее время в мире насчитывается малое количество пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства подобного рода, так как большинство пациентов из этой группы умерли или подверглись повторной операции [63].

1.2.2 Рестриктивные

Большое число осложнений после операций, шунтирующих тонкую кишку, подтолкнуло хирургов к разработке иного подхода к бариатрическим манипуляциям. Рестриктивные операции направлены на уменьшение объема желудка, их главная цель – ограничить объем потребляемой пищи. Рестриктивные операции занимают меньше времени, технически проще, наносят меньшую хирургическую травму и являются более физиологичными, поскольку архитектура ЖКТ не изменяется [7, 36].

Гастропластика. Впервые рестриктивную операцию описали и выполнили К.Ж. Printenet, Е.Е. Mason. В 1973 году опубликована статья, где описывалась процедура гастропластики. Суть операции заключалась в следующем: желудок не полностью пересекают от малой кривизны к большой с помощью сшивающего аппарата, оставляя канал диаметром 1,0-1,5 см между верхним и нижним «желудочными мешками», на нижнем «желудочном мешке» формировали

временную гастростомию для питания в раннем послеоперационном периоде (авторы сообщают, что питание per os у пациентов могло быть затруднено из-за послеоперационного отека) [162]. Данная методика не показала хороших результатов по потере массы тела после операции, как и ее модификации: С.А. Gomez (1979) – канал между верхним и нижним «желудочными мешками» укреплялся серозно-мышечными швами; W.G. Pace (1979) – предварительно из середины сшивающего аппарата удаляется несколько скоб, затем производится полное прошивание сшивающим аппаратом желудка от малой кривизны до большой, за счет ранее удаленных скоб между верхним и нижним «желудочными мешками» формируется канал; J.W. LaFave et al. (1979) – полное прошивание сшивающим аппаратом желудка, от малой кривизны до большой, без его пересечения с последующим наложением гастрогастроанастомоза [78, 92, 114].

Вертикальная гастропластика. В 1981 году D.C. Fabito продемонстрировал вертикальную гастропластику. Суть метода заключалась в вертикальном наложении сшивающего аппарата на 1/3 длины желудка с формированием узкого канала у малой кривизны [36]. В том же году H.L. Lawson et al. усовершенствовали методику, укрепив выходной отдел канала силиконовым кольцом [36, 123]. В 1982 году E.E. Maisson предложил формировать ограничительное кольцо через «окно» в желудке, чтобы оно полностью охватывало выходной канал [132]. Этот вариант вертикальной гастропластики оказался наиболее удачным, его активно использовали в конце XX века, однако не был лишен недостатков и уступил свое место менее травматичным, более эффективным и более физиологичным процедурам [63].

Бандажирование желудка происходит исторически из модификации фундопликации по Ниссену. L.H. Wilkinson (1981) описал уменьшение избыточной массы тела у пациентов, перенесших данную операцию. В этом варианте после выполнения фундопликации желудок полностью оборачивали синтетической сеткой. [235] Независимо от L.H. Wilkinson подобная методика выполнена M. Molinaet, H.E. Oria (1972) и K. Kolle (1972) [7, 36]. В 1985 году Bashouret Hill предложил заключать в сетку не весь желудок, а только его часть. В

1986 году L.I. Kuzmak внедрил в практику регулируемый бандаж желудка, силиконовый бандаж соединяли с имплантируемой под кожу порт-системой, с помощью которой изменялось давление в бандаже [36].

В 1993 году R. Broadbent et al. и A. Catona et al. одновременно продемонстрировали возможность выполнения бандажирования желудка лапароскопически [33, 116]. В том же году M. Velachew et al. и P. Forsell et al. независимо друг от друга провели лапароскопическое бандажирование желудка регулируемым бандажом [75, 115].

Техника выполнения бандажирования желудка заключается в следующем: первым этапом выполняют препаровку тканей кардиального отдела желудка, формируют позадижелудочный тоннель – ложе для бандажа, затем на подготовленное место имплантируют бандаж (примерно на 1-2 см ниже кардиоэзофагеального перехода), калибруют объем «малого желудочка» (он не должен превышать 15-20 мл), бандаж перитонизируют стенкой желудка, производят установку регуляционного порта под кожу [6].

Баллонирование желудка. Одно из самых ранних упоминаний того, что наличие в желудке инородного тела приводит к снижению массы тела, опубликовано M. DeVakey в 1939 году [48]. Впервые использовать данный факт в лечении ожирения предложили O.G. Niebenet, H. Nabroe. В 1982 году они опубликовали статью, где описали введение баллона в желудок с помощью зонда и его последующего раздувания. Несмотря на то, что баллон самопроизвольно сдувался через несколько суток, авторы отмечали снижение массы тела у испытуемых [95].

В начале 1980-х годов, подхватив идею установки баллона в желудок для снижения массы тела, L. Garrenet, M. Garren разработали «желудочный пузырь Гаррена-Эвардса»: баллон изготавливали из полиуретана, имел форму полого цилиндра, снабжался клапаном, наполнялся 220 мл воздуха и был рассчитан на установку в желудок с помощью эндоскопа на 4 месяца. Но из-за большого количества осложнений к концу 1980-х его производство прекратилось [88].

В 1987 году на международной конференции «Obesity and the Gastric Balloon: A Comprehensive Workshop», посвященной перспективам баллонирования желудка, рекомендованы следующие требования к желудочному баллону:

1. Конструкция из высококачественного силиконового эластомера.
2. Заполнение физиологическим раствором.
3. Сферическая форма с гладкой поверхностью.
4. Рентгеноконтрастный маркер.
5. Объем регулируется от 400 до 500 мл.

Разработаны показания и ограничения к установке баллона:

1. Баллон устанавливается временно.
2. Индекс массы тела больше 30 кг/м².
3. Отсутствие операций на желудке в анамнезе.
4. Допустимо использование у пациентов с чрезмерным ожирением для предоперационного снижения массы тела.
5. Возможно использовать у пациентов, которым противопоказано хирургическое вмешательство, либо пациентов, которые на него не согласны.

Вышеперечисленные принципы хорошо себя зарекомендовали и используются по сей день [200].

TransPyloric shuttle (TPS) – это специальное устройство, представляющее собой 2 сферы разного размера, скрепленные между собой гибким шнуром. TPS устанавливается эндоскопически так, что большая сфера располагается в желудке, а малая в ДПК во время перистальтики: это устройство закупоривает выход из желудка, тем самым замедляя его опорожнение. Устройство удаляется через 12 месяцев. Рандомизированное слепое исследование показало, что применение TPS позволяет сбросить пациентам в среднем 9,5% от исходной массы тела (в группе контроля у пациентов, которые получали плацебо, снижение массы тела за 12 месяцев составил 2,8%) [27].

Продольная резекция желудка традиционно относится к рестриктивным операциям. Изначально она предложена Р. Marceu et al. (1993) как модификация

этапа билиопанкреатического шунтирования [30]. В классической методике, описанной N. Scopinaro (1979), выполнялась горизонтальная резекция желудка [29]. В начале 2000-х годов, принимая во внимание высокую частоту осложнений у пациентов с экстремальным ожирением, J.P. Regan et al. (2003) предложили двухэтапный подход к выполнению шунтирования желудка. Первым этапом выполнялась продольная резекция желудка, а через какое-то время после того, как пациент терял массу тела, выполнялось шунтирование [52]. Однако вскоре заметили, что пациенты во многих случаях достигали оптимального результата и без проведения второго этапа, что позволило рекомендовать продольную резекцию желудка как самостоятельную операцию [120].

Техника выполнения продольной резекции желудка заключается в следующем: первым этапом производится мобилизация большой кривизны желудка, начиная на 3 см каудальнее привратника до левой ножки диафрагмы, затем с помощью сшивающих аппаратов производится резекция желудка вдоль малой кривизны, ориентиром является калибровочный зонд, установленный в желудок, в итоге остается трубчатый желудочный мешок объемом около 100-150 мл [121].

Гастропликация. Первое описание гастропликации сделал L.L. Tretbar в 1976 году, однако активное использование данной методики началось после описания ее лапароскопической модификации M. Talebpouret, B.S. Amoli [79, 196]. Авторы стремились создать метод, похожий на продольную резекцию желудка, но который предъявлял бы меньше требований к техническому оснащению [117]. Техника выполнения гастропликации заключается в следующем: первым этапом производится мобилизация большой кривизны желудка, начиная на 3 см краниальнее привратника до левой ножки диафрагмы, затем, ориентируясь на калибровочный зонд, на большую кривизну накладывается два ряда швов, которые вворачивают большую кривизну, тем самым уменьшая объем желудка [118].

Эндоскопическая гастропликация. Существует несколько модификаций, позволяющих проводить гастропликацию эндоскопически. TOGA (transoral

gastroplasty) использует степлер специальной конструкции, который вводится под контролем эндоскопа и устанавливается вдоль малой кривизны, затем с помощью вакуума под бранши степлера подводятся передняя и задняя стенка желудка, они пришиваются, и таким образом, продвигаясь по желудку, формируется трубка диаметром 20 мм [181]. Методика POSE (primary obesity surgery endolumenal) подразумевает наложение 7-9 эндоскопических анкерных швов в области дна желудка и 3-4 в области антрального отдела, анкерные швы создают складки из стенок желудка, тем самым уменьшая его объем [214]. Эндоскопическая эндолюминальная рукавная гастропликация с помощью системы OverStitch описана G. Lopez-Nava et al. (2015): в начале с помощью аргоноплазменного коагулятора на передней и задней стенках желудка отмечаются границы пликации, ориентируясь на них, накладываются швы [64].

1.2.3 Комбинированные операции

Комбинированные оперативные вмешательства в бариатрической хирургии сочетают в различной степени рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты [7].

Шунтирование желудка. Первую операцию шунтирования желудка описали E.E. Masonet, C. Ito в 1967 году, авторы предложили выполнять горизонтальное пересечение желудка, разделяя его тем самым на две части (20% и 80%) с последующим наложением впередиободочнокишечного гастроэнтероанастомоза на «малый желудок» [131].

В 1977 году J.F. Alden модифицировал шунтирование желудка. Автор описал методику, где желудок горизонтально разделяется степлерным швом, но не пересекается, на «малый желудок» формируется впередиободочнокишечный гастроэнтероанастомоз [15].

В том же году W.O. Griffen et al. усовершенствовали методику J.F. Alden, предложив накладывать на «малый желудок» анастомоз по Ру [93].

Билиопанкреатическое шунтирование. В 1979 году N. Scopinaro описал и продемонстрировал эффективность билиопанкреатического шунтирования. Суть операции заключается в следующем: выполняется горизонтальная резекция желудка, при этом необходимо сделать отступ по большой кривизне 15 см, а по малой – 5 см от угла Гиса, затем от илеоцекального угла отмеряют 250 см, пересекают кишку и формируют гастроэнтероанастомоз, на расстоянии 50 см от илеоцекального угла – энтероэнтероанастомоз между подвздошной кишкой и билиопанкреатической петлей [29].

P. Marceu et al. в 1993 разработали модификацию билиопанкреатического шунтирования: выполнялась продольная резекция желудка, двенадцатиперстная кишка (ДПК) не отсекалась от желудка, но на нее накладывался скрепочный шов, препятствующий прохождению пищи из желудка в ДПК, от илеоцекального угла отмеряли 250 см, на этом уровне формировали анастомоз с ДПК проксимальнее скрепочного шва, в конце создавали анастомоз на расстоянии 100 см от илеоцекального угла с билиопанкреатической петлей [30]. Однако у пациентов наблюдалась несостоятельность скобочного шва на ДПК, восстановление «естественного» пассажа пищи и, как следствие, рецидив ожирения [36]. Для решения этой проблемы D.W. Hessel, D.S. Hess в 1998 году предложили свою модификацию билиопанкреатического шунтирования, а именно отсечение ДПК от желудка и анастомозирование питательной петли с привратником по типу «конец-в-конец» [99].

Дуоденальное шунтирование с одним анастомозом. В 2007 году A. Sanchez-Pernaute et al. предложили свой вариант билиопанкреатического шунтирования по Hess, который назвали дуоденоилеальное шунтирование с одним анастомозом и продольной резекцией желудка (Single anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy, SADI-S). Технически операция отличалась от вышеописанной тем, что вместо анастомоза по Ру анастомозировали желудок с петлей подвздошной кишки на расстоянии 200 см от илеоцекального угла без пересечения последней [163]. В 2016 В. Mitzman et al. модифицировали операцию А. Sanchez-Pernaute, предложив формировать

анастомоз на расстоянии 300 см от илеоцекального угла, в их редакции операция имеет название «желудочно-кишечная пилорус-сохраняющая операция» (Stomach intestinal pylorus-sparing surgery, SIPS) [195]. В 2018 году Международная федерация хирургии ожирения и метаболических нарушений (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, IFSO) объединило эти операции и их модификации под общим названием «дуоденальное шунтирование с одним анастомозом» (one anastomosis duodenal switch, OADS).

Мини-гастрошунтирования. В 2001 году R. Rutledge выпустил статью, где продемонстрировал эффективность (на 1274 пациентах) и описал методику мини-гастрошунтирования (в литературе можно встретить следующие названия данной операции: Mini gastric bypass (MGB), One anastomosis gastric bypass (OAGB), Omega loop gastric bypass (OLGB), Single anastomosis gastric bypass (SAGB) – выполняется пересечение желудка на месте перехода антрального отдела в тело, затем из малой кривизны формируется трубчатая структура («малый желудок»), по типу продольной резекции, от связки Трейтца отмеряется 200 см, на этом уровне выполняют впередиободочнокишечный гастроэнтероанастомоз с ранее сформированным «малым желудком» [180, 200].

1.2.4 Другие оперативные вмешательства

Электростимуляция желудка. В основе электростимуляции желудка лежит технология снижения массы тела с помощью имплантируемых электронейростимуляторов нервов желудка. Стимулятор устанавливается подкожно, а его электроды имплантируются лапароскопически в стенку желудка. Стимуляция симпатических нервов желудка приводит к замедлению продвижения пищи по ЖКТ, появлению раннего чувства насыщения [7].

Аспирационная терапия. В 2013 году опубликована работа, демонстрирующая эффективность и безопасность аспирационной терапии при

лечении ожирения. Суть метода заключалась в эндоскопическом наложении гастростомы и присоединению к ней устройства AspireAssist, с помощью которого через 20 мин после приема пищи пациенты «вымывали» желудочное содержимое путем ирригации через AspireAssist 200-300 мл воды, а потом аспирации содержимого до чистых промывных вод. Исследование показало, что данный метод позволил испытуемым сбросить 18,5% от исходной массы за 12 месяцев [21].

1.3 Золотой стандарт бариатрической хирургии

В настоящее время бариатрическая хирургия становится все более популярной в лечении пациентов с тяжелым ожирением, предложен достаточно большой перечень бариатрических операций, однако, по данным IFSO, активно используются всего 6 видов операций: продольная резекция желудка (57,52%), шунтирование желудка с анастомозом по Ру (30,36%), дуоденальное шунтирование с одним анастомозом (6,91%), регулируемое бандажирование желудка (1,45%), установка внутрижелудочного баллона (0,41%), на другие хирургические и эндоскопические операции приходится 2,14% и 0,23% соответственно [25, 26, 73]. Несмотря на потенциальную перспективность эндоскопических методов лечения ожирения и активную исследовательскую заинтересованность в этой теме, они не зарекомендовали себя как самостоятельные эффективные методы лечения и по данным IFSO на 2018 год, их общая доля среди вариантов бариатрических операций наименьшая [25, 200].

Шунтирование желудка с анастомозом по Ру считается золотым стандартом в бариатрической хирургии, этот вид оперативного вмешательства используется уже более 50 лет. Он хорошо себя зарекомендовал и до 2014 года являлся самым выполняемым видом хирургического лечения ожирения, однако с 2014 года уступил свое место продольной резекции желудка [25, 200]. В 2018 году

опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования SM-BOSS, сравнивающего исходы шунтирования желудка с анастомозом по Ру (110 пациентов) и продольной резекции желудка (107 пациентов) через 5 лет. Авторам не удалось найти значимой разницы в снижении ИМТ между этими двумя операциями (на 61,1% для продольной резекции желудка и 68,3% для шунтирования желудка с анастомозом по Ру, $p=0,22$), ремиссия сахарного диабета наблюдалась у 61,5% и 67,9% соответственно ($p=0,99$) [57].

В многоцентровом рандомизированном исследовании SLEEVEPASS продемонстрированы сходные результаты, через 5 лет после операции (шунтирование желудка с анастомозом по Ру – 119, продольная резекция желудка – 121 пациентов) не выявлено клинически значимой разницы в потере массы тела, ремиссия сахарного диабета 2 типа наблюдалась у 37% после рукавной гастрэктомии и у 45% после желудочного шунтирования ($p>0,99$) [56]. Однако при объединении результатов исследований SLEEVEPASS и SM-BOSS обнаружено, что шунтирование желудка с анастомозом по Ру индуцировала большую потерю массы тела, чем продольная резекция желудка [119].

IFSO сообщает, что при анализе операций, зарегистрированных в IFSO Global Registry с 2012 по 2016 гг., послеоперационная потеря массы тела в течение одного года у пациентов после продольной резекции и шунтирования желудка с анастомозом по Ру составила 29,1% и 30,0% соответственно, в равной степени наблюдалась ремиссия сахарного диабета [26].

Кроме того, N. Zhang et al. обнаружили аналогичную частоту ремиссии между SG и RYGB по таким нозологиям, как апноэ сна (91,2% против 82,8%), гиперлипидемии (63% против 55,8%), артериальной гипертензии (38,8% против 52,9%) [173].

В то же время W.J. Lee et al. (2011) провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, чтобы сравнить ремиссию сахарного диабета 2 типа у пациентов после билиопанкреатического шунтирования и продольной резекции желудка. Через 12 месяцев после операции ремиссия сахарного диабета 2 типа достигнута у 28 (93%) в группе

билиопанкреатического шунтирования и у 14 (47%) в группе продольной резекции желудка ($p=0,02$) [77].

Продольная резекция технически более простая операция, которая связана с меньшими рисками, чем шунтирование желудка с анастомозом по Ру [122].

В работе M.R. Janik et al. (2018) показано, что шунтирование желудка с анастомозом по Ру, по сравнению с продольной резекцией желудка, связано с более высоким риском несостоятельности швов полых органов (1,01% против 0,47%, $p=0,019$) и повторным хирургическим вмешательством в течение 30 дней после операции (2,49% против 0,89%, $p<0,001$), показано, что среднее время операции при шунтировании больше (122 против 84 минут, $p<0,001$) [182]. В ретроспективном когортном исследовании. По данным O. Reges et al. (2018) смертность в группе пациентов, которым выполняли шунтирование желудка с анастомозом по Ру (18 из 1388) выше, чем в группе продольной резекции желудка (26 из 3362) [22]. J.Y. Park, Y.J. Kim (2015) не обнаружили разницы по частоте послеоперационных осложнений и потери массы тела в течение 36 месяцев у пациентов после продольной резекции желудка (104) и шунтирования желудка с анастомозом по Ру (236) [149].

Одним из осложнений шунтирования желудка с анастомозом по Ру является кишечная непроходимость, которая встречается в 1,5-5% случаев [184]. Кишечная непроходимость зачастую возникает вследствие образования послеоперационной внутренней грыжи, которая не встречается после продольной резекции желудка. Преимуществами данного оперативного лечения является сохранение пилоруса, предотвращение демпинг-синдрома и постпрандиальной гипогликемии – хорошо известных осложнений шунтирования желудка с анастомозом по Ру [122].

Продольная резекция желудка отличается от рестриктивных операций эффективностью, сравнимой с хирургическими вмешательствами с мальабсорбтивным компонентом. Еще в 2007 году J. Melissas et al. заметили, что после продольной резекции ускоряется опорожнение желудка, у пациентов отсутствует или слабо выражено чувство тошноты [189].

Помимо этого, отмечено, что продольная резекция желудка вызывает повышение GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) после еды, сравнимое с таковым при шунтировании желудка. GLP-1 представляет собой инкретиновый гормон, секретируемый L-клетками дистального отдела кишечника в ответ на прием пищи, он благотворно влияет на массу тела и метаболизм глюкозы, поскольку способствует секреции инсулина, ингибирует опорожнение желудка, секрецию глюкагона и глюконеогенез. Механизм влияния продольной резекции на GLP-1 неясен, предполагается, что ускоренный транзит химуса по ЖКТ после продольной резекции вызывает раннюю стимуляцию L-клеток дистального отдела кишки. Замечено, что GLP-1 повышается при введении питательных веществ непосредственно в двенадцатиперстную кишку [121, 174]. После продольной резекции желудка отмечено повышение пептида YY сопоставимое с таким, которое наблюдается при шунтировании желудка. Пептид YY анорексигенный пептид, вырабатываемый L-клетками подвздошной и толстой кишки, в ответ на прием пищи, в дополнение этому пептид YY увеличивает абсорбцию питательных веществ в подвздошной кишке, ингибирует желудочную и панкреатическую секрецию, ослабляет сокращение желчного пузыря и замедляет опорожнение желудка [94, 121]. Кроме того, после продольной резекции желудка снижается уровень грелина, предположительно за счет того, что при данном виде операции резецируется дно желудка, клетки которого являются основными производителями грелина в организме. В физиологических условиях уровень грелина повышается во время голодания и снижается после приема пищи, он также подавляет секрецию инсулина [121].

Учитывая все вышесказанное, можно прийти к заключению, что лапароскопическая продольная резекция более быстрая и безопасная процедура, которая имеет аналогичные преимущества и меньший риск долгосрочных осложнений по сравнению с шунтированием желудка с анастомозом по Ру. К тому же, несмотря на то, что ASMBS считает шунтирование желудка золотым стандартом в бариатрической хирургии, хирурги во всем мире предпочитают продольную резекцию желудка [122].

Не стоит забывать, что продольная резекция желудка при неэффективности может быть трансформирована в мини-гастрошунтирование [6].

1.4 Рецидив ожирения после бариатрической операции

Рецидивы ожирения после бариатрических операций встречаются не так редко, как этого бы хотелось пациентам и врачам. Причины рецидивов принято разделять на несколько групп:

1. Гормональный дисбаланс.
2. Несоблюдение диеты.
3. Физическое бездействие.
4. Психиатрические заболевания.
5. Хирургические факторы.

Ранее уже обсуждалась роль грелина, пептида YY и глюкагоноподобного пептида-1 в развитии ожирения. В этом процессе имеет важное значение лептин. У пациентов с рецидивом ожирения после бариатрических операций со временем наблюдалось снижение этих показателей. Гипогликемия связана с развитием рецидива ожирения, и вероятность его возникновения составляет $\geq 10\%$ у пациентов с гипогликемией после операции. Однако высокие уровни этих показателей не могут быть использованы для прогнозирования рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка, поэтому их анализ не включен в это исследование [62, 232].

Основной механизм похудения – это создание дефицита калорий, бариатрическая операция способствует достижению этой цели, внося определенные изменения в анатомию и физиологию желудочно-кишечного тракта и позволяя уменьшить чувство голода и ускорить наступление чувства насыщения. Тем не менее установлено, что при несоблюдении диетических рекомендаций в послеоперационном периоде по тем или иным причинам, у

каждого второго пациента развивается рецидив ожирения в послеоперационном периоде [126, 231].

Немалую долю в снижении и поддержании массы тела после оперативного вмешательства занимает физическая активность в послеоперационном периоде. Риск формирования рецидива ожирения повышается при малоподвижном образе жизни, как показано в исследовании R.H. Freire et al. (2012) [74].

Наличие у пациентов депрессии либо иных подтвержденных психиатрических заболеваний часто способствует развитию рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде [62].

Прецизионное соблюдение методики выполнения операции – залог стабильного результата. Показано, что неправильно сформированный при продольной резекции желудка «желудочный мешок» способствует дилатации последнего. I. Braghetto et al. (2012) показали, что в отдаленном послеоперационном периоде оставляемая часть желудка у пациентов с диагностированным рецидивом ожирения может достигать 0,5 л [112]. С худшим исходом связано несоблюдение размера оставляемой части желудка и диаметр гастроэноанастомоза при выполнении гастрощунтирования с анастомозом по Ру [110].

Четкое следование описанным методикам операции, предоперационной подготовки, послеоперационного ведения пациентов, контроль выполнения рекомендаций, высокая комплаентность и регулярное их обследование в большинстве случаев позволяет предотвратить повторный набор массы тела [62].

Тем не менее, сохраняется проблема идентификации предоперационных факторов развития рецидива ожирения и неудовлетворительных результатов. Анализ возраста, начального ИМТ и коморбидного фона не во всех случаях позволяет точно предопределить результат бариатрического лечения [62].

В литературе описано множество генетических локусов, которые могут влиять на предрасположенность к ожирению. Эти же участки могут играть роль в успешности хирургического лечения ожирения. Исследование этих генетических факторов в контексте рецидива ожирения после бариатрической операции может

помочь разработать эффективные стратегии управления массой тела до и после хирургического вмешательства. Это может помочь определить, какой вид лечения будет наиболее подходящим для каждого конкретного случая, и разработать новые методики [12].

1.5 Генетические предикторы развития рецидива ожирения

FTO (fat mass and obesity associated gene) – ген, располагающийся во 2 суббэнде, 2 бэнде, 1 области длинного плеча 16 хромосомы. В 2007 году при исследовании множества популяций выявлена ассоциация SNP (single nucleotide polymorphisms, одиночные нуклеотидные полиморфизмы) данного гена с повышенным ИМТ [71].

В исследовании M.A. Sarzynski et al. (2011), которое проведено на выборке SOS (Swedish obese subjects) (2010 пациентов прошли хирургическое лечение, из них желудочное шунтирование – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%), обнаружено, что после бандажирования желудка у носителей G-аллеля (G/X) *FTO* rs16945088 максимальная потеря массы тела, в среднем, на 4,1 кг меньше по сравнению с гомозиготами по аллелю А (А/А). Ни один из изучаемых вариантов *FTO* (rs1421085, rs1121980, rs8050136, rs7190492, rs16945088) не ассоциирован с рецидивом ожирения через 6 лет после бариатрической операции [24, 187].

В работе D. Velázquez-Fernández et al. (2017) проанализированы 4 SNP гена *FTO* (rs8050136, rs9939609, rs16945088) у 240 пациентов, перенесших операцию желудочного шунтирования. За пациентами наблюдали в течение 2 лет: не выявлено ассоциаций между изучаемыми SNP *FTO* и результатами бариатрической операции [19].

В исследовании M. Bandstein et al. (2015) включено 214 пациентов, которым выполнялои желудочное шунтирование, за испытуемыми наблюдали 2 года.

Авторы изучали SNP rs9939609 FTO. Показано, что при наличии у исследуемых дефицита витамина D перед операцией, носительство гомозиготного аллеля А (А/А) ассоциировано с большей потерей массы, чем у лиц-носителей аллеля Т (Т/Х) [215].

Тот же SNP изучали Т.Н. Liou et al. (2011), в группу исследования вошли 149 пациентов, которым выполнено лапароскопическое бандажирование желудка и 371 пациент после лапароскопического мини шунтирования желудка, за испытываемыми наблюдали в течение 6 месяцев. Во второй группе показан такой же результат, как в работе, описанной выше. В группе бандажирования не выявили ассоциации потери массы тела и SNP rs9939609 FTO [65].

SNP rs9939609 FTO изучался в работе D.A. de Luis et al. (2012). В исследование включено 119 пациентов, которым выполнено билиопанкреатическое шунтирование. Авторы сравнивали две группы: дикий тип (Т/Т) и мутантный тип (Т/А, А/А). Через 3 месяца отмечена ассоциация дикого типа с большей потерей массой тела, через 6 и 12 месяцев разницы между группами не выявили [60].

G.K. Rodrigues et al. разделили пациентов по наличию SNP rs9939609 FTO на две группы: дикий тип (Т/Т) и мутантный тип (Т/А, А/А). В исследовании участвовали 146 пациентов, перенесших шунтирование желудка. В течение первых 24 месяцев разница между группами не наблюдалась, но у пациентов с мутацией rs9939609 гена FTO чаще возникал рецидив ожирения, причем он формировался раньше, чем в контрольной группе [11].

В исследовании N.L. Kops et al. (2018) не обнаружено зависимости между SNP rs9939609 FTO и скоростью потери массы тела после шунтирования желудка в течение двух лет [68]. P.F.S. Novais et al. (2016) пришли к таким же результатам, наблюдая за 351 женщиной после желудочного шунтирования в течение 12 месяцев [81]. Ö. Balasar et al. (2016) не обнаружили в процессе исследования подобной зависимости у пациентов после продольной резекции желудка, наблюдение велось в течение 6 месяцев [205].

В исследование N. Figueroa-Vega et al. (2016) включено 15 человек с ожирением, которым выполнена продольная резекция желудка, за испытываемыми наблюдали в течение полугода после операции. Авторы изучали SNP rs9930506 FTO и показали, что гомозиготы по аллелю А (А/А) показали худший темп снижения массы тела за 6 месяцев, чем носители G-аллеля (G/X) [61].

Ген *MC4R* кодирует 4 тип меланокортинового рецептора, который экспрессируется в ЦНС. На биологических моделях показано, что данный рецептор участвует в пищевом поведении, его повреждение приводило к развитию ожирения у модельных животных, показана ассоциация с мутациями в гене MC4R с ожирением и резистентностью к инсулину у людей [44, 197]. Кроме того, показано, что 4 тип меланокортинового рецептора может влиять на исходы бариатрических операций. I.J. Natoum et al. (2012) продемонстрировали, что мыши, нокаутированные по этому рецептору, намного хуже теряют массу тела после шунтирования желудка [134].

В исследовании N. Javanrouh et al. (2020) проведенном на выборке Tehran Obesity Treatment Study (424 пациента, которым выполнена одна из следующих операций: продольная резекция желудка, шунтирование желудка, мини шунтирование желудка), обнаружено, что через 6 и 12 месяцев после операции у пациентов с SNP rs17773430 MC4R процент потери массы тела и снижения ИМТ выше, чем в контрольной группе. SNP rs11152213, rs17782313, rs476828 MC4R не показали ассоциации с тенденцией потери массы тела после бариатрической операции. Авторам не удалось выявить закономерностей в потере массы тела после хирургического вмешательства с наличием у пациентов нескольких изучаемых SNP MC4R [161].

D. Velazquez-Fernandez et al. (2017) и M. Valette et al. (2012) не обнаружили ассоциаций между SNP rs17782313 MC4R и массой тела после бариатрической операции [19, 133].

M. Valette et al. (2012), помимо rs17782313 MC4R, изучали SNP rs2229616, rs5282087 и A-178C. В исследование включено 648 пациентов, которым выполнено бандажирование желудка или желудочное шунтирование, за

испытуемыми наблюдали в течение года, авторам не удалось найти ассоциаций изучаемых мутаций с потерей массы тела после операции [133].

Напротив, С.М.М. Resende et al. (2018) показали, что в исследуемой группе из 141 женщин, у носительниц SNP (C/C, C/T) rs17782313 MC4R масса до операции больше, а через 60 месяцев после шунтирования желудка в данной подгруппе наблюдались худшие результаты лечения, чем в группе контроля: испытуемые теряли массу тела в меньшем объеме, у большего процента пациентов, чем в группе без полиморфизма, наблюдался рецидив ожирения (51% против 32% соответственно) [213].

В исследовании U.L. Mirshahi et al. (2011) приняли участие 1433 пациента с ожирением, которым провели операцию гастрощунтирования. У 36 пациентов обнаружен вариант rs2229616 гена MC4R, а у 26 – rs5282087. В первые 6 месяцев после операции потеря массы тела в трех группах (rs2229616, rs5282087 и контрольная группа) происходила практически одинаково. Через 13 месяцев после операции масса тела снизилась до 73%, 72% и 65% от исходного до операции у групп rs2229616, контроля и rs5282087 соответственно. Кроме того, в контрольной группе у носителей rs2229616 максимальная потеря массы тела была достигнута через 10 и 9 месяцев соответственно, тогда как носители rs5282087 продолжали терять массу тела до 13 месяца после операции. Между 11,5 и 36 месяцами после операций в контрольной группе наблюдалось плато массы тела, что соответствует закреплению нового гомеостатического состояния пациента. В группе пациентов с наличием rs2229616 отмечен рецидив ожирения, а в группе rs5282087 – стойкая потеря массы тела [211]. I.J. Natoum et al. (2012) и M. Goergen et al. (2011) не удалось повторить результаты U.L. Mirshahi et al. (2011) [109, 134]. B.S. Moore et al. (2014) показали, что rs2229616, rs5282087, а также более редкие мутации MC4R, обнаруженные в ходе этого исследования (S4F, G34A, H76R, V95I, T112M, I137T, F202L, L207V, L250Q, V253I, S295P, R305Q, C326R), не влияют на исходы шунтирования желудка [127]. В работе J.F. Zechner et al. (2013) не удалось продемонстрировать разницу в массе тела в послеоперационном периоде после шунтирования желудка у носителей rs5282087, однако авторы

отмечают, что у испытуемых из группы rs5282087 наблюдалось более раннее разрешение сахарного диабета, которое не коррелировало с массой тела [234].

В исследовании M.A. Sarzynski et al. (2011), о котором говорилось выше, изучался rs9947255 MC4R, авторам не удалось найти ассоциации этой мутации с рецидивом ожирения через 6 лет после бариатрической операции [24].

К выводу, что мутации Arg236Cys, Cys271Phe не влияют на исход желудочного шунтирования пришли I.R. Aslan et al. (2011), результаты оценивались через год после оперативного вмешательства [230].

В исследовании M. Censani et al. (2014) у 5 пациентов обнаружено 5 мутаций MC4R: p.Cys271Arg, p.Asp146His, p.Phe202Leu, p.Ser139Cysfs*22 и p.Leu250Trpfs*34, которые не показали ассоциации с результатами бариатрических операций (продольная резекция желудка, бандажирование желудка) через 12 месяцев [228].

M.I. Cooman et al. (2020) из 1014 пациентов у 11 выявили мутации в гене MC4R (Arg7His, Val95Ile, Tyr35*, Met161Thr, Glu61*, Phe262Serfs*4, Val253Ile). Не установлено ассоциаций между носительством мутации и исходом шунтирования желудка. При этом пациенты с мутациями показали большую долю потери массы от первоначальной массы тела через 12 и 24 месяца после продольной резекции желудка. Однако следует заметить, что носители мутации через 24 месяца достигли лучших результатов в группе шунтирования желудка по сравнению с группой, которой выполнялась продольная резекция [84].

Лептин, продукт гена *ob*, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, играет ведущую роль в регуляции энергетического метаболизма, в контроле массы тела и жировой ткани. Его дефицит у человека и экспериментальных животных приводит к тяжелым формам ожирения. Лептин проникает в мозг через ГЭБ вследствие рецептор-опосредованного эндоцитоза. Там он связывается с рецепторами лептина, локализованными в гипоталамусе, коре, таламусе, мозжечке, обонятельных луковицах, сосудистом сплетении [8]. Мутации в гене, кодирующим рецептор лептина, потенциально могут иметь ассоциацию с исходами бариатрических операций [12].

В исследовании N.L. Kops et al. (2018) в течение двух лет после шунтирования желудка наблюдали за 75 пациентами. Авторы обнаружили, что носители аллеля AA rs1137101 LEP теряли большую долю массы, чем контрольная группа. В работе изучался вариант rs1805094 LEPR, ассоциаций изменения массы тела в послеоперационном периоде с этой мутацией не обнаружено [68].

В статье D.A. de Luis et al. (2010), напротив, показано, что SNP rs1805094 LEPR ассоциировалась у пациентов с большей потерей массы через год после билиопанкреатического шунтирования (количество пациентов – 41, тридцать два пациента (78%) имели генотип Lys656/Lys656, восемь пациентов (19,5%) – генотип Lys656/Asn656 и один пациент (2,4%) – генотип Asn656/Asn656) [108].

P.F.S. Novais et al. (2016) не обнаружили ассоциации rs7799039 LEP, rs1137101 LEPR и потери массы тела через 1 год после желудочного шунтирования у женщин [81].

В исследовании M.A. Sarzynski et al. (2011) изучались rs791600 LEP, rs10954172 LEP, rs9436740 LEPR, авторам не удалось найти ассоциации этих мутаций с рецидивом ожирения через 6 лет после бариатрической операции [24].

D. Velazquez-Fernandez et al. (2017) не обнаружили ассоциаций между SNP rs1137100 LEPR и массой тела после бариатрической операции [19].

Разобщающий белок-2 (uncoupling protein-2), открытый в 1997 году, принадлежит к семейству белков внутренней митохондриальной мембраны, которые в основном выполняют функцию переносчиков. Разобщающий белок-2 участвует в регуляции липидного обмена в жировой ткани и скелетных мышцах, ингибирует секрецию инсулина, что может опосредовать метаболизм липидов. Помимо этого, разобщающий белок-2 ингибирует образование активных форм кислорода в макрофагах и других тканях [183]. Есть основания полагать, что различные мутации в гене, кодирующем этот белок – UCP-2, могут быть ассоциированы с исходами бариатрических операций [12].

В работе T.H. Liou et al. показано, что у пациентов-носителей аллеля-T SNP rs660339 UCP-2 отмечалось большее снижение ИМТ через 6 месяцев после

бандажирования желудка, в группе мини-желудочного шунтирования подобных различий не обнаружено [65]. К таким же выводам пришли Н.Н. Chen et al. (2007), наблюдая за 304 пациентами (77 – бандажирование желудка, 227 – мини-желудочное шунтирование) в течение 2-х лет [14]. Y.C. Lee et al. (2009) обнаружили, что носительство аллеля-Т SNP rs660339 UCP-2 не ассоциировано с рецидивом ожирения после бандажирования желудка, однако в данной подгруппе отмечалось большее снижение ИМТ в течение 2-х лет, как и в работах, описанных выше [158]. Потеря массы тела после бандажирования желудка больше у носителей А866А UCP-2, чем у носителей G866А, G866G [103]. Носители аллеля-Т SNP rs660339 UCP-2 показывают большее снижение массы тела через 1 год после шунтирования желудка, как и носители аллеля-А G866А UCP-2 [199].

D. Velazquez-Fernandez et al. (2017) не обнаружили ассоциаций между носительством SNP rs660339, rs603573 UCP-2 и массой тела после бариатрической операции [19].

P.F.S. Novais et al. (2016) не обнаружили ассоциации между носительством SNP rs660339, rs1800849 UCP-2 и потери массы тела через 1 год после желудочного шунтирования у женщин [81].

Разобщающий белок-3 (uncoupling protein-3) принадлежит к семейству митохондриальных транспортеров. Показано, что снижение экспрессии или функции UCP-3 может снизить расход энергии и увеличить накопление энергии в виде липидов. Некоторые исследования указывают на роль UCP3 в регуляции энергетического гомеостаза всего тела, ожирения, вызванного диетой и регуляции липидного обмена. D.A. de Luis et al. (2010) оценивали ассоциацию исходов билиопанкреатического шунтирования и носительство полиморфизма С55Т UCP-3. Авторы наблюдали за 40 испытуемыми в течение 1 года после операции. Показано, что полиморфизм С55Т UCP-3 не влиял на потерю массы тела или на клинические исходы после билиопанкреатического шунтирования [105].

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR), представляют собой активируемые лигандом факторы транскрипции суперсемейства ядерных гормональных рецепторов, включающие следующие три

подтипа: PPAR α , PPAR γ и PPAR β/δ . Активация PPAR- α снижает уровень триглицеридов и участвует в регуляции энергетического гомеостаза. Активация PPAR γ вызывает сенсibilизацию к инсулину и усиливает метаболизм глюкозы, тогда как активация PPAR β/δ усиливает метаболизм жирных кислот. PPAR γ регулирует дифференцировку адипоцитов, накопление жирных кислот и метаболизм глюкозы и является мишенью для противодиабетических препаратов. Агонист PPAR γ улучшает резистентность к инсулину, противодействуя действию TNF- α в адипоцитах. PPAR γ усиливает экспрессию ряда генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов [212]. Заметная роль в регуляции метаболизма сделала ген PPAR мишенью для изучения ассоциаций его мутаций с исходами бариатрических операций.

Y.C. Lee et al. (2009) наблюдали за 74 пациентами и обнаружили, что носительство гомозиготного аллеля-G SNP rs660339 PPAR γ не ассоциировано с рецидивом ожирения после бандажирования желудка, однако в данной подгруппе отмечалось большее снижение ИМТ в течение 2-х лет [158]. Тем не менее, носительство SNP rs1801282 PPAR γ не показало ассоциаций с исходами бандажирования желудка через 6 месяцев у 167 пациентов, как и после шунтирования желудка [19, 103]. В исследовании M.A. Sarzynski et al. (2011) изучались rs2970869 и rs2970884 PPAR γ , авторам не удалось найти ассоциаций этих мутаций с рецидивом ожирения через 6 лет после бариатрической операции [24].

Грелин – пептидный гормон, синтезирующийся, в основном, клетками дна желудка, этот гормон регулирует пищевое поведение, а именно, вызывает чувство голода и участвует в долгосрочной регуляции массы тела. Роль грелина в инициации приема пищи установлена на основании увеличения его уровня до приема пищи и снижения после [7].

Установлено, что уровни гормонов грелина изменялись после бариатрических операций. Так, М.Б. Фишман и соавт. (2019) сообщают, что исходно у пациентов с ожирением наблюдался повышенный уровень грелина, через 3 месяца его уровень был ниже нормы, а через год уровень нормализовался.

Однако отдельно отмечается, что у испытуемых с недостаточным эффектом бариатрической операции уровень гормона через год имел тенденцию к увеличению [6]. Предположительно, мутации в генах, кодирующих грелин (GHRL) и его рецептор (GHSR), могут быть ассоциированы с исходами бариатрических операций.

В исследовании M.E. Matzko et al. (2012) включено 657 пациентов, которым выполнено шунтирование желудка, наблюдение производилось в течение 30 месяцев. Пациенты, гомозиготные по аллелю-С rs490683 GHSR, демонстрировали наибольшую потерю массы тела. Носительство аллеля-Т rs9819506 GHSR связано с большей потерей массы тела [23].

В работе E. Vitolo et al. (2017) участвовали 100 пациентов, которым выполнено шунтирование желудка, наблюдение производилось в течение 12 месяцев. У субъектов, несущих аллель Т rs696217 GHRL, отмечено значительно большее снижение ИМТ через год после операции. SNP rs490683 GHSR и SNP rs27647 GHRL не показали различий между носителями и не носителями мутантного аллеля [100].

В статье P.F.S. Novais et al. (2016) SNP rs572169 GHSR и SNP rs26802 GHRL не показали различий между носителями и не носителями мутантного аллеля у женщин после желудочного шунтирования в течение 12 месяцев [81].

Интерлейкин 6 – один из провоспалительных цитокинов, который активно вырабатывается в жировой ткани, его концентрация в организме коррелирует с ожирением. Нокаут гена IL-6 приводит к ожирению у модельных животных [111]. Установлено, что у носителей аллеля-G полиморфизма rs603573 IL-6 реже встречаются повышенные значения ИМТ. Субъекты с генотипами G-174G или G-174C обладают более активным энергетическим обменом, чем носители генотипа C-174C [210]. Вышеописанные особенности пробудили интерес к исследованию ассоциации SNP IL-6 с исходами бариатрических операций.

G. Sesti et al. (2009) при наблюдении за 167 пациентами отметили, что мутация G174G IL-6 связана с большим процентным снижением ИМТ через 6 месяцев после бандажирования желудка, чем мутации G-174C, C-174C [103].

Напротив, L. Di Renzo et al. (2012) в своих работах утверждают, что носители G174G IL-6 через 3 и 6 месяцев достигли худших результатов после бандажирования желудка, чем носители G-174C, C-174C [32, 104].

Проопиомеланокортин – белок-предшественник множества биологически активных пептидов, таких как меланотропин- α , меланотропин- β , меланотропин- γ , адrenокортикотропин, β -липотропин, γ -липотропин, β -эндорфин. Метаболиты POMC участвуют, в том числе, в регуляции пищевого поведения, являясь неотъемлемой частью меланокортиновой системы ЦНС. Помимо этого, одним из главных мест действия лептина являются POMC-нейроны. Дефицит POMC у мышей и людей и гомозиготные мутации PC1 у людей характеризуются надпочечниковой недостаточностью, ранним началом ожирения, измененной пигментацией и высоким ростом. Точечная мутация в сайте расщепления между меланотропин- β и β -эндорфином вызывает ожирение у людей, возможно, путем изменения центральной передачи сигналов меланокортина в ЦНС. Гетерозиготные мутации в MC4R вызывают ожирение и высокий рост у людей [137]. Такое важное место проопиомеланокортина в регуляции пищевого поведения позволило предположить, что мутации в гене POMC могут быть ассоциированы с исходами бариатрических операций.

D Velázquez-Fernández et al. (2017) обнаружили, что вариант rs1042571 POMC связан с большим процентом потери избыточной массы тела после желудочного шунтирования через 2 года [19].

M.I. Cooman et al. (2020) не выявили ассоциаций между носительством мутаций C706G, A662G, 605_616delins18 POMC и исходом шунтирования желудка, продольной резекции желудка [84].

FK506-связывающий белок 51 (FKBP51), кодируемый геном FKBP5, играет роль в энергетическом гомеостазе и может рассматриваться как потенциальная новая мишень для лечения ожирения и связанных с ним расстройств [72]. FKBP5 хорошо известен своей важной ролью молекулярного кошаперона, который ингибирует активность глюкокортикоидных рецепторов и, следовательно, подавляет реакцию на стресс [31]. FKBP5 экспрессируется в периферических и

центральных тканях, преимущественно в адипоцитах и скелетных мышцах [50]. Обнаружено, что FK506-связывающий белок 51, является важным регулятором адипогенеза, он необходим для полной трансформации преадипоцитов в зрелые адипоциты, помимо этого выявлено, что нокаут FKBP5 связан со снижением экспрессии липогенных генов [72]. Учитывая все вышеперечисленное, ген FKBP5 стал объектом в исследованиях, изучающих ассоциации SNP с исходами бариатрических операций.

В исследование I.V. Hartmann et al. (2016) включено 42 пациента, которым выполнено шунтирование желудка, наблюдение производилось в течение 2 лет. Авторы обнаружили, что носители аллеля-T rs1360780 FKBP5 показали значительно более низкую потерю массы тела по сравнению с пациентами с генотипом C/C через 12-14 месяцев наблюдения. Кроме того, у носителей аллеля-T наблюдалось более раннее прекращение потери массы тела после операции [207].

E. Peña et al. (2020) поставили целью своей работы изучение роли полиморфизма rs1360780 FKBP5 в когорте из 151 пациента с ожирением, после бариатрической операции (продольная резекция или шунтирование желудка), и которые наблюдались в течение 24 месяцев. Показано, что мужчины старше 48 лет, несущие аллель-T rs1360780 FKBP5, достигали худших результатов после продольной резекции желудка [178].

Эстрогеновый рецептор α – является фактором транскрипции, который активируется лигандом, рецептор кодируется геном ESR1. У мышей с нокаутом ESR1 наблюдалась гиперплазия адипоцитов и гипертрофия белой жировой ткани, что сопровождалось резистентностью к инсулину и непереносимостью глюкозы [65].

D. Velázquez-Fernández et al. (2017) обнаружил, что вариант rs712221 ESR1 связан с большим процентом потери избыточной массы тела после желудочного шунтирования через 1 год [19].

В работе T.H. Liou et al. выявлено, что пациенты-носители аллеля-A SNP rs712221 ESR1 показали большее снижение ИМТ через 6 месяцев после мини-

желудочного шунтирования, различий в группе бандажирования желудка не обнаружено [65].

CD40L – цитокин, относящийся к семейству TNF α , вовлечен в патологическую связь между метаболическим синдромом, субклиническим воспалением и сердечно-сосудистым риском. Его уровни в сыворотке имеют тенденцию к снижению после шунтирования желудка или вертикальной резекции желудка [190, 191].

E. Vitolo et al. (2017) изучали ассоциации между носительством гетерозиготного или гомозиготного аллеля-T rs1126535 CD40L с исходом шунтирования желудка. Показано, что гетерозиготные носители аллеля-T rs1126535 CD40L продемонстрировали худший ответ через 1 год после вмешательства по сравнению с гомозиготными субъектами [100].

Эндоканнабиноидная система контролирует потребление пищи, энергетический баланс, липидный и углеводный обмен посредством как центральных, так и периферических эффектов. *Cannabis sativa* (марихуана), как известно, оказывает множество психоактивных эффектов на людей, включая увеличение аппетита и массы тела. Основным инактивирующим ферментом лигандов эндогенных каннабиноидных рецепторов является амидгидролаза жирных кислот (ФААН), которая идентифицирована как катаболический фермент, способный инактивировать эндоканнабиноиды [49]. Показано, что гомозиготный генотип A385A ФААН ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением [49]. Принимая во внимание доказательства того, что эндоканнабиноидная система играет роль в метаболических аспектах массы тела и пищевого поведения, D.A. de Luis et al. (2010) исследовали влияние C385A ФААН на исходы у пациентов с морбидным ожирением через 1 год после билиопанкреатического шунтирования. Авторы показали, что из 67 пациентов 46 (68,7%) имели генотип C358C (группа дикого типа) и 21 (10,3%) – генотип C358A (группа мутантного типа), процент потери массы тела через 9 месяцев и 1 год наблюдения выше в группе мутантного типа [58].

5-HT_{2C} – подтип серотониновых рецепторов. Исследования показывают, что аппетит и потребление пищи могут быть частично опосредованы активацией этого гипоталамического рецептора. Серотонин играет очень важную роль в обеспечении чувства сытости [96]. Агенты, усиливающие серотонинергическую передачу, снижают потребление пищи у животных, включая человека [185]. Обнаружено, что у животных с нокаутом гена 5-HT_{2C} увеличивается потребление пищи, способствуя развитию ожирения [54]. У людей использование антагонистов 5-HT_{2C} способствовало увеличению массы тела [185]. Эти данные подтверждают важность рецептора серотонина в контроле чувства сытости и массы тела [81].

В статье P.F.S. Novais et al. (2016) SNP rs3813929 5-HT_{2C} показали различия между носителями гомозиготного аллеля-T и носителями аллеля-C у 351 женщины после желудочного шунтирования в течение 12 месяцев [81].

ST8SIA2. В работе I.J. Natoum et al. (2016) 327 пациент с ожирением перенес шунтирование желудка и наблюдался в течение 10 месяцев. Пациенты генотипированы по 22 SNP (rs10515808 C1QTNF2, rs7158359 FOXN3, rs7129556 AQP11, rs7185923 SALL1, rs934760 CLASP1, rs1104959 RPS14, rs9403832 STXBP5, rs17702901 ST8SIA2, rs588217 INTS4, rs6554217 KDR, rs9357419 PHACTR1, rs11260025 CLEC4G, rs12803675 OR4C13, rs13380914 FBXO15, rs10518316 SYNPO2, rs6911409 KCNQ5, rs12659689 RAI14, rs1952291 MIS18BP1, rs1289666 TTF2, rs11788785 HSD17B3, rs1883264 BIK, rs12696123 MIR135A2). Авторы обнаружили, что SNP rs17702901 в локусе 15q26.1 рядом с ST8SIA2 и SLCO3A1 ассоциирован с более интенсивной потерей массы тела после шунтирования желудка. Носители гомозиготного аллеля-G потеряли большую долю от своей исходной массы тела, чем носители аллеля-A. Роль ST8SIA2 и SLCO3A1 в развитии ожирения или снижении массы тела после операции неизвестна. Однако анализ экспрессии генов у мышей с шунтированием желудка показал, что экспрессия St8sia2 и Slco3a1 значительно изменена в метаболически активных тканях [229].

LYPLAL1. В работе M. Bandstein et al. (2016) 251 пациент с ожирением перенес шунтирование желудка и наблюдался через два года. Пациенты генотипированы по 32 SNP (rs6795735 ADAMTS9-AS2, rs10767664 BDNF, rs13078807 CADM2, rs1011731 DNMT3, rs7138803 FAIM2, rs887912 FANCL, rs9939609 FTO, rs10938397 GNPDA2, rs1443512 HOXC13, rs718314 ITPR2, rs29941 KCTD15, rs4846567 LYPLAL1, rs2241423 MAP2K5, rs571312 MC4R, rs3817334 MTCH2, rs2815752 NEGR1, rs10150332 NRXN3, rs206936 NUDT3, rs1555543 PTBP2, rs2287019 QPCTL, rs713586 RBJ, rs4929949 RPL27A, rs9491696 RSPO3, rs7359397 SH2B1, rs984222 TBX15, rs987237 TFAP2B, rs3810291 TMEM160, rs2867125 TMEM18, rs1514175 TNNI3K, rs6905288 VEGFA, rs1294421 LOC101928047 / LY86, rs4823006 ZNRF3). В данном исследовании только гомозиготные носители аллеля-Т SNP rs4846567 LYPLAL1 показали более высокий процент потери массы тела через два года после шунтирования желудка по сравнению с носителями дикого типа и гетерозиготами. Авторы отмечают, что неизвестно как именно rs4846567 LYPLAL1 опосредует влияние на пищевое поведение и потерю массы тела. Установлено, что LYPLAL1 экспрессируется в жировой ткани и сверхэкспрессируется у пациентов с ожирением [194]. Кроме того, LYPLAL1 обладает способностью нарушать взаимодействие между промоторной и энхансерной областями и блокировать распространение гетерохроматиновых структур и метилирование ДНК в соседнем хроматине [42]. Возможно, что rs4846567 LYPLAL1 приводит ингибированию промоторной области и, следовательно, к изменению экспрессии LYPLAL1. Помимо этого LYPLAL1 активно экспрессируется в гипоталамусе, стволе головного мозга и черной субстанции – областях, которые, как известно, регулируют энергетический обмен [10, 17].

MTIF3. В исследовании L.J. Rasmussen-Torvik et al. (2015) 162 пациента с ожирением перенесли шунтирование желудка и наблюдались в течение 9,5 лет. Пациенты генотипированы по 34 SNP, о которых было известно, что они ассоциированы с избыточной массой тела. Авторами обнаружена ассоциация более благоприятного исхода шунтирования желудка только с носительством

аллеля-G s4771122 MTIF3. Отдельно в статье отмечается, что механизм действия rs4772211 MTIF3 на ожирение или снижение массы тела после операции неизвестен [179].

В своей работе E.S. Rinella et al. выявили 17 SNP, влияющих на исход шунтирования желудка через 2 года (rs728996 PKHD1, rs2894788 PKHD1, rs6458777 PKHD1, rs4715233 PKHD1, rs9296661 PKHD1, rs1326589 PKHD1, rs349487 IPO11/HTR1A, rs448936 IPO11/HTR1A, rs369747 IPO11/HTR1A, rs424672 IPO11/HTR1A, rs1414839 CITED2/NMBR, rs967790 CITED2/NMBR, rs7943998 GUCY1A2, rs7950959 GUCY1A2, rs8031382 IGF1R, rs12439557 IGF1R, rs1858650 CENPF/KCNK2). При проведении многофакторного анализа, учитывающего начальный ИМТ и прием бигуанидов, с каждым из выявленных SNP авторы показали ассоциацию изучаемых полиморфизмов с послеоперационными показателями пациентов [87].

В литературе есть упоминания исследования иных, не описанных выше мутаций, однако ассоциаций с исходами бариатрических операций не обнаружено (Приложение А).

1.6 Оценка генетического риска

Растущее количество доказательств того, что генетические вариации влияют на исходы бариатрических операций, способствовало созданию шкал генетического риска. Шкала генетического риска – это объединение генетических вариаций для оценки их кумулятивного эффекта на изучаемый фенотип [16].

C.F. Nicoletti et al. (2016) объединили 7 SNP (rs1801282 PPARG2, rs4994 ADRB3, rs1800592 UCP1, rs659366 UCP2, rs669339 UCP2, rs7121 GNAS1, rs5443 GNB3) в шкалу генетического риска. Всего в исследование включено 150 пациентов, перенесших шунтирование желудка, за которыми наблюдали в течение 12 месяцев. Показано, что носительство 5 и менее аллелей эффекта

приводило к большему снижению гликемии, уровня триглицеридов и общего холестерина, однако значимой разницы в снижении массы тела через год между пациентами двух разных групп не отмечено [208].

A. Ciudin et al. (2019) показали, что разработанная ими шкала генетического риска, основанная на 57 SNP (rs4343 ACE, rs16861209 ADIPOQ, rs5186 AGTR1, CD010 APOC3, rs7754840 CDKAL1, rs10811661 CDKN2B, rs696217 GHRL, rs1800795 IL6, rs12970134 MC4R, rs1800206 PPARA, rs1801282 PPARG, rs7903146 TCF7L2, rs10010131 WFS1, CD014 PON1, rs6265 BDNF, rs925946 BDNFOS, rs12535708 LEP, rs52820871 MC4R, rs17700633 MC4R, rs2229616 MC4R, rs10838738 MTCH2, rs4580704 CLOCK, rs4864548 CLOCK, rs17782313 MC4R, rs328 LPL, rs696217 GHRL, rs4994 ADRB3, rs1800795 IL6, rs9693898 Chr.8, rs2419621 ACSL5, rs5082 APOA2, rs651821 APOA5, rs894160 PLIN1, rs1137100 LEPR, rs1800849 UCP3, rs659366 UCP2, rs1801282 PPARG, rs6824447 Chr.4, rs1052700 PLIN, rs9939609 FTO, rs17782313 MC4R, rs1800795 IL-6, rs1801282 PPARG, rs2241766 ADIPOQ, rs7566605 INSIG2, rs9939609 FTO, rs17782313 MC4R, rs6235 PCSK1), позволила спрогнозировать потерю массы тела и ремиссию сахарного диабета после шунтирования желудка у 96 пациентов через 5 лет [86].

M. Aasbrenn et al. (2021) не обнаружили ассоциации между двумя шкалами генетического риска, которые состояли из 941 SNP, связанного с повышением ИМТ в европейской популяции, и из 344 SNP, связанных с индексом талия-бедро, и исходом шунтирования желудка через 2 года у 576 пациентов [83]. J. Torgo-Martín et al. (2018) наблюдали за 793 пациентами в течение 48 месяцев после билиопанкреатического шунтирования. Они распределили пациентов на три группы, в зависимости от динамики снижения массы тела: высокая, средняя и низкая. Авторами показано, что шкала генетического риска, состоящая из 186 SNP, связанных с ожирением, позволяла предсказать попадание испытуемого в группу низкого снижения массы тела [154].

P. Käkälä et al. (2014) объединили 33 SNP (rs2815752 NEGR1, rs1514175 TNNI3K, rs2867125 TMEM18, rs9816226 ETV5, rs10938397 GNPDA2, rs13107325

SLC39A8, rs2112347 FLJ35779, rs206936 NUDT3, rs987237 TFAP2B, rs10968576 LRRN6C, rs4929949 RPL27A, rs10767664 BDNF, rs3817334 MTCH2, rs7138803 FAIM2, rs11847697 PRKD1, rs2241423 MAP2K5, rs12444979 GPRC5B, rs7359397 SH2B1, rs9939609 FTO, rs571312 MC4R, rs984222 TBX15-WARS2, rs10195252 GRB14, rs6795735 ADAMTS9, rs1294421 LY89, rs6905288 VEGFA, rs9491696 RSPO3, rs1443512 HOXC13, rs4823006 ZNRFB3-KREMEN1, rs1011731 DNMB3-PIGC, rs4846567 LYPLAL1, rs6861681 CPEB4, rs1055144 NFE2L3, rs718314 ITPR2-SSPN) в шкалу генетического риска. Всего в исследование включено 163 пациента, перенесших шунтирование желудка (157) и продольную резекцию желудка (6), за которыми наблюдали в течение 3-х лет. Показано, что оценка риска генотипа не предсказывает потерю массы тела после хирургического лечения ожирения [85]. Е.А. Katsareli et al. (2020) обнаружили ассоциацию между шкалой генетического риска, которая состояла из 108 SNP, связанных с повышением ИМТ и индексом талия-бедро, и исходом хирургического лечения через 1 и 2 года у 47 пациентов после шунтирования желудка (9) и продольной резекции желудка (38) [9].

В настоящее время активно исследуются факторы, которые могут прогнозировать различные результаты бариатрических операций. Предоперационные лабораторные анализы, инструментальные обследования, антропометрические измерения, данные физического осмотра, возраст и сопутствующие заболевания не позволяют точно предсказывать исходы лечения. Вероятно, причина этого заключается в том, что ожирение влияет на эти параметры. Возможно, для выявления прогностических факторов нужно использовать показатели, которые остаются стабильными или незначительно изменяются при ожирении. Один из таких показателей – это генетический профиль пациента [86].

Большинство исследователей изучают влияние мутаций отдельных генов на риск развития ожирения после бариатрической операции; лишь немногие рассматривают влияние групп генов, связанных с метаболическими расстройствами, на вероятность рецидива ожирения. В литературе не найдено

работ, с использованием для этой цели использовалось полноэкзомного секвенирования. Полученные выводы и данные противоречивы и спорны, поскольку они не предоставляют полной картины и не выявляют всех значимых мутаций. Кроме того, большинство исследований сосредоточено на риске рецидива после шунтирующих операций, тогда как работы о рецидиве ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка встречаются гораздо реже [86].

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика выборки

В исследование включен 81 пациент с ожирением, находившийся на лечении в хирургическом отделении Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская больница № 40 Курортного района" с целью выполнения бариатрической операции, соответствующий следующим критериям включения:

1. Мужчины и женщины от 20 до 70 лет.
2. ИМТ более 35.
3. Отсутствие бариатрической операций в анамнезе.
4. Отсутствие противопоказаний к оперативному лечению.
5. Отсутствие психиатрических заболеваний.
6. Отсутствие онкологических заболеваний.

Критерии исключения из исследования:

1. Решение пациента завершить участие в исследовании – отзыв информированного согласия.
2. Утеря пациента для связи.
3. Смерть пациента.
4. Осложнения бариатрической операции.

Документы в рамках научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека» одобрены Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании № 119 от 09 февраля 2017 г. и на заседании № 250 от 23.04.2024. От всех участников исследования получено письменное информированное

добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях.

Средний возраст пациентов составил $44,80 \pm 1,26$. Согласно классификации возрастов, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения в 2017 году, выделены следующие возрастные подгруппы: молодой возраст (от 18 до 44 лет), средний возраст (от 45 до 59 лет), пожилой возраст (от 60 до 74 лет), старческий возраст (от 75 до 90 лет). В первую возрастную подгруппу вошли 54,32% (n=44) пациентов, во вторую подгруппу – 30,86% (n=25), в третью подгруппу – 14,81% (n=12).

Распределение по полу: мужчины – 27,16% (n=22), женщины – 72,84% (n=59). При этом среди женщин распределение по возрастным подгруппам было таковым: молодой возраст – 61,02% (n=36), средний возраст – 22,03% (n=13), пожилой – 16,95% (n=10). Среди мужчин превалировала средняя возрастная подгруппа – 54,55% (n=12), доля молодой и пожилой возрастных подгрупп у мужчин составили 36,36% (n=8) и 9,09% (n=2) соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Молодой возраст (18-44 лет)		Средний возраст (45-59 лет)		Пожилой возраст (60-74 лет)		Всего	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Мужчины	36,36	8	54,55	12	9,09	2	72,84	22
Женщины	61,02	36	22,03	13	16,95	10	27,16	59
Всего	54,32	44	30,86	25	14,81	12	100,00	81

Среднее значение ИМТ составило $44,66 \pm 1,26$ кг/м². Среди женщин ожирение II степени диагностировано у 30,51% (n=18), III степени – у 69,49% (n=41), среди мужчин – у 27,27% (n=6) и у 72,73% (n=16) соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу и степени ожирения

Пол	Ожирение 2 степени (35-39 кг/м ²)		Ожирение 3 степени (>40 кг/м ²)		Всего	
	%	n	%	n	%	n
Мужчины	27,27	6	72,73	16	72,84	22
Женщины	30,51	18	69,49	41	27,16	59
Всего	29,63	24	70,37	57	100,00	81

Сопутствующие заболевания и синдромокомплексы пациентов разнообразны, перечень и частота встречаемости различных коморбидных патологий представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания и синдромокомплексы

Сопутствующие заболевание и синдромокомплексы	n (%)
Гипергомоцистеинемия	4 (4,94)
Атеросклероз	9 (11,11)
Артериальная гипертензия	29 (35,80)
Артроз суставов нижних конечностей	11 (13,58)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9 (11,11)
Гиперурикемия	6 (7,41)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	9 (11,11)
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	23 (28,40)
Дислипидемия	29 (35,80)
Диффузный фиброаденоматоз молочных желез	5 (6,17)
Желчекаменная болезнь	11 (13,58)
Заболевание щитовидной железы	13 (16,05)
Ишемическая болезнь сердца	4 (4,94)
Метаболический синдром	7 (8,64)
Миома матки	6 (7,41)
Мочекаменная болезнь	5 (6,17)
Нарушение толерантности к глюкозе	21 (25,93)

Продолжение таблицы 4

Сопутствующие заболевание и синдромокомплексы	n (%)
Неалкогольная жировая болезнь печени	41 (50,62)
Подагра	3 (3,70)
Полипы желудочно-кишечного тракта	5 (6,17)
Рефлюкс-эзофагит	18 (22,22)
Риск сердечно-сосудистых осложнений	2 1 (1,23)
	3 6 (7,41)
	4 18 (22,22)
Сахарный диабет	16 (19,75)
Синдром обструктивного апноэ сна	12 (14,81)
Хронический гастрит	42 (51,85)
Хронический панкреатит	6 (7,41)
Хроническая сердечная недостаточность	7 (8,64)

Пациенты прошли комплексное обследование, включавшее лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, тесты на ВИЧ, вирусные гепатиты и сифилис), антропометрические измерения ((рост стоя (см), рост сидя (от пола) (см), масса тела (кг), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность головы (см), ширина плеч (см), окружность груди (у женщин над грудью) при вдохе (см), окружность груди (у женщин над грудью) при выдохе (см), окружность груди (у женщин над грудью) во время паузы (см), длина верхней конечности (см), длина нижней конечности (см), длина голени (см), окружность запястья (см), окружность талии (см), окружность живота (на уровне пупка) (см), окружность бедра (по ягодичной складке) (см), окружность шеи (на уровне перстневидного хряща) (см), ширина таза (см), обхват ягодиц (см), размер ноги (ступни) (см)), компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза, обзорную рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гастроскопию, эхокардиографию, спирометрию. Кроме того, пациенты консультированы терапевтом, эндокринологом

и психологом. Перед госпитализацией они заполнили опросники DEBQ, «Уровень комплаентности» и шкалу депрессии Бека [3, 18, 204].

2.2 Методика операции

Всем пациентам в рамках данного исследования выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка.

Оперативное вмешательство выполнялось с использованием следующего оборудования:

- система 3D визуализации Einstein Vision 2.0 (Aescular, Германия) или 3D видеоэндоскопическая система VISERA ELITE II (Olympus Medical, Япония) (рисунок 1, рисунок 2);
- эндоскопический инсуффлятор Flow 40 (Aescular, Германия) (рисунок 3);
- блок ультразвукового скальпеля Harmonic G11 (Ethicon, США) (рисунок 4);
- электрохирургический блок ForceTriad (Valleylab, США) (рисунок 5).



Рисунок 1 – Система 3D визуализации Einstein Vision 2.0 (Aescular, Германия)



Рисунок 2 – 3D видеоэндоскопическая система VISERA ELITE II
(Olympus Medical, Япония)



Рисунок 3 – Эндоскопический инфулятор Flow 40 (Aescular, Германия)



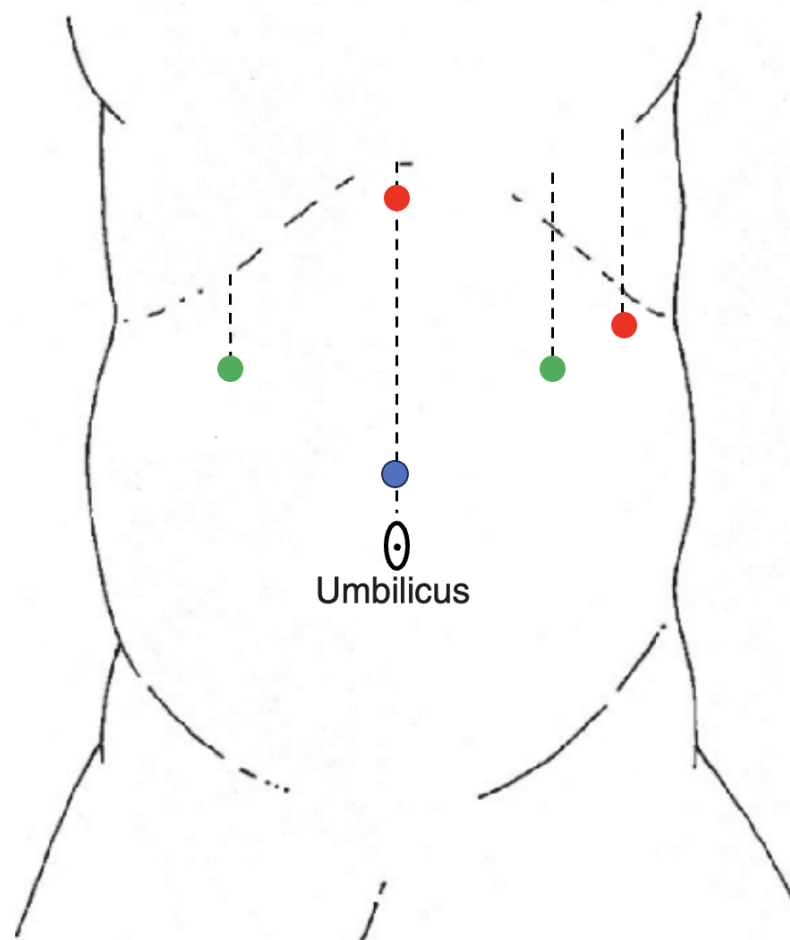
Рисунок 4 – Блок ультразвукового скальпеля Harmonic G11 (Ethicon, США)



Рисунок 5 – Электрохирургический блок ForceTriad (Valleylab, США)

Применялся следующий набор инструментов: 2 лапароскопических фенестрированных атравматичных зажима, ультразвуковой скальпель Harmonic, лапароскопический линейный сшивающий аппарат Echelon (Ethicon, США).

Операцию проводили в стационаре под эндотрахеальным наркозом. В левом подреберье по средней ключичной линии с помощью Visiport выполняли лапароцентез, устанавливали первый троакар – инсуффляция CO₂ до 12 мм рт. ст. Устанавливали 3 рабочих троакара: в надпупочной области по срединной линии, в правом подреберье по средней ключичной линии, в левом подреберье по передней подмышечной линии, через разрез под мечевидным отростком размещали ретрактор Натансона для поднятия левой доли печени, который, в свою очередь, крепился к пневматическому держателю Unitrac (Aescular, Германия) (рисунки 6-8).



(● – троакар 15 мм; ● – троакар 10 мм; ● – троакар 5 мм).

Рисунок 6 – Схема расположения троакаров

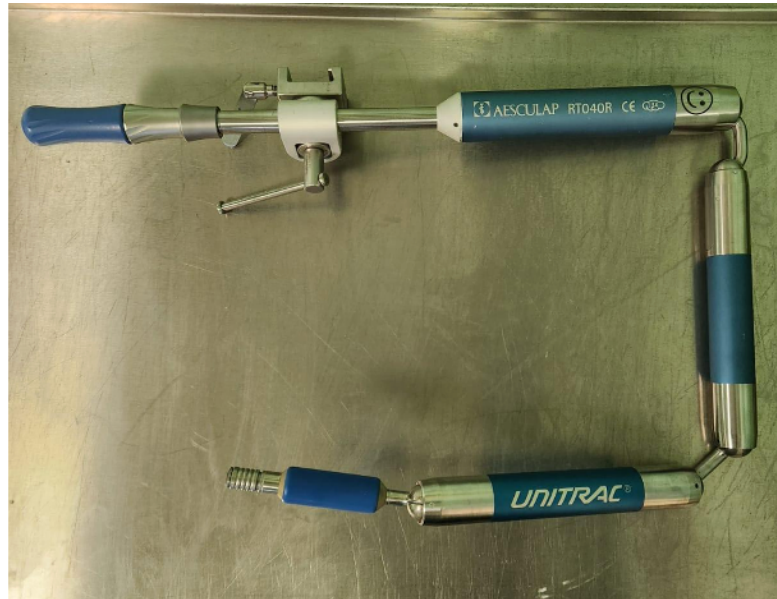


Рисунок 7 – Пневматический держатель Unitrac ® (Aescular, Германия)

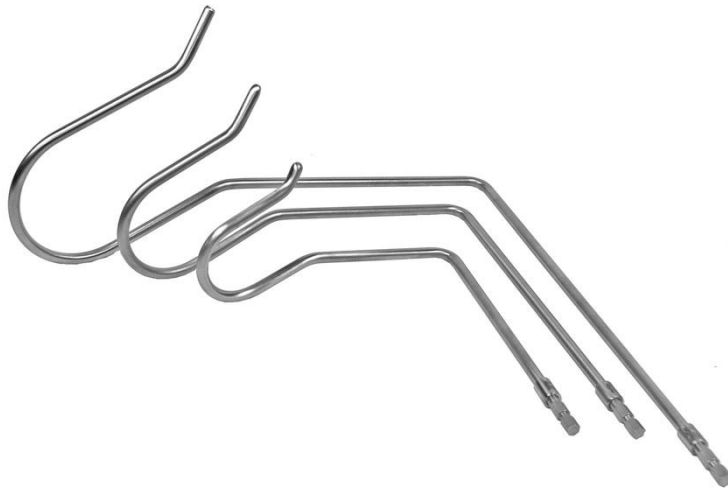


Рисунок 8 – Ретрактор Натансона [186]

Желудок мобилизовывали по большой кривизне с помощью ультразвукового скальпеля, начиная на 3-4 см проксимальнее привратника к углу Гиса и левой диафрагмальной ножке (рисунок 9). Производили резекцию желудка с помощью линейного сшивающего аппарата Echelon (Ethicon, США) (1 черная кассета и 4 синих кассеты 60 мм), начиная в 5 см от привратника к углу Гиса вдоль малой кривизны на ширину калибровочного зонда (11 мм) (рисунок 10). Препарат удаляли через троакарную рану в левом подреберье (рисунок 11).

Дренаж устанавливали к зоне операции через троакарную рану в правом подреберье.

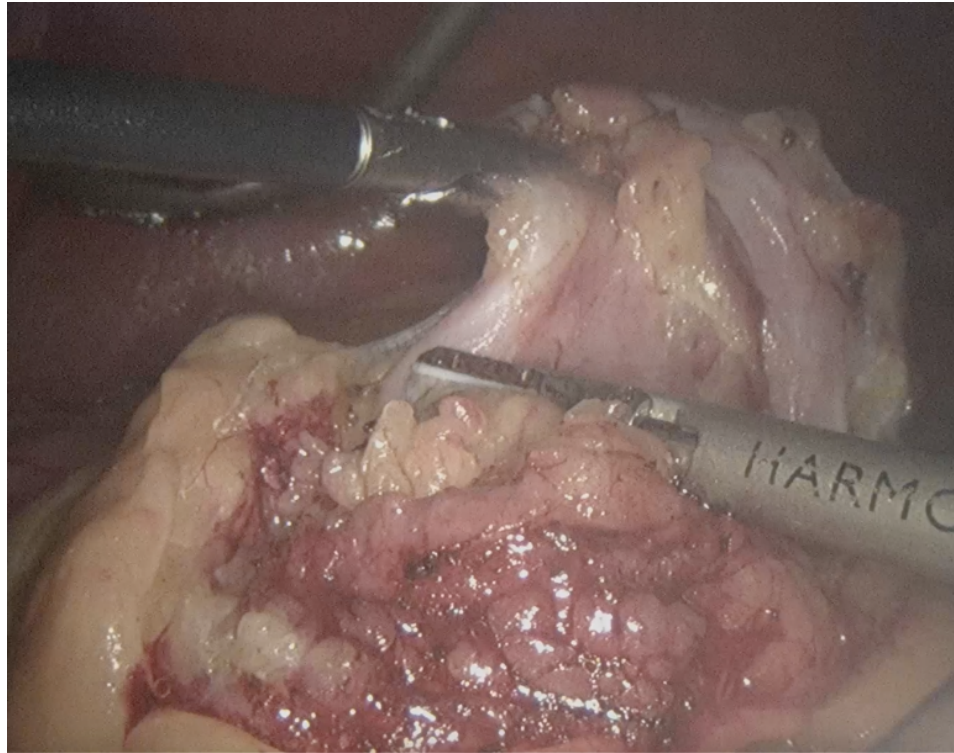


Рисунок 9 – Мобилизация большой кривизны желудка



Рисунок 10 – Резекция желудка



Рисунок 11 – Резецируемая часть желудка (препарат)

2.3 Ведение пациентов в послеоперационном периоде

В послеоперационном периоде пациенты получали лечение в объеме инфузионной, спазмолитической, антисекреторной, антикоагулянтной терапии.

При наличии болевого синдрома пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты до 3-х раз в сутки.

На 3 сутки после операции пациентам выполнялся контроль лабораторных показателей (клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней общего и прямого билирубина, амилазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, мочевины, креатинина, натрия, калия, общего белка, С-реактивного белка), рентгенография органов брюшной полости с контрастированием per os в прямой проекции, в ходе которой проводилось

измерение объема оставшейся части желудка. Для этого использовали методику, описанную Р. Vidal et al. (2014), где орган рассматривается как сложная фигура: цилиндр – тело желудка и кардиальный отдел; усеченный конус – антральный и пилорический отделы. Объем фигур рассчитывался по соответствующим формулам и суммировался (рисунок 12) [46, 175].

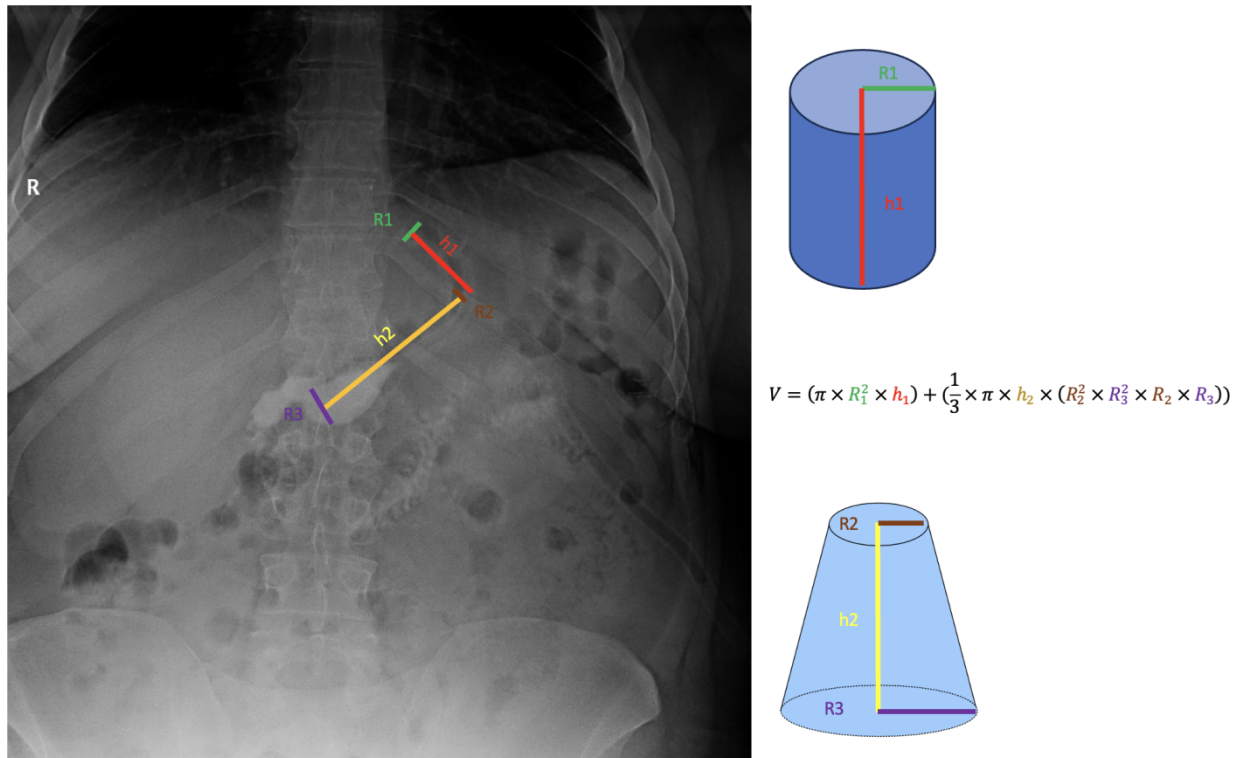


Рисунок 12 – Рентгенография органов брюшной полости с контрастированием per os в прямой проекции с измерениями объема желудка в раннем послеоперационном периоде

При отсутствии значимых отклонений от нормы, осложнений в раннем послеоперационном периоде принималось решение о выписке на амбулаторное лечение. Особое внимание в раннем послеоперационном периоде уделялось уровню С-реактивного белка как одному из достаточно чувствительных маркеров хирургических осложнений [4].

Всем пациентам даны рекомендации по диете и модификации образа жизни.

В течение первых двух недель после операции пациенты употребляли только жидкости (негазированная вода, компоты из сухофруктов, овощные соки, бульон (из куриной грудки; рыбы), нежирное молоко. Рекомендовано принимать пищу маленькими глотками (не превышающих одной чайной ложки за раз, с интервалом 3-5 минут) в суточной дозе минимум 1,5 литра.

К концу первых двух недель пациентам назначали диету состоящую из продуктов «кефироподобной» консистенции. В течение 3 и 4 недели – «пюреобразная» пища, не более 3-5 чайных ложек однократно, 5-8 раз в день. Жидкость рекомендовалось пить маленькими глотками, не менее 1,5 литров в сутки.

К концу первого месяца после операции пациентам рекомендовали тщательно прожевывать пищу (предварительно не измельчать), однократный прием – 30-50 мл, 5-6 раз в день. Дальнейшая диета разрабатывалась в индивидуальном порядке с участием диетолога, однако общие принципы – минимум 100 грамм белка в сутки, объем порции не более 50 мл, частота приемов пищи 5-6 раз в день – сохранялись.

В течение 1 месяца после операции пациенты принимали Омепразол (или его аналоги) по 20 мг утром и вечером, поливитамины.

Пациенты регулярно являлись на консультации к лечащему доктору, в ходе которых проводился контрольный осмотр, измерение массы тела и роста, антропометрия, лабораторный контроль. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 5 лет по следующей схеме: один раз в три месяца в течение первого года, один раз в шесть месяцев в течение второго года, далее – ежегодно. Лабораторный контроль проводился через полгода, год и через три года после операции.

Через 5 лет после продольной резекции желудка для оценки объема оставляемой его части, пациентам выполнялось рентгенографическое исследование органов брюшной полости в прямой проекции с контрастированием per os. Для измерения объема желудка использовали методику, описанную выше (рисунок 13) [46, 175].

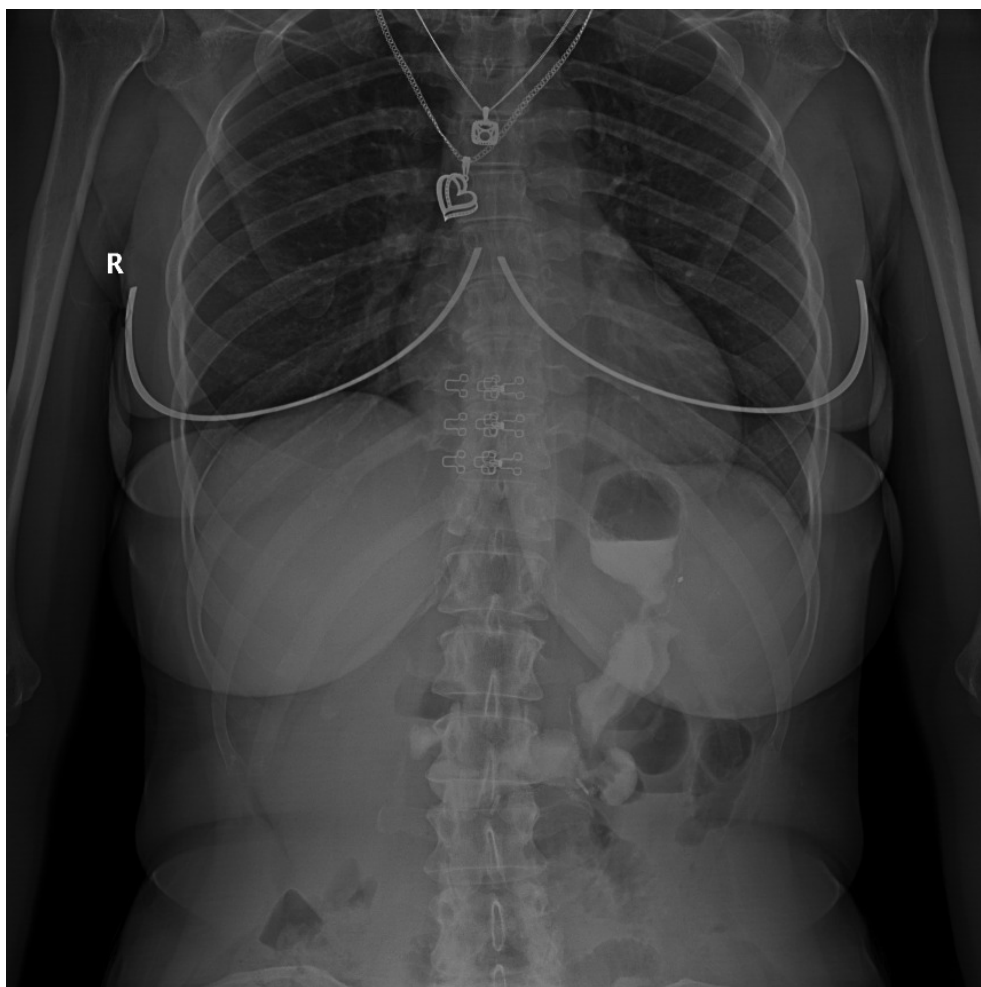


Рисунок 13 – Рентгенография органов брюшной полости с контрастированием per os в прямой проекции через 5 лет после продольной резекции желудка

Пациентам, у которых через 5 лет после оперативного лечения был зарегистрирован рецидив ожирения, выполнялась гастроскопия с целью субъективной оценки объема желудка.

2.4 Секвенирование и биоинформатическая обработка данных

ДНК выделяли из образцов крови (кровь забиралась в вакуумные пробирки объемом 9 мл с ЭДТА) на автоматической станции QIAcube (QIAGEN, Германия) с использованием реагентов QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN, Германия) в

соответствии с протоколом производителя. Качество выделенной ДНК оценивали с помощью набора QIAxcel DNA High Resolution Kit, обеспечивающего анализ фрагментов ДНК с высоким разрешением и системы QuantiFluor® dsDNA System, использующей флуоресцентный краситель, специфически связывающийся с молекулами dsDNA. Подготовка библиотек для секвенирования проводилась в соответствии с KAPA HyperCap Workflow v3.0, основанной на методе гибридизационного захвата, с использованием MGI Easy Universal Library Conversion Kit (App-A) и High-throughput Sequencing Primer Kit (App – C) для подготовки ДНК. Готовые библиотеки проверяли на QuantiFluor® dsDNA System. Секвенирование полученных библиотек произведено на секвенаторе MGISEQ-2000 методом парно-концевого прочтения длиной 150 пар оснований на ячейке DNBSEQ-G400 High-throughput Sequencing Set (PE150, 540 Гб) (MGI, Китай). Требования к качеству исследования: среднее покрытие >100×, равномерность прочтения – не менее 97% прочтений 10×.

Обработка результатов секвенирования проводилась на платформе ru.genomenal.com (Россия). Контроль качества образцов проведен с помощью Falco. Выравнивание на референсный геном версии hg38 выполнено программой BWA2. Дедупликация, рекалибровка качества оснований и подсчет покрытия сделаны следующими инструментами GATK: MarkDuplicates, BaseRecalibrator и CollectHSMetrics соответственно. Детекция и фильтрация генетических вариантов выполнена инструментами GATK: HaplotypeCaller, VariantFiltration. Аннотация проведена программой VEP.

Генетическое исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» сотрудниками научно-исследовательского отдела (руководитель: к.б.н. Апалько Светлана Вячеславовна) при непосредственном участии соискателя.

2.5 Методы статистического анализа полученных данных

Для статистического анализа использовали программы Excel 365 (Microsoft, США); SPSS Statistics Version 26 (IBM, США); язык программирования Python версии 3.9 с применением библиотек pandas, scikit-learn, numpy, matplotlib; язык программирования R версии 4.3.1. Количественные данные обобщены и представлены в виде среднего арифметического взвешенного со среднеквадратичной ошибкой для нормально распределенных величин в виде квартильных оценок для ненормально распределенных величин, в виде процентов. Нормальность распределения выборок проверялась тестом Шапиро-Уилка и методом Колмогорова-Смирнова. Для статистического анализа применялись следующие методы: U-критерий Манна-Уитни, односторонний точный критерий Фишера, критерий Хи-квадрат Пирсона, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, логистическая регрессия, наивный классификатор Байеса, дерево решений. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. При оценке SNP статистически значимым считалось значение $p < 0,01$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты лапароскопической продольной резекции желудка

В ходе итогового анализа полученных в ходе исследования данных выборка пациентов разделена на две группы: группа рецидива, куда вошло 17 (21,00%) пациентов, группа стойкой потери массы тела – 64 (79,0%) пациента. За рецидив ожирения принят повторный набор массы тела больше 25% от минимального зарегистрированного послеоперационном периоде [53, 156, 160].

При оценке эффективности лапароскопической продольной резекции через 1 год после оперативного вмешательства использовался расчет показателя %ЕВМІЛ по формуле:

$$100 \times \frac{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - \text{ИМТ}_{\text{текущий}}}{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - 25}, \quad (2)$$

где ИМТ исходный – ИМТ пациента до операции, кг/м²;

ИМТ текущий – ИМТ пациента через 1 год после операции, кг/м².

Эффективной операция признавалась если %ЕВМІЛ > 50% [67]. Во всех случаях, включенных в данное исследование, лапароскопическая продольная резекция желудка признана эффективной.

Объем оставляемой части желудка в раннем послеоперационном периоде составил 96,80 (79,35; 116,65) мл, что подтверждает следованию методики операции.

В группе пациентов со стойкой потерей массы тела объем оставляемой части желудка в раннем послеоперационном периоде составил 97,05 (79,08; 115,98) мл, в группе с рецидивом ожирения – 95,50 (77,30; 127,55), разница между группами статистически не значима (p=0,71, критерий Манна-Уитни) (рисунок 14).

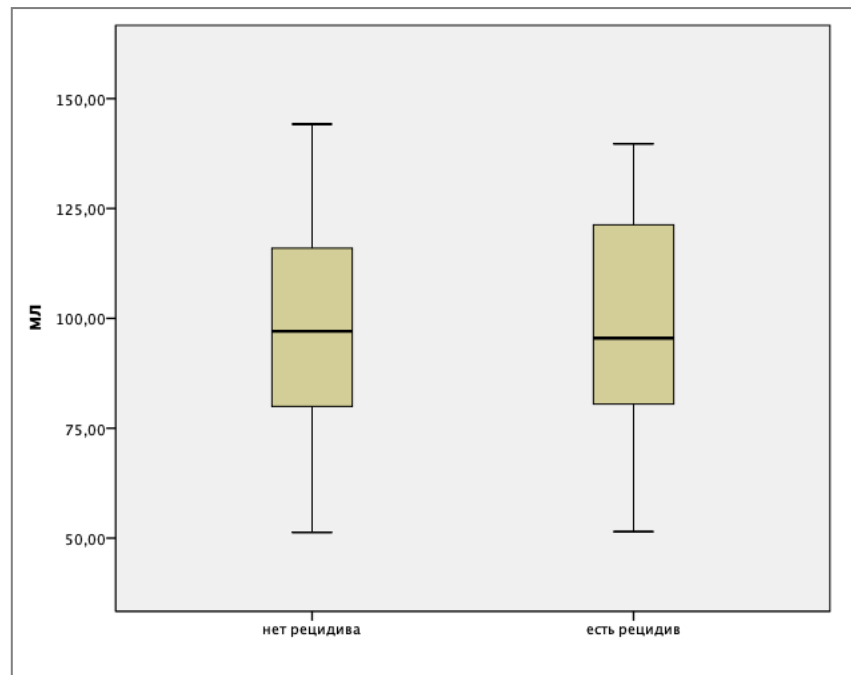


Рисунок 14 – Объем оставляемой части желудка в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия рецидива ожирения через 5 лет после лапароскопической продольной резекции желудка ($p=0,71$)

Через 5 лет после операции объем оставляемой части желудка составил 345,60 (242,80; 417,50) мл.

При субъективной оценке во время проведения гастроскопии через 5 лет после операции у пациентов с рецидивом ожирения не отмечено выраженной дилатации оставляемой части желудка (рисунок 15).

В группе пациентов со стойкой потерей массы тела объем оставляемой части желудка в отдаленном послеоперационном периоде составил 344,85 (235,65; 411,25) мл, в группе с рецидивом ожирения – 352,90 (293,30; 435,05), разница между группами статистически не значима ($p=0,32$, критерий Манна-Уитни) (рисунок 16).

Гистологическое исследование резецированной части желудка во всех случаях не выявило патологии.

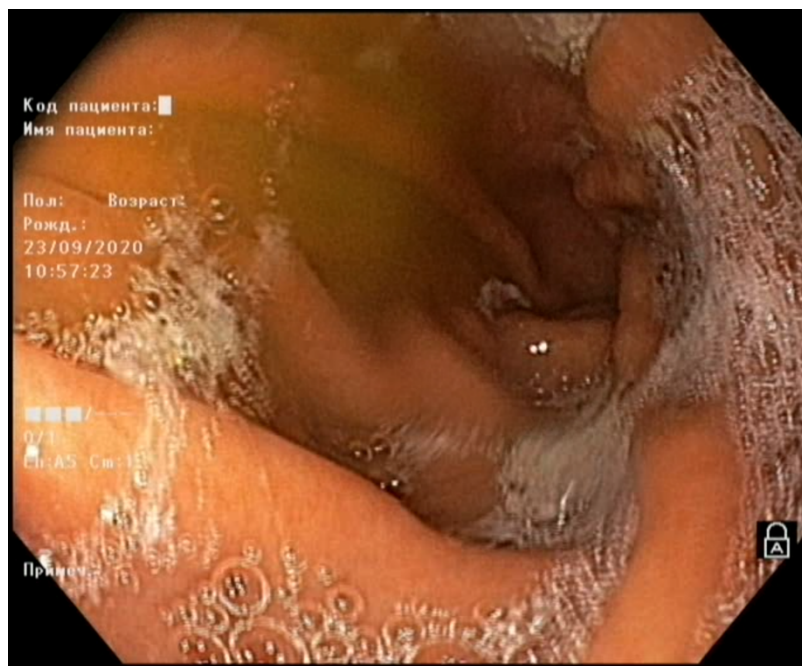


Рисунок 15 – Эндоскопическая картина оставляемой части желудка через 5 лет после операции у пациента с рецидивом ожирения

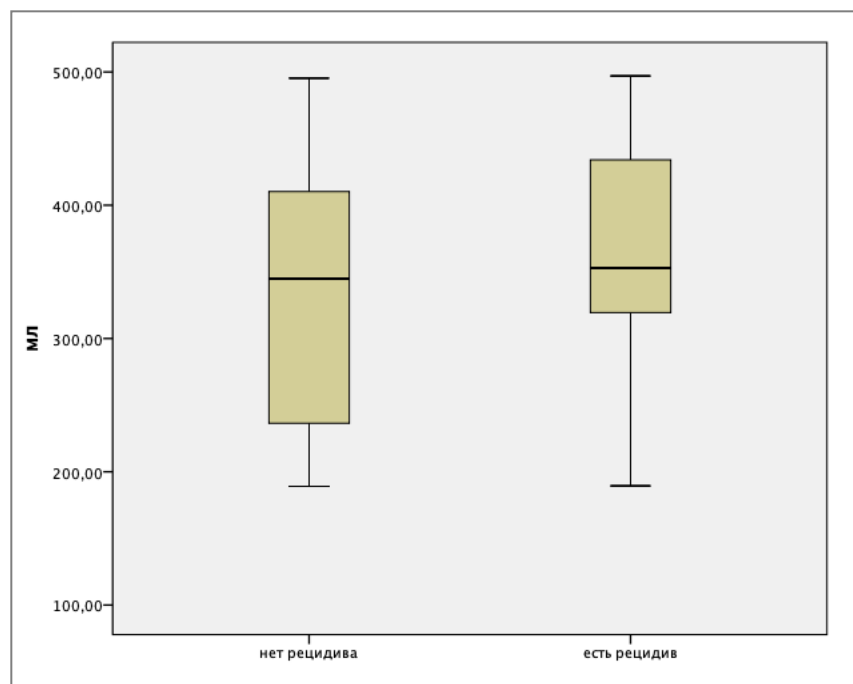


Рисунок 16 – Объем оставляемой части желудка в отдаленном послеоперационном периоде (через 5 лет) в зависимости от наличия рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка ($p=0,32$)

При изучении динамики лабораторных данных отмечена статистически значимая разница (критерий Манна-Уитни) между предоперационным уровнем и уровнем через 1 год и через 3 года по следующим показателям:

- гликированный гемоглобин (рисунок 17);
- холестерин (рисунок 18);
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) (рисунок 19);
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (рисунок 20);
- трийодтиронин (Т3) (рисунок 21);
- тиреотропный гормон (ТТГ) (рисунок 22).

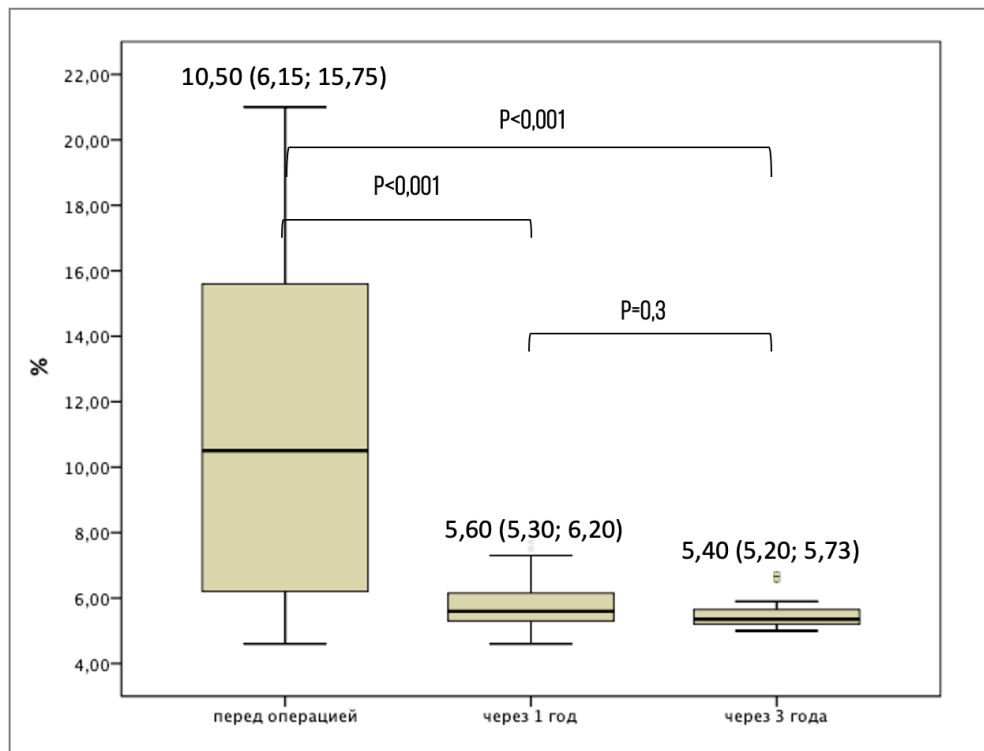


Рисунок 17 – Динамика уровня гликированного гемоглобина после лапароскопической продольной резекции желудка

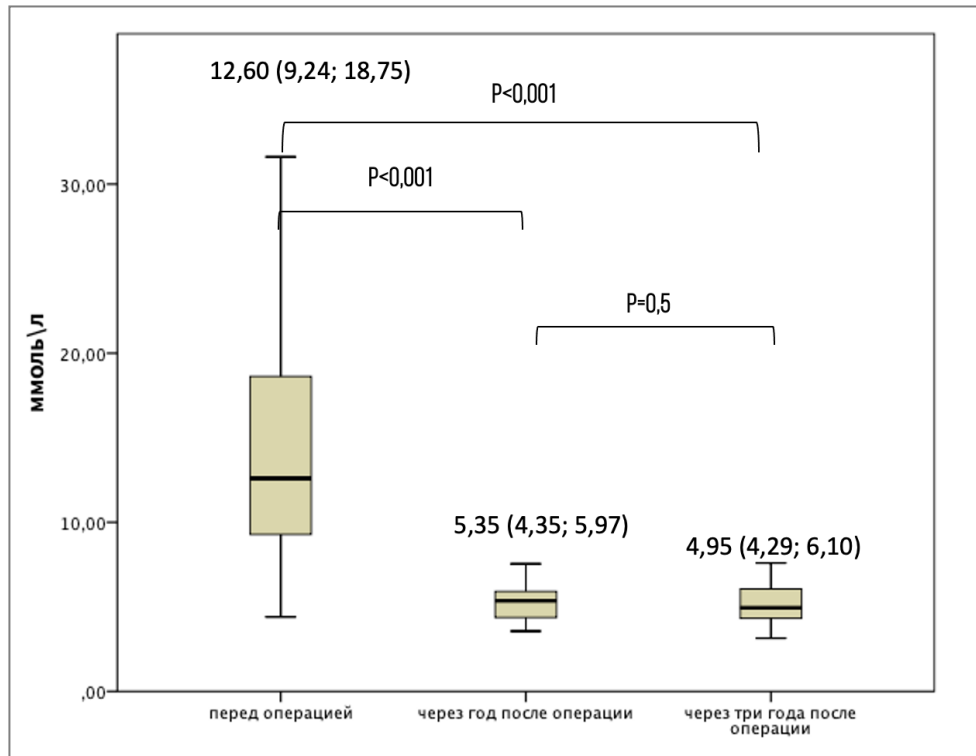


Рисунок 18 – Динамика уровня холестерина после лапароскопической продольной резекции желудка

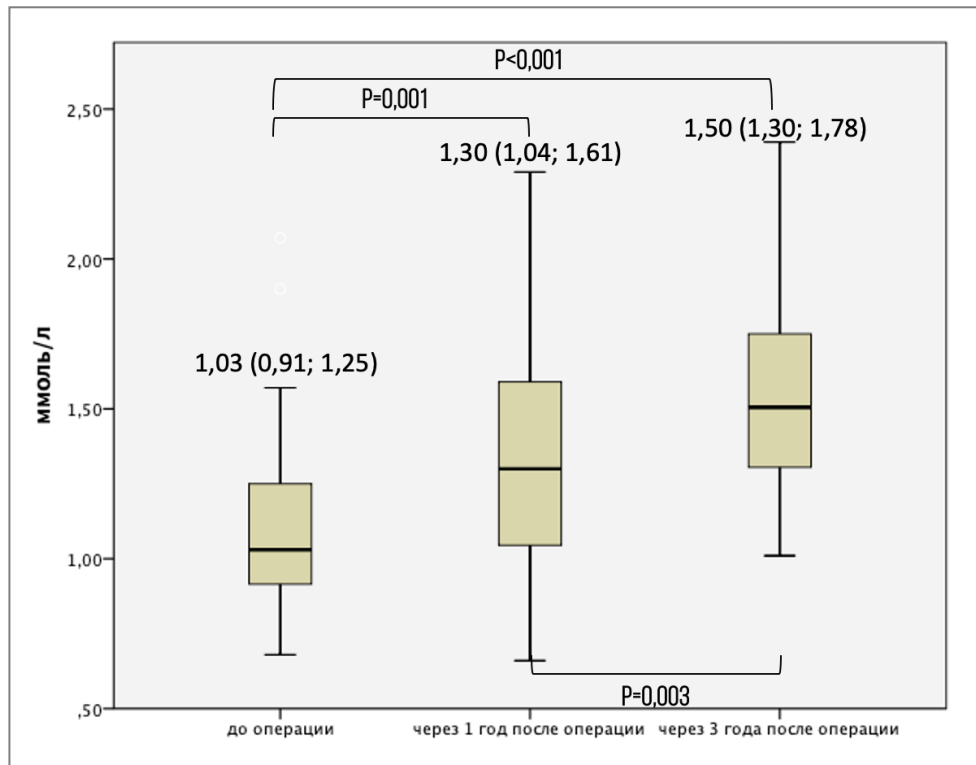


Рисунок 19 – Динамика уровня ЛПВП после лапароскопической продольной резекции желудка

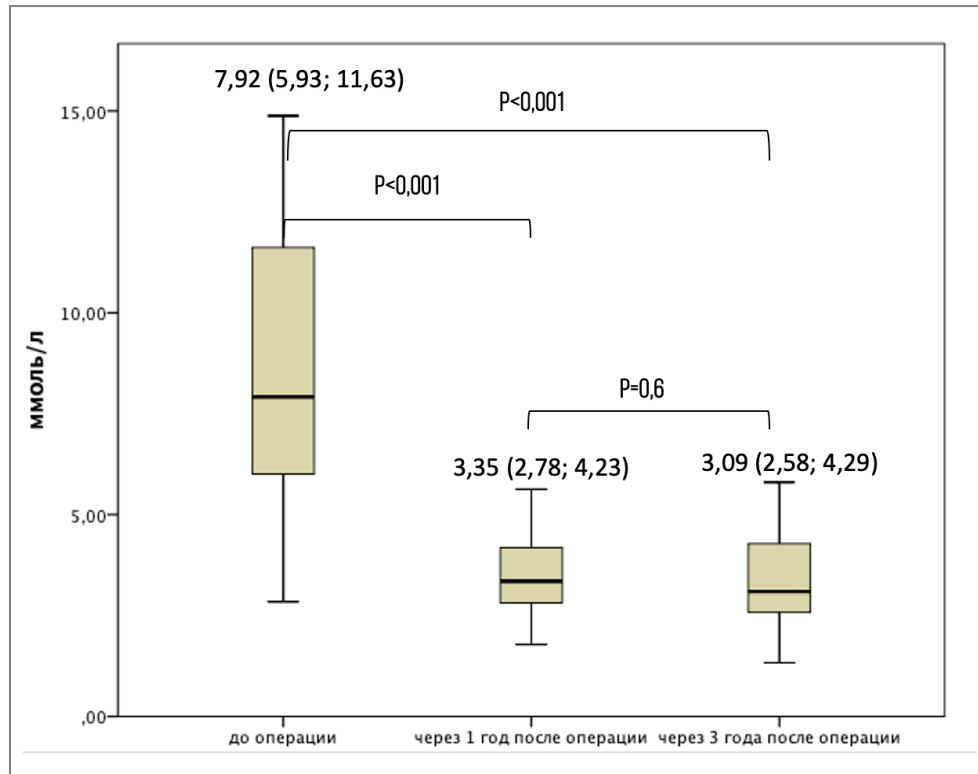


Рисунок 20 – Динамика уровня ЛПНП
после лапароскопической продольной резекции желудка

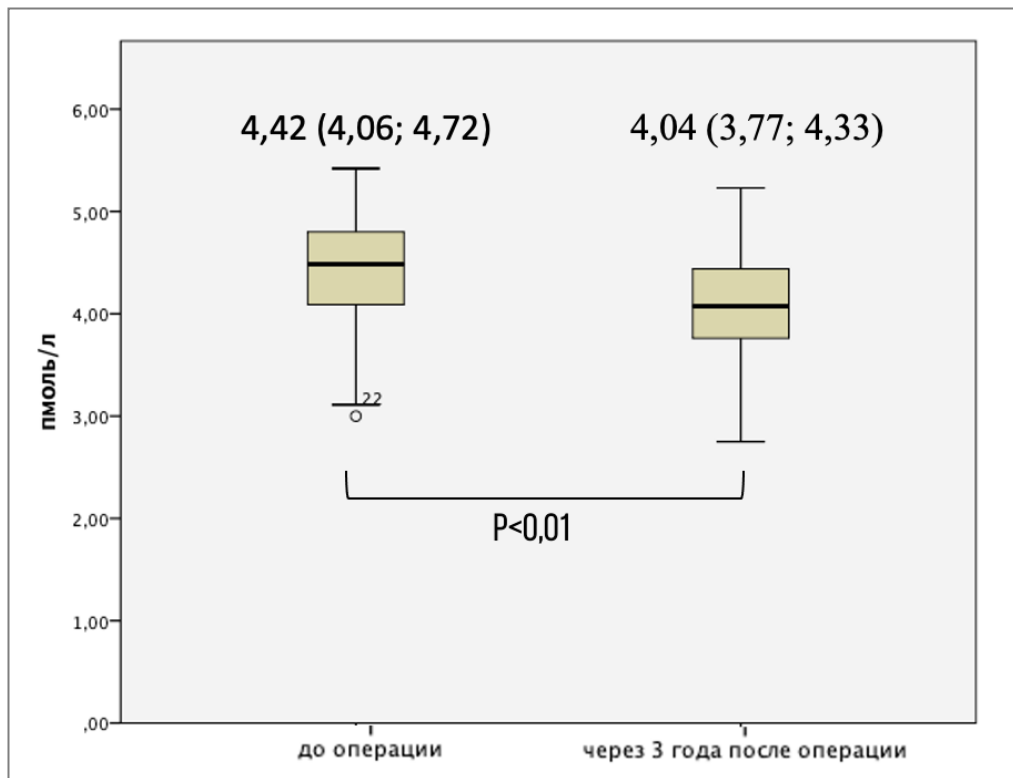


Рисунок 21 – Динамика уровня Т3
после лапароскопической продольной резекции желудка

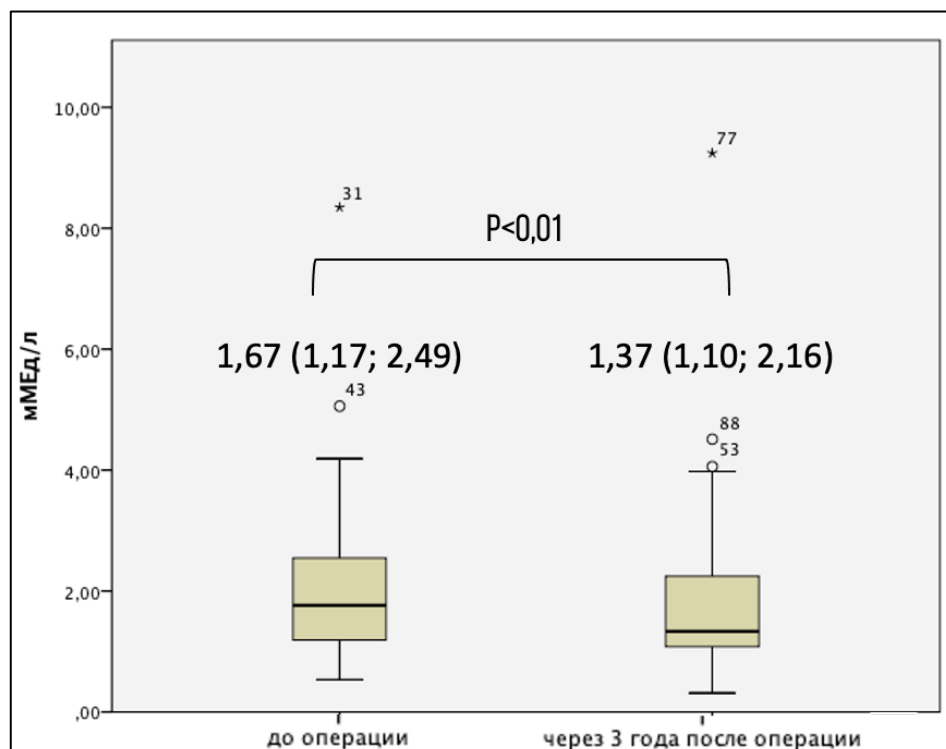


Рисунок 22 – Динамика уровня ТТГ
после лапароскопической продольной резекции желудка

При контроле через 5 лет наблюдалась полная ремиссия по следующим сопутствующим заболеваниям и синдромокомплексам:

- гипергомоцистеинемия – 0 (0,00%) пациентов (точный критерий Фишера=0,06; $p>0,05$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически не значима);
- артериальная гипертензия – 7 (8,64%) пациентов (критерий $X^2=17,29$; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- гиперурикемия – 0 (0,00%) пациентов (точный критерий Фишера=0,01; $p<0,05$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- дислипидемия – 0 (0,00%) пациентов (критерий $X^2=35,32$; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);

- заболевание щитовидной железы 3 (3,70%) пациента (критерий X^2 с поправкой Йейтса=5,62; $p=0,02$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- метаболический синдром – 0 (0,00%) пациентов (точный критерий Фишера=0,01; $p<0,05$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- нарушение толерантности к глюкозе – 0 (0,00%) пациентов (критерий $X^2=24,13$; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- неалкогольная жировая болезнь печени– 5 (6,17%) пациентов (критерий $X^2=39,35$; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- сахарный диабет – 0 (0,00%) пациентов (критерий X^2 с поправкой Йейтса=15,60; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- синдром обструктивного апноэ сна – 0 (0,00%) пациентов (критерий X^2 с поправкой Йейтса=12,04; $p<0,01$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически значима);
- хроническая сердечная недостаточность – 2 (2,47%) пациента (точный критерий Фишера=0,10; $p>0,05$; разница при сравнении с предоперационными данными статистически не значима).

Таким образом, при анализе %ЕВМІL через 1 год после лапароскопической продольной резекции желудка все оперативные вмешательства признаны эффективными. Наблюдалась ремиссия коморбидных состояний, таких как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, статистически достоверное улучшение антропометрических и лабораторных показателей. Тем не менее, у каждого пятого пациента, включенного в данное исследования, через 5 лет после хирургического лечения наблюдался рецидив ожирения.

3.2 Результаты предоперационной психологической оценки

При обработке полученных с помощью опросника DEBQ данных установлено, что у 16 (19,76%) пациентов нет нарушений пищевого поведения (НПП), у 9 (11,11%) пациентов выявлен ограничительный тип НПП, у 3 (3,70%) – эмоциогенный тип, у 6 (7,40%) – экстернальный тип. В остальных случаях выявлены смешанные типы НПП:

9 (11,11%) – ограничительный+эмоциогенный+экстернальный;

3 (3,70%) – ограничительный+эмоциогенный;

23 (28,40%) – ограничительный+ экстернальный;

12 (14,82%) – эмоциогенный+экстернальный (рисунки 23, 24).

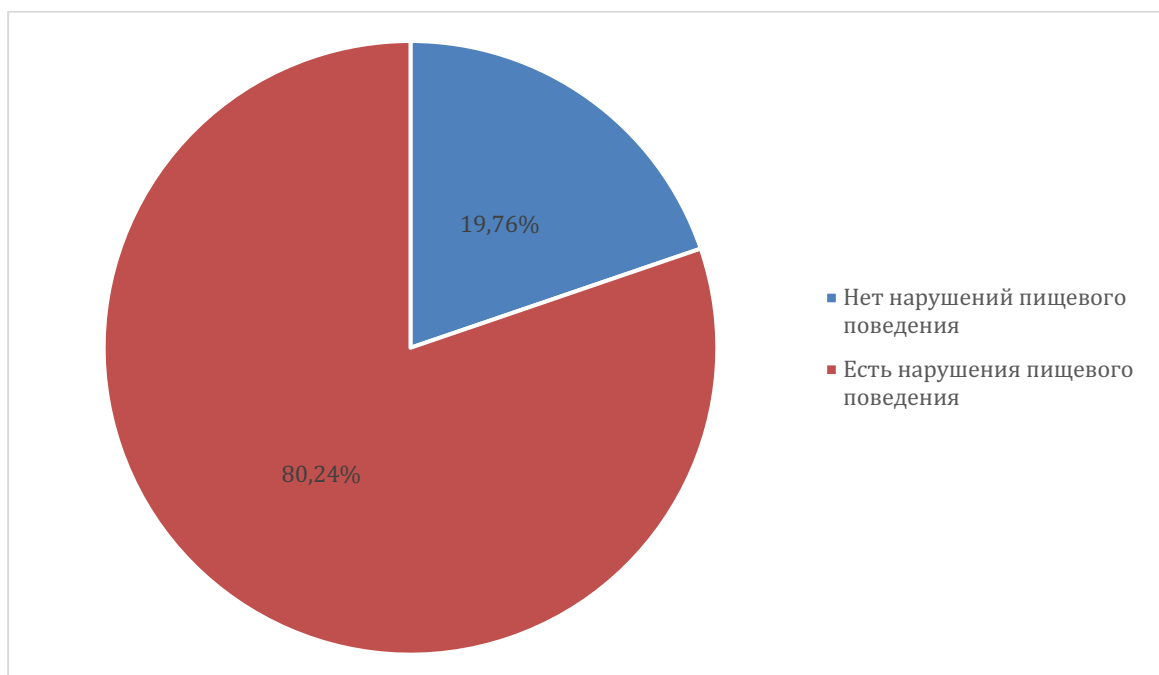


Рисунок 23 – Отношение пациентов с нарушением пищевого поведения к пациентам без нарушений пищевого поведения по данным предоперационного анкетирования с помощью опросника DEBQ

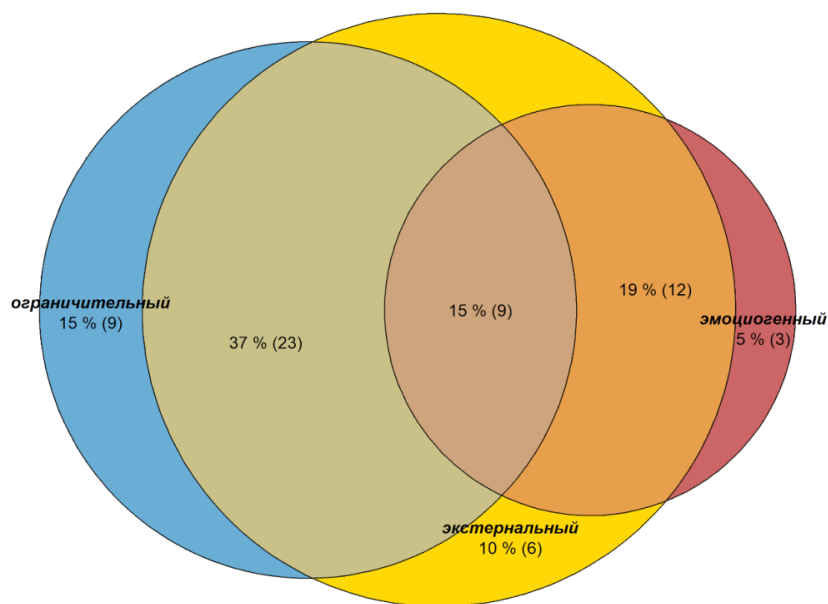


Рисунок 24 – Распределение различных типов НПП среди пациентов с нарушением пищевого поведения по данным предоперационного анкетирования с помощью опросника DEBQ

С помощью шкалы депрессии Бека удалось выявить, что у 51 (62,96%) пациента нет признаков депрессии, у 20 (24,69%) пациентов выявлены признаки легкой депрессии, у 10 (12,35%) – умеренной депрессии (рисунок 25).

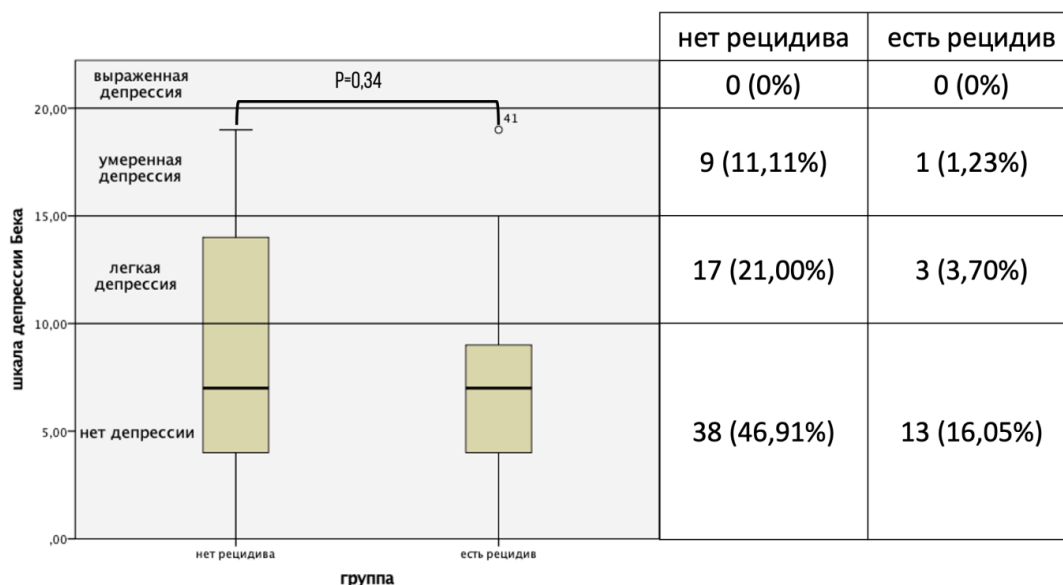


Рисунок 25 – Распределение уровня депрессии по данным предоперационного анкетирования с помощью опросника Бека, в зависимости от наличия рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка в отдаленном послеоперационном периоде

У всех пациентов, включенных в данное исследование, зарегистрирован высокий уровень общей комплаентности, согласно опроснику «уровень комплаентности». При анализе субшкал: социальная комплаентность (СК), эмоциональная комплаентность (ЭК), поведенческая комплаентность (ПК) – ни у одного пациента не зарегистрирован низкий уровень, у 17 (20,99%) пациентов выявлен средний уровень СК, у 15 (18,53%) – средний уровень ЭК, у 25 (30,86%) – средний уровень ПК, у 11 (13,58%) – средний уровень СК и ЭК, у 7 (8,64%) – средний уровень СК и ПК, у 5 (6,17%) – средний уровень ЭК и ПК, у 1 (1,23%) – СК, ЭК и ПК. В остальных случаях зарегистрирован высокий уровень комплаентности по каждой из субшкал (рисунок 26).

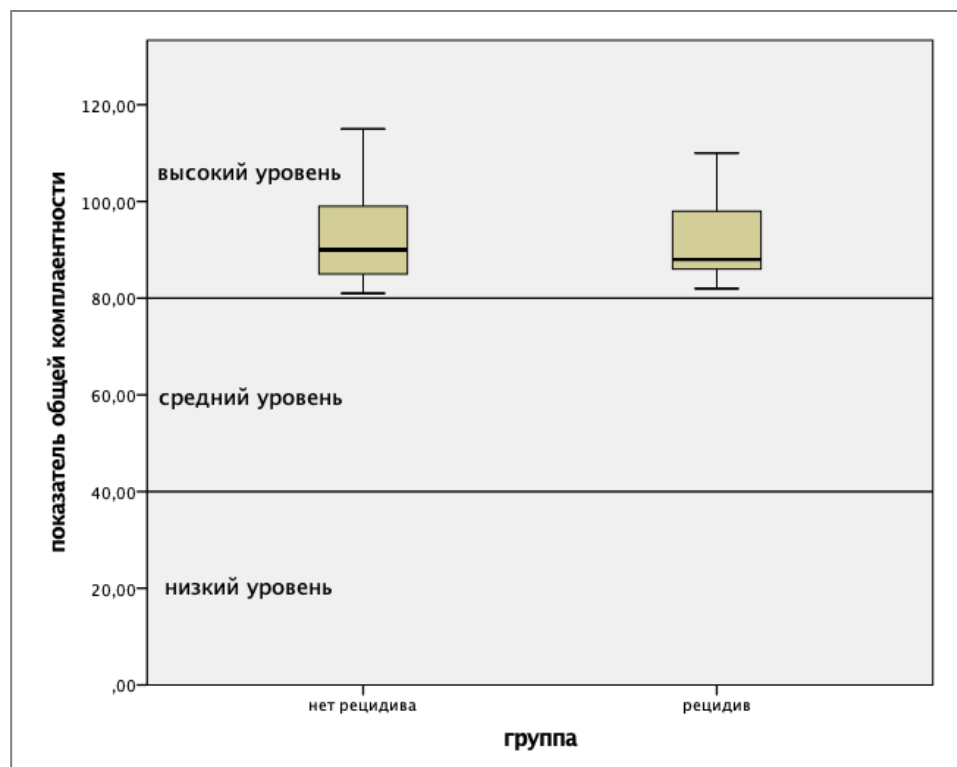


Рисунок 26 – Распределение уровня общей комплаентности, измеренной в предоперационном периоде, в зависимости от наличия рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка в отдаленном послеоперационном периоде

При статистическом анализе не выявлено статистически значимой разницы между группами с рецидивом ожирения после лапароскопической продольной

резекции желудка и без по измеренным до операции показателям опросников DEBQ, «уровень комплаентности», шкала депрессии Бека (критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$).

3.3 Предииктивная ценность данных, полученных в ходе предоперационного инструментального и лабораторного обследования в оценке рисков рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

На основе данных, полученных в ходе предоперационного инструментального и лабораторного обследования пациентов, разработана модель для прогнозирования вероятности рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка. Для построения модели отобрали 14 наиболее значимых параметров, измеренных до операции и обладающих высокой дисперсией:

- возраст;
- рост;
- масса тела;
- гликированный гемоглобин;
- липопротеид А;
- свободный Т3;
- свободный Т4 (тироксин);
- триглицериды;
- ТТГ;
- холестерол;
- наличие артериальной гипертензии;
- наличие сахарного диабета;
- наличие метаболического синдрома;
- процент жировой массы.

Процент жировой массы рассчитан по формуле 3 для женщин, и формуле 4 для мужчин [136].

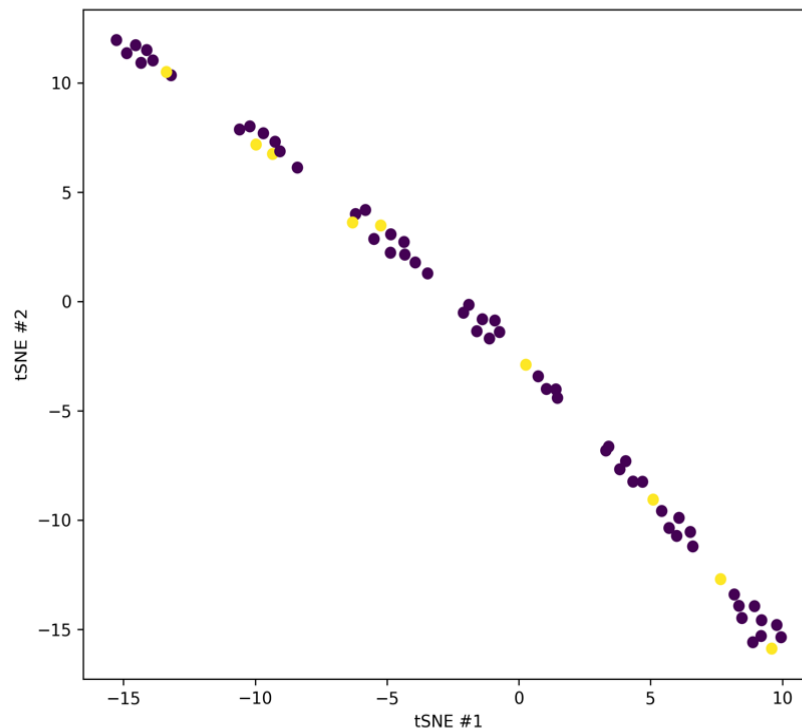
$$76 - (20 \times (h/r)), \quad (3)$$

$$64 - (20 \times (h/r)), \quad (4)$$

где h – рост, см;

r – окружность талии, см.

Пропущенные значения в наборе данных заполнялись средними по выборке. Визуализация взаимного распределения точек методом стохастического вложения в двухмерное пространство на основе попарных расстояний (tSNE) не показала образования явного кластера (рисунок 27), отвечающего пациентам с рецидивом, из чего уже можно сделать предварительный вывод, что изучаемые в данном исследовании параметры не могут предсказать повторное развитие ожирения в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической продольной резекции желудка [221].



Фиолетовые точки (•) соответствуют пациентам без рецидива; желтые (•) – с рецидивом.

Рисунок 27 – tSNE-вложение данных в двухмерное пространство

Предпринята попытка построить математическую модель, позволяющую спрогнозировать рецидив ожирения после бариатрической операции на основании изучаемых параметров. Для обучения модели данные разделили на обучающую выборку с трехкратной кросс-валидацией (50 точек) и тестовую выборку (13 точек).

Далее провели обучение следующих классификационных моделей:

- логистическая регрессия [217];
- наивный классификатор Байеса [142];
- дерево решений.

Ни один из классификаторов не обеспечил достаточного качества прогноза. Это может говорить о том, что исследуемые данные не позволяют предсказывать возможность рецидива ожирения после продольной резекции желудка. На основании этого выдвинута следующая рабочая гипотеза: вероятнее всего, доступные в рутинной практике показатели предоперационного исследования (такие как клинический анализ крови, биохимический анализ крови, антропометрия, коморбидные заболевания) пациентов с лишней массой тела изменены за счет ожирения, что не позволяет использовать их как достоверные предикторные факторы развития рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической продольной резекции. Для прогноза исхода бариатрической операции необходим постоянный или мало зависящий от ожирения параметр. Одним из кандидатов, который соответствует этим требованиям, является генетический профиль пациента.

3.4 Предиктивная ценность генетического профиля пациента в оценке рисков рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

Выполнено полноэкзомное секвенирование 79 образцов крови. Ниже представлены выявленные мутации в генах, ассоциированных с ожирением и нарушением энергетического обмена (таблица 5).

Таблица 5 – Мутации в генах, ассоциированных с ожирением

Ген	Мутация	Количество пациентов
MC3R	I335S	1
POMC	c.616G>T p.Glu206*	2
BBS7	c.712_715delAGAG (p.Arg238fs)	1
RPGRIP1L	c.2050C>T (p.Gln684*)	1
TTC21B	c.2758-2A>G	1
CEP83	c.643C>T (p.Arg215*)	1
TMEM67	c.1843T>C (p.Cys615Arg)	1
	c.1373dupA (p.Pro459fs)	1
ALDOB	c.448G>C (Ala150Pro)	2
PER3	c.1243C>G (p.Pro415Ala)	1
ALOXE3	c.2285C>T (p.Pro762Leu)	2
	c.1096C>T (p.Arg366*)	3
ALMS1	c.8491A>C (p.Ser2831Arg)	1
	c.8548C>T (p.Pro2850Ser)	1
	c.2969A>G (p.Gln990Arg)	
	p.Glu20_Glu25del	1
	c.1262C>T (p.Ser421Phe)	1
SPG11	c.3539C>T (p.Pro1180Leu)	1
	c.2431C>T (p.Gln811*)	1
	c.3520+1908A>G	
	c.6329G>C (p.Gly2110Ala)	1
DNMT3A	c.1742G>T (p.Trp581Leu)	1
	c.89A>C (p.Glu30Ala)	1
NTRK2	c.1865T>C (p.Val622Ala)	1
MKRN3	c.236G>T (p.Gly79Val)	1
THRB	c.-258T>C	1
ADRB3	c.578C>T (p.Pro193Leu)	1
ADCY3	c.1222G>A (p.Gly408Arg)	1
BRCA2	2808_2811delACAA (p.Ala938fs)	1

Так, в 1 образце выявлена доминантная тандемная мутация в гене рецептора к меланокортину MC3R NM_019888.3 c.892_893delinsTC p.Ile298Ser (известная как I335S), ассоциированная с ожирением [66, 171]. В двух образцах нашлась

гетерозиготная мутация с.616G>T p.Glu206* в гене POMC: этот ген связан с центральной регуляцией аппетита и ассоциирован с аутосомно-рецессивным ожирением. Гетерозиготные мутации ассоциированы с некоторым повышением ИМТ, хотя экспрессия обычно не столь высока [101]. Интересно, что в шести случаях нашлись гетерозиготные мутации в генах, ассоциированных с различными синдромальными цилиопатиями: с.712_715delAGAG (p.Arg238fs) BBS7, с.2050C>T (p.Gln684*) RPGRIP1L, с.2758-2A>G TTC21B, с.643C>T (p.Arg215*) CEP83, с.1843T>C (p.Cys615Arg) TMEM67, с.1373dupA (p.Pro459fs) TMEM67. Считается, что у гетерозиготных носителей подобных мутаций риск ожирения повышен (гиперлептинемия и лептин-резистентность, в конечном счете влекущая инактивацию MC4R) [146, 201, 202].

Обратили на себя внимание два случая гетерозиготного носительства мутаций с.448G>C (Ala150Pro) в гене ALDOB, ассоциированные с фруктозурией. Хотя рецессивная фруктозурия не связана с ожирением, есть сообщения, что гетерозиготные носители не имеют непереносимости фруктозы, тем не менее метаболизируют ее хуже и демонстрируют гиперинсулинемию, дислипидемию, гиперурикемию и ряд других метаболических нарушений, сталкиваясь с избытком этого углевода [55]. Подобные метаболические нарушения тесно связаны с ожирением. У одного пациента выявлена мутация в гене PER3, ассоциированная с аутосомно-доминантным сезонным депрессивным расстройством и нарушением сна [237]. Состояние характеризуется нарушениями цикла сна-бодрствования в условиях сниженного освещения в течение суток и возникновением в таких условиях аффективного расстройства. Есть ряд свидетельств в пользу связи нарушений гена PER3 и повышенного адипогенеза [82, 165, 203]. Выявлено 3 носителя мутаций в гене ALOXE3 кодирующем липооксигеназу, которая ассоциирована с ихтиозом, но активируется в печени голоданием, у мышей снижает набор массы тела при усиленном питании, усиливая чувствительность к инсулину [98].

В ходе исследования выявлено 16 VUS в генах цилиопатий (прежде всего, синдрома Барде-Бидля и синдрома Альстрема). Интересно, что в двух случаях

наблюдалось носительство двух мутаций в разных генах цилиопатий, а в одном компаундная гетерозиготность по двум VUS в гене ALMS1 (синдром Альстрема) [41]. Кроме того, вызывает интерес случай компаунд-гетерозиготы по гену SPG11 (осложненная спастическая параплегия: прогрессирующая деменция, спастическая параплегия, атаксия, ожирение) [51]. У двух больных выявлены VUS в гене DNMT3A (синдром Tatton-Brown-Rahman) [209]. У 1 пациента наблюдался VUS в гене NTRK2, ассоциированном с доминантным краниосиностозом, задержкой развития и гиперфагией. У 1 больного – VUS в гене MKRN3: преждевременное половое созревание центрального происхождения и ожирение [40]. 1 больного – VUS в гене THRБ (генерализованная резистентность к тироидным гормонам: высокий ТСГ, нормальные или повышенные Т3/4) [140]. У 1 пациента выявлен вариант с.578C>T (p.Pro193Leu) в гене бета-адренорецептора ADRB3 [172]. Вариант p.Gly408Arg в гене ADCY3 уже выявляли у больных с ожирением [141]. В 1 образце найден VUS в гене LEPR.

Полиморфизм с.46-43098T>C в гене FTO, ассоциированный с повышением риска ожирения, встретился у 46 пациентов, в т.ч. 9 гомозигот [216].

В ходе исследования обнаружена мутация с.2808_2811delACAA (p.Ala938fs) в гене BRCA2, ассоциированная с риском развития злокачественных новообразований молочной железы [1].

На следующем этапе проведен анализ с использованием точного критерия Фишера, выявлено 374 однонуклеотидных полиморфизмов ассоциированных с исходом лапароскопической продольной резекции желудка ($p < 0,05$). Для упрощения интерпретации за пороговое значение было принято $p < 0,01$, после чего, из общего массива данных выделено 49 SNP (таблица 6).

Таблица 6 – SNP, ассоциированные с отдаленными результатами лапароскопической продольной резекции желудка

Мутация	Тип мутации	Ген	Количество мутаций в группах:		p (точный тест Фишера)	Резюме
			стойкая потеря массы тела	рецидив ожирения		
1	2	3	4	5	6	7
rs150944464	Миссенс-мутация	BTBD16	1	6	0,0002	BTBD16 экспрессируется в мочевом пузыре, яичках, коже, печени и мозге. Кодировывает домен, который опосредует взаимодействие между белками. Мутация может быть ассоциирована с биполярным расстройством [35]
rs2231004	Миссенс-мутация	HLA-A	4	7	0,0013	HLA-A кодирует белок группы HLA 1 класса. Состоит из легкой и тяжелой цепи. Представляет пептиды, поступающие из эндоплазматического ретикулума для распознавания Т-киллерами [167]
rs17878614	Миссенс-мутация	HLA-DRB1	6	8	0,0013	HLA-DRB1 кодирует белок группы HLA 2 класса. Состоит из альфа и бета цепи, закрепленных на мембране. Презентирует пептиды, полученные из внеклеточных белков. Повышенная экспрессия DRB1 может быть связана с острым или хроническим гепатитом В [102]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs56226654	Миссенс-мутация	SPZ1	1	5	0,0014	SPZ1 кодирует bHLH цепь фактора транскрипции, который функционирует в сигнальном пути митоген активируемой протиенкиназы. Играет роль в активации пролиферации и опухолеобразования. Ген может быть мишенью для Ras - индуцируемых препаратов [192]
rs74812296	Миссенс-мутация	SLC39A5	1	5	0,0014	SLC39A5 кодирует белок, принадлежащий к семейству транспортеров цинка. Такие белки транспортируют цинк внутрь клетки и играют важную роль в поддержании его внутриклеточной концентрации. Мутация в этом гене ассоциирована с аутосомной доминантной миопией [188]
rs189228302	Миссенс-мутация	CRYBG3	0	4	0,0016	CRYBG3 регулирует связывающую активность протеинкиназы A. Предположительно участвует в развитии хрусталика глаза [47]
rs112075478	Миссенс-мутация	PRPS1L1	1	5	0,0014	PRPS1L1 специфически экспрессируется в семенниках и кодирует белок, который в высокой степени гомологичен двум субъединицам фосфорибозилпирофосфатсинтазы, кодируемым X-сцепленными генами человека, PRPS1 и PRPS2. Эти ферменты превращают пиримидиновые, пуриновые или пиридиновые основания в соответствующие рибонуклеозидмонофосфаты [164]
rs5880	Миссенс-мутация	CETP	0	4	0,0016	CETP кодирует белок, принимающий участие в переносе холестерина из ЛПВП в другие липопротеины. Мутации могут приводить к метаболическому синдрому, ИБС, дислипидемии, гиперальфалипопротеинемии -1 [45, 124, 157, 226]
rs1800777	Миссенс-мутация		0	4	0,0016	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs41305024	Миссенс-мутация	MKI67	0	4	0,0016	МКI67 участвует в регуляции связывания белка с С-концом. Участвует в сегрегации хромосом и митотическом делении ядер. Ассоциирован с развитием болезни Крона, ЗНО молочных желез, рака поджелудочной железы, СПИДа, пищевода Барретта, аутоиммунных заболеваний скелетномышечного аппарата, ЗНО эндокринных желез, ЗНО ЖКТ [138]
rs62640905	Миссенс-мутация	OSGIN1	0	4	0,0016	OSGIN1 кодирует белок реакции на окислительный стресс, который контролирует смерть клетки путем высвобождения цитохрома С из митохондрий. Этот белок является регулятором воспалительного и противовоспалительного процессов. Утрата этого белка приводит к неконтролируемому клеточному росту и опухолеобразованию [148]
rs61759535	Миссенс-мутация	QRICH2	0	4	0,0016	QRICH2 в основном экспрессируется в яичках и щитовидной железе. Отвечает за ингибирование катаболизма убиквитин-зависимых белков и за подвижность жгутика сперматозоида. Может быть причиной нарушения сперматогенеза [169]
rs1131603	Миссенс-мутация	TCN2	5	7	0,0027	TCN2 кодирует часть белка из семейства В12 связывающих белков. Такие белки связывают кобаламин и опосредуют его транспорт в клетку. Мутации могут приводить к дефициту транскобаламина 2, что характеризуется задержкой развития, мегалобластной анемией и панцитопенией [227]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs117501809	Миссенс-мутация	SYNE1	2	5	0,0043	SYNE1 экспрессируется в скелетной, гладкомышечной ткани, в лимфоцитах периферической крови. Мутации ассоциированы с аутосомной рецессивной мозжечковой атаксией, мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса [225]
rs34610829	Миссенс-мутация		0	3	0,0086	
rs12980121	Миссенс-мутация	CACNG6	6	7	0,0052	CACNG6 кодирует одну из субъединиц гамма белка потенциал зависимых кальциевых каналов, которая стабилизирует последний в неактивном состоянии. Мутации ассоциированы с аспириновой астмой [38]
rs61734415	Миссенс-мутация	AFAP1L1	1	4	0,0068	AFAP1L1 кодирует белок, ассоциированный с филаментами актина. Активирует связывающую активность домена SH3. Экспрессируется в жире и плаценте [13]
rs28994869	Миссенс-мутация	MDC1	1	4	0,0068	Белок, кодируемый MDC1, отвечает за активацию чекпоинтов повреждения ДНК в S, G2 и M фазы [168]
rs28987085	Миссенс-мутация		1	4	0,0068	
rs28994871	Миссенс-мутация		1	4	0,0068	
rs28986464	Миссенс-мутация		1	4	0,0068	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs28994873	Миссенс-мутация	MDC1	1	4	0,0068	
rs28994874	Миссенс-мутация		1	4	0,0068	
rs73211375	Миссенс-мутация	TRMT44	1	4	0,0068	TRMT44 предположительно кодирует т-РНК метилтрансферазу, обнаруженную в цитоплазме. Мутация может быть причиной парциальной эпилепсии [220]
rs9261293	Миссенс-мутация	RNF39	1	4	0,0068	RNF39, вероятно, играет роль в ранней фазе синаптической пластичности [177]
rs6137081	Миссенс-мутация	RALGAP A2	1	4	0,0068	RALGAPA2 участвует в регуляции ГТФазы и гетеродимеризации белка. Больше всего экспрессируется в щитовидной железе и плаценте [170]
rs3750913	Миссенс-мутация	NUMA1	1	4	0,0068	NUMA1 кодирует белок, формирующий структурный компонент ядерного матрикса. Играет роль в формировании и организации митотического веретена во время деления [144]
rs1863772	Миссенс-мутация	TRABD2 A	1	4	0,0068	TRABD2A кодирует белок, который участвует в ингибировании сигнального пути Wnt и протеолиза. Является неотъемлемым компонентом мембраны органелл и неотъемлемым компонентом плазматической мембраны [218]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs2020921	Миссенс-мутация	PLAT	0	3	0,0086	PLAT кодирует активатор тканевого плазминогена, активирующий протеазу, которая превращает профермент плазминоген в плазмин, фибринолитический фермент. Играет роль в миграции клеток и ремоделировании тканей. Чрезмерная активность фермента ведет к тромбозу и эмболии [153]
rs16139	Миссенс-мутация	NPY	0	3	0,0086	NPY кодирует нейропептид, который широко экспрессируется в центральной нервной системе и влияет на многие физиологические процессы, включая возбудимость коры, реакцию на стресс, прием пищи, циркадные ритмы и сердечно-сосудистую функцию. Мутации могут приводить к повышению уровня холестерина, повышению риска возникновения алкоголизма, метаболическому синдрому и заболеваниям сердечно-сосудистой системы [135, 143]
rs61750615	Миссенс-мутация	VWF	0	3	0,0086	VWF кодирует фактор фон Виллебранда, который играет важную роль в системе свертывания крови - адгезии тромбоцитов. Мутации приводят к нарушению свертываемости крови - болезнь фон Виллебранда 1,2 и 3 типов [224]
rs28359647	Миссенс-мутация	CAPN9	0	3	0,0086	CAPN9 кодирует кальпаины – кальций зависимые цистеиновые протеазы. Кальпаины участвуют в нейродегенеративных процессах, поскольку их активация может быть вызвана притоком кальция и окислительным стрессом. Мутации могут быть ассоциированы с ЗНО желудка [39]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs563301908	Делеция внутри рамки считывания	GDF7	0	3	0,0086	GDF7 кодирует лиганд надсемейства белков TGF-бета (трансформирующий фактор роста-бета). Активация различных рецепторов TGF-бета приводит к рекрутированию и активации факторов транскрипции семейства SMAD, которые регулируют экспрессию генов. Этот белок может играть роль в дифференцировке клеток сухожилий и интернейронов спинного мозга. Мутации приводят к повышенному риску возникновения пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода [80]
rs144732216	Миссенс- мутация	LRRN1	0	3	0,0086	LRRN1 кодирует белок, который является компонентом клеточной мембраны. Больше всего экспрессируется в мозге и яичках [129]
rs4675887	Миссенс- мутация	D2HGDH	0	3	0,0086	D2HGDH кодирует D-2гидроксиглюконат дегидрогеназу – митохондриальный фермент, принадлежащий к семейству ФАД-связывающих оксидоредуктаз/трансфераз 4 типа. Этот фермент, наиболее активен в печени и почках, в сердце и головном мозге. Мутации в этом гене приводят к D-2-гидроксиглутаровой ацидурии, редком рецессивном нейрометаболическом заболевании, вызывающем задержку развития, эпилепсию, гипотонию и дисморфизм [166]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs199851144	Сдвиг рамки считывания	FAM111B	0	3	0,0086	FAM111B кодирует белок с трипсиноподобным доменом цистеина/серина пептидазы на С-конце. Мутации в этом гене ассоциированы с аутосомно-доминантной формой наследственной фиброзирующей пойкилодермии [70]
rs190686593	Миссенс- мутация	RGS11	0	3	0,0086	RGS11 кодирует белок, который ингибирует передачу сигнала за счет увеличения активности ГТФ азы альфа-субъединиц G-белка, тем самым переводя их в неактивную форму, связанную с ГДФ [176]
rs150429450	Миссенс- мутация	GLYATL1 B	0	3	0,0086	GLYATL1B. Белок, кодируемый этим геном, предположительно активирует глутамин-N-ацилтрансферазу и участвует в метаболическом процессе глутамина [91]
rs117235991	Миссенс- мутация	APAF1	0	3	0,0086	APAF1 кодирует цитоплазматический белок, инициирующий апоптоз [20]
rs61753466	Миссенс- мутация	MAML1	0	3	0,0086	MAML1 кодирует белок, который играет роль в сигнальном пути Notch, участвующем в определении детерминации клеток [130]
rs201931676	Инсерция внутри рамки считывания	OR2T35	24	1	0,0087	OR2T35 кодирует белок из семейства обонятельных белков [147]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs9332739	Миссенс-мутация	C2	3	5	0,0010	C2 кодирует компонент C2 представляет собой сывороточный гликопротеин, который функционирует как часть классического пути системы комплемента. Мутации ассоциированы с недостаточностью 2 компонента системы комплемента и возрастной макулярной дегенерацией [222]
rs61730011	Миссенс-мутация	TBX15	3	5	0,0010	TBX15 принадлежит к семейству генов Т-box, которые кодируют филогенетически консервативное семейство транскрипционных факторов, регулирующих различные процессы развития. Мутации ассоциированы с синдромом Кузена [198]
rs761373892	Делеция внутри рамки считывания	LGI2	3	5	0,0010	LGI2 кодирует белок, который, предположительно, участвует в сборке тормозных синапсов [125]
rs4151667	Миссенс-мутация	CFB	3	5	0,0010	CFB кодирует фактор комплемента В. Мутации ассоциированы с возрастной макулярной дегенерацией, атипичным гемолитическим-уремическим синдромом, недостаточностью 2 компонента комплемента [223]
rs116918730	Нонсенс-мутация	FAM111A	3	5	0,0010	FAM111A. Белок, кодируемый этим геном, регулируется клеточным циклом и имеет ядерную локализацию. Снижение экспрессии этого гена приводит к дефекту репликации ДНК. Мутации ассоциированы с синдромом Kenny-Caffey 2 типа и остеокраниостенозом [69]

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
rs11187393	Миссенс-мутация	MYOF	5	6	0,0010	MYOF. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой мембранный белок типа II, структурно сходный с дисферлином. Он является членом семейства ферлинов и связан как с плазматической, так и с ядерной мембраной. Мутации в дисферлине, белке, связанном с плазматической мембраной, могут вызывать мышечную слабость, поражающую как проксимальные, так и дистальные мышцы [139]
rs45502998	Миссенс-мутация	ZBTB40	5	6	0,0010	ZBTB40. Кодируемый белок активирует ДНК-связывающую активность фактора транскрипции, РНК-полимеразу II-специфическую и РНК-полимеразу II цис-регуляторную область специфичную ДНК-связывающую активность. Участвует в клеточном ответе на повреждение ДНК [236]
rs72832968	Миссенс-мутация	LRRC3C	3	5	0,0010	LRRC3C кодирует белок, который, вероятно, является важным компонентом мембраны и является активным во внеклеточном матриксе [128]

Исходный набор данных содержал информацию о 79 пациентах. У каждого из пациентов имелось 374 бинарных признака полиморфизмов генов в формате 0 – отсутствие указанного полиморфизма, 1 – наличие полиморфизма.

Для оценки риска рецидива использована логистическая регрессия. Учитывая большое количество факторов и их мультиколлинеарность, проведен отбор значимых предикторов. На первом этапе часть изучаемых параметров удалена с помощью LASSO-регуляризации. Оптимальное значение гиперпараметра λ выбрано на основе минимальной средней ошибки модели. В результате отбора осталось 22 признака. Однако качество модели на основе LASSO было низким: ни один из предикторов не имел статистически значимой связи с переменной ответа ($p > 0,05$).

На следующем этапе для отбора признаков использовали градиентный бустинг (XGBoost). Выделены 5 наиболее значимых предикторов: rs150944464, rs56226654, rs17878614, rs112075478 и rs2231004. Использование этих признаков в логистической регрессии дало статистически значимые коэффициенты ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – Отношение шансов предикторов рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента	Отношение шансов	p
Базовое значение	-3,83	0,85	0,02	<0,01
rs150944464	4,62	1,44	101,05	<0,01
rs56226654	4,06	1,49	58,13	<0,01
rs112075478	3,11	1,59	22,46	0,05
rs1131603	2,71	1,10	15,06	0,01
rs2231004	2,48	1,07	11,89	0,02

Таблица 7 содержит основные параметры модели логистической регрессии, включая коэффициенты, стандартные ошибки, отношения шансов и значения p

для оценки статистической значимости. Коэффициенты показывают направление влияния предикторов на риск рецидива: положительные значения указывают на увеличение риска, отрицательные – на его снижение. Отношение шансов (OR), являющееся экспоненциальной трансформацией коэффициента, позволяет оценить, во сколько раз изменяется вероятность рецидива при наличии конкретной мутации. Например, базовое отношение шансов равно 0,02, что соответствует вероятности рецидива 2% (1:50). Для полиморфизма rs150944464 OR составляет 101, что увеличивает вероятность рецидива до 67% (2:1).

Для применения коэффициентов других предикторов, необходимо интерпретировать их OR аналогичным образом. Например, для rs56226654 OR=58,13, что увеличивает вероятность рецидива до 1,16:1 ($0,02 \times 58,13$). Аналогично, OR других предикторов показывает степень изменения риска рецидива при их наличии. Значения $p < 0,05$ подтверждают, что влияние соответствующего предиктора на вероятность рецидива статистически значимо, и его можно использовать для прогноза результата лапароскопической продольной резекции желудка в отдаленном послеоперационном периоде.

Качество полученной модели на исходных данных оценивалось с помощью метрик AUC – площади под ROC-кривой, с помощью метрик точности, чувствительности (sensitivity) и специфичности (spicificity) при использовании значения 0,5 в качестве порога разделения. Значение AUC составило 0,92, точность – 0,93, чувствительность – 0,97, специфичность – 0,82 (рисунок 28).

Для оценки качества отобранных признаков в качестве предикторов исхода, проведена 100-кратная кроссвалидация со случайным разделением исходной выборки в соотношении 4:1 на обучающую и тестовую подвыборки. Среднее значение AUC в 100 тестах составило 0,89 при стандартном отклонении 0,12.

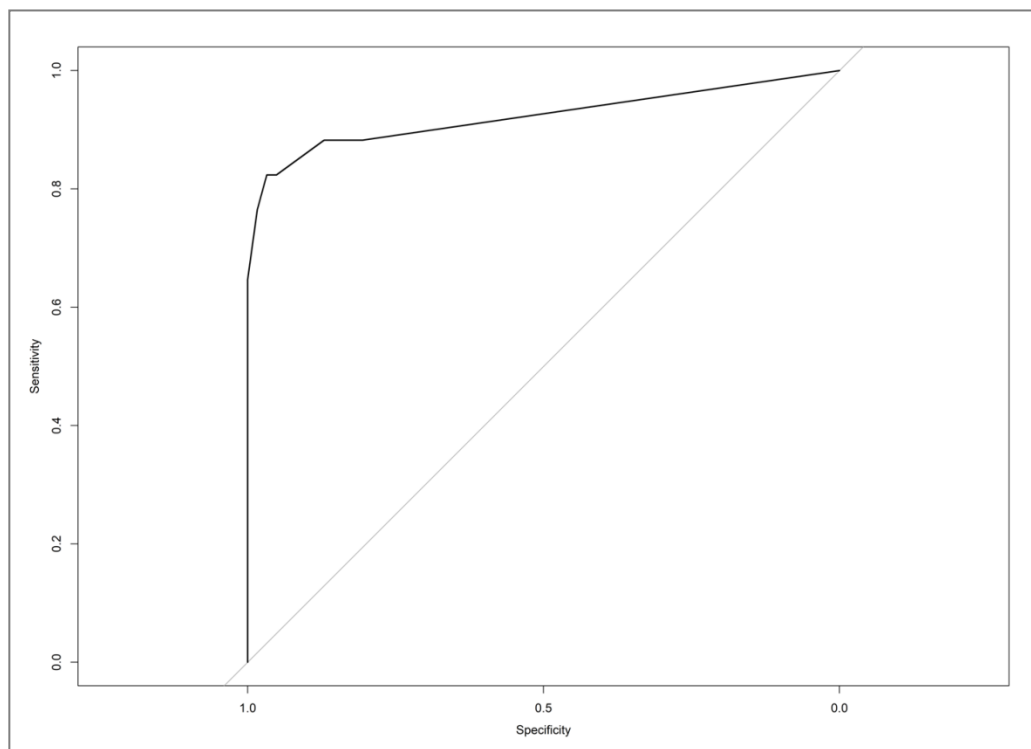


Рисунок 28 – ROC-кривая модели оценки риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка на исходных данных

Для анализа вероятности развития рецидива ожирения предлагается применять следующую формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-3,83 + \sum_i (coef_i \times Value_i)}} \quad (5)$$

где P – вероятность развития рецидива;

$coef$ – значение коэффициента регрессии предиктора;

$Value$ – значение предиктора (0 – нет искомого полиморфизма, 1 – есть);

e – число Эйлера;

-3,83 – базовое значение коэффициента регрессии.

Исходя из вышеперечисленного можно заключить, что анализ генетического профиля и применения предложенной модели может помочь предсказать развитие рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде, у пациентов, перенесших лапароскопическую продольную резекцию желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидив ожирения после бариатрических операций – предмет исследования ученых со всего мира уже на протяжении нескольких лет.

Основными кандидатами предикторов повторного ожирения в послеоперационном периоде являются результаты предоперационного обследования (лабораторные, инструментальные исследования, антропометрия). Однако исследования, использующие данные показатели для предсказания рецидива ожирения, весьма противоречивы. В исследовании, проведенном W. El Ansari и его командой в 2021 году, обнаружено, что информация о возрасте пациента, его исходном индексе массы тела (ИМТ) и сопутствующих заболеваниях не всегда позволяет точно предсказать результаты лечения [62].

Исследования, посвященные изучению связи между психологическим состоянием пациента и риском развития ожирения после бариатрической операции, пока немногочисленны. Однако отмечается, что наличие психических расстройств, включая депрессию, может быть связано с менее благоприятными исходами таких операций [62].

Так, в работе J.A. Nicolau et al. (2017), продемонстрировано, что у пациентов с умеренной и выраженной депрессией по шкале Бека (>16), выявленной в послеоперационном периоде, частота рецидивов ожирения выше, чем у пациентов со значением <16 по шкале Бека [59]. К аналогичным результатам пришли B.R. Yanos et al. (2015) и T.C. Cooper et al. (2015), которые использовали иные методы определения депрессии [159, 219].

В рамках данного исследования тестирование пациентов с целью определения у них уровня депрессии по шкале Бека проводилось в рамках предоперационного обследования, в дальнейшем данные сопоставлялись с результатами послеоперационного наблюдения. В итоге нам не удалось выявить статистически значимые различия между группами с рецидивом ожирения в отдаленном послеоперационном периоде, после лапароскопической продольной

резекции желудка и без, что соотносится с данными литературы. Так, в работе M. Livhits et al. (2011), не выявлено статистически значимой разницы по частоте встречаемости депрессии между группами с повторным набором массы тела и без [150].

Отдельно следует обратить внимание на исследование J. Odom et al. (2010), в котором авторы одни из немногих выявили обратную связь между депрессией и рецидивом ожирения после бариатрической операции ($p=0,012$). Они предположили, что снижение предоперационного уровня депрессии в результате потери массы тела способствует устойчивой ремиссии ожирения [28]. Несмотря на то, что в данном исследовании не было статистически значимой разницы между группами, отмечено, что частота выявления умеренной депрессии по шкале Бека в предоперационном периоде у пациентов с рецидивом в 2,4 раза выше, чем в группе без рецидива (14,06% и 5,88% соответственно).

Следующим немаловажным фактором, который может способствовать рецидиву ожирения, является нарушение пищевого поведения. Весьма закономерен тот факт, что у пациентов с избыточной массой тела может иметься НПП, однако в ходе данного исследования не выявлено статистически значимых различий по наличию НПП в предоперационном периоде между группами с рецидивом ожирения после продольной резекции желудка и без.

В лечении ожирения, как и в лечении любой другой нозологии, крайне важно соблюдение пациентом рекомендаций врача, заинтересованность первого в скорейшем выздоровлении. В рамках данной работы определено, что у всех пациентов имелась высокая общая комплаентность, все пациенты продолжали наблюдение у врача на протяжении всего периода исследования (5 лет). Несмотря на это, примерно у каждого 5 из указанной выборки зарегистрирован рецидив.

В ходе данного исследования не удалось построить математическую модель на основании результатов предоперационного обследования пациентов с ожирением, предсказывающую развитие рецидива в отдаленном периоде после продольной резекции желудка.

Традиционно рецидив ожирения после продольной резекции желудка принято связывать с дилатацией оставляемой части желудка, однако в рамках данного исследования не удалось показать взаимосвязь объема оставляемой части желудка в раннем и позднем послеоперационном периодах со стойким снижением массы тела, что соотносится с данными литературы. Так, в работе С. Panella et al. (2020) продемонстрировано, что объем желудка через 1 месяц, 1 год, 5 лет закономерно увеличивается, однако не является предиктором исхода оперативного лечения [46].

Многие авторы, столкнувшись с этой проблемой, начинают использовать оценку потери массы тела в раннем послеоперационном периоде как предиктор развития рецидива ожирения в будущем, рекомендуя пациентам высокого риска дополнительные способы консервативного лечения и поддержания массы тела [53, 156, 160, 233]. Вероятнее всего, данный подход «купирует симптомы, но не лечит саму болезнь».

Другой тактикой ведения пациентов с повторным набором массы тела после лапароскопической продольной резекции является реоперация и выполнение мини-гастрошунтирования [6]. Однако повторные операции – это всегда нежелательный исход, который повышает риски развития осложнений, поэтому так важен отбор пациентов для того или иного вида лечения.

Вероятно, невозможность построения предиктивной модели на основе результатов лабораторных и инструментальных исследований, антропометрии, данных объективного осмотра и коморбидного фона обусловлена тем, что ожирение влияет на эти параметры. В связи с этим для выявления предикторов целесообразно использовать стабильные или малоизменяющиеся при ожирении показатели, одним из которых может быть генетический профиль пациента [206].

В данном исследовании проведен анализ генетических факторов, влияющих на риск рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка, с использованием логистической регрессии для оценки вероятности развития рецидива. Предикторы, а именно, SNP rs150944464, rs56226654, rs112075478, rs1131603 и rs2231004, отобраны с помощью методов регуляризации

и градиентного бустинга. Полученные отношения шансов (OR) показали значительное влияние этих полиморфизмов на вероятность рецидива, что может быть использовано для прогнозирования исхода оперативного лечения в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших лапароскопическую продольную резекцию желудка.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что анализ генетического профиля в сочетании с предложенной моделью могут быть эффективным инструментом для прогнозирования рецидива ожирения у пациентов после лапароскопической продольной резекции желудка.

Применение вышеописанной модели позволит определить стратегию управления массой тела до и после операции, определить показания к выбору того или иного вида лечения и разработать новые виды хирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Лапароскопическая продольная резекция желудка характеризуется высокой эффективностью: через 1 год 100% пациентов достигли ожидаемого снижения массы тела с ремиссией коморбидной патологии, улучшением антропометрических и лабораторных показателей, но в результате 5-ти летнего мониторинга в 21% случаях наблюдался рецидив ожирения.

2. Доступные в рутинной практике показатели предоперационного обследования (клинический и биохимический анализ крови, антропометрия, коморбидная патология, определение уровня комплаентности, депрессии, типа нарушений пищевого поведения) обладают низкой предиктивной значимостью при оценке риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.

3. Выявлено 48 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с рецидивом ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка, и 1 – со стойким снижением массы тела.

4. Выявлены 5 однонуклеотидных полиморфизмов (rs150944464, rs56226654, rs112075478, rs1131603, rs2231004), позволяющих определить вероятность развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании оперативного вмешательства в объеме лапароскопической продольной резекции желудка пациента необходимо информировать о возможных рисках рецидива ожирения (около 20%) в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Для более точного предсказания исхода бариатрической операции целесообразно включить в предоперационное обследование пациентов с ожирением – кандидатов на лапароскопическую продольную резекцию желудка – выявление 5 SNP (rs150944464, rs56226654, rs112075478, rs1131603, rs2231004).

3. Для оценки риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка предлагается использовать предложенную формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-3,83 + \sum_i (coef_i \times Value_i)}} ,$$

где P – вероятность развития рецидива;

coef – коэффициент регрессии предиктора, который может принимать следующие значения: при наличии полиморфизма rs150944464 – 4,62; rs56226654 – 4,06; rs112075478 – 3,11; rs1131603 – 2,71; rs2231004 – 2,48;

Value – значение предиктора (0 – нет искомого полиморфизма, 1 – есть);

e – число Эйлера;

-3,83 – базовое значение коэффициента регрессии.

4. При наличии высокого риска развития рецидива ожирения рекомендуется рассмотреть альтернативный вариант лечения ожирения и/или послеоперационного ведения пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное диссертационное исследование показало возможность оценки риска развития рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка на основании генетического профиля. Необходимо проведение проспективного исследования на большей выборке для детального изучения данного метода.

Выявленные в ходе данного диссертационного исследования мутации, ассоциированные с рецидивом ожирения, могут стать объектом исследования будущих фундаментальных работ, направленных на изучение молекулярно-генетических механизмов патологического набора массы тела.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранение
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
США	– Соединенные Штаты Америки
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЦНС	– центральная нервная система
ASMBS	– American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
%EBMIL	– excessive body mass index loss
IFSO	– International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
MGB	– mini gastric bypass
OADS	– one anastomosis duodenal switch
OAGB	– one anastomosis gastric bypass
OLGB	– omega loop gastric bypass
POSE	– primary obesity surgery endolumenal
SADI-S	– single anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy
SAGB	– single anastomosis gastric bypass
SIPS	– stomach intestinal pylorus-sparing surgery
SNP	– single nucleotide polymorphisms
TPS	– TransPyloric shuttle
TOGA	– trans-oral gastroplasty
VUS	– variant of uncertain significance

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гимаева, Р. Р. Мутации в генах *Brcal* и *Brcа2* как этиологический фактор наследственного рака молочной железы / Р. Р. Гимаева, Е. А. Куприянова, Д. И. Габелко // Вестник Современной Клинической Медицины. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 39-43.
2. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование nation) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.
3. Кадыров, Р. В. Опросник «Уровень комплаентности» / Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук. – Владивосток : Морской государственный университет, 2014. – 74 с.
4. О возможности применения С-реактивного белка и прокальцитонина как актуальных и доступных маркеров воспаления в хирургии / Е. М. Мохов, А. М. Морозов, В. А. Кадыков [и др.] // Московский Хирургический Журнал. – 2018. – Т. 60, № 2. – С. 24-29.
5. Ожирение / И. И. Дедов, М. Н. Георгиевна, М. Г. Афанасьевна [и др.] // ConsiliumMedicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311-325.
6. Основы бариатрической медицины: практическое руководство / ред. М. Б. Фишман. – Санкт-Петербург : Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2019. – 952 с.
7. Седлецкий, Ю. И. Хирургическое лечение метаболического синдрома / Ю. И. Седлецкий. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 192 с.
8. Шпаков, А. О. Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа / А. О. Шпаков, К. В. Деркач. – Санкт-Петербург : Издательство Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, 2015. – 252 с.

9. A Genetic Risk Score for the Estimation of Weight Loss After Bariatric Surgery / E. A. Katsareli, C. Amerikanou, K. Rouskas [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 1482-1490.
10. A genetic variant in proximity to the gene LYPLAL1 is associated with lower hunger feelings and increased weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery / M. Bandstein, J. Mwinyi, B. Ernst [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 51, № 9. – P. 1050-1055.
11. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery / G. K. Rodrigues, C. M. M. Resende, D. F. Durso [et al.] // *Nutrition*. – 2015. – Vol. 31, № 11. – P. 1344-1350.
12. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery / S. R. Gupta, Y. Zhou, T. A. Wadden [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 4612-4623.
13. AFAP1L1 actin filament associated protein 1 like 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/134265> (дата обращения: 09.10.2023).
14. Ala55Val Polymorphism on UCP2 Gene Predicts Greater Weight Loss in Morbidly Obese Patients Undergoing Gastric Banding / H. H. Chen, W. J. Lee, W. Wang [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 926-933.
15. Alden, J. F. Gastric and Jejunioileal Bypass: A Comparison in the Treatment of Morbid Obesity / J. F. Alden // *Archives of Surgery*. – 1977. – Vol. 112, № 7. – P. 799-806.
16. Al-Serri, A. The Future of Bariatric Surgery and Genetics / A. Al-Serri // *Laparoscopic Sleeve Gastrectomy* / ред. S. Al-Sabah [et al.]. – Cham : Springer International Publishing, 2021. – P. 45-48. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-57373-7_6 (датаобращения: 09.10.2023).
17. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome / M. J. Hawrylycz, E. S. Lein, A. L. Guillozet-Bongaarts [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 489, № 7416. – P. 391-399.

18. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties / A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown, R. A. Steer // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1988. – Vol. 56, № 6. – P. 893-897.
19. Analysis of Gene Candidate SNP and Ancestral Origin Associated to Obesity and Postoperative Weight Loss in a Cohort of Obese Patients Undergoing RYGB / D. Velázquez-Fernández, G. Mercado-Celis, J. Flores-Morales [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1481-1492.
20. APAF1 apoptotic peptidase activating factor 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/317> (дата обращения: 09.10.2023).
21. Aspiration Therapy Leads to Weight Loss in Obese Subjects: A Pilot Study / S. Sullivan, R. Stein, S. Jonnalagadda [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145, № 6. – P. 1245-1252.e5.
22. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality / O. Reges, P. Greenland, D. Dicker [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 3. – P. 279-290.
23. Association of Ghrelin Receptor Promoter Polymorphisms with Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery / M. E. Matzko, G. Argyropoulos, G. C. Wood [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 783-790.
24. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases / M. A. Sarzynski, P. Jacobson, T. Rankinen [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 676-683.
25. Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters / L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 1937-1948.
26. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018 / R. Welbourn,

M. Hollyman, R. Kinsman [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 782-795.

27. BaroNova, Inc. Endoscopic Treatment for Weight Reduction in Patients With Obesity Using the TransPyloric Shuttle® System: A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Parallel-Design Study. ENDObesity® II Study: TransPyloric Shuttle® System for Weight Loss / BaroNova, Inc. – *clinicaltrials.gov*, 2019. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02518685> (дата обращения: 01.01.2023).

28. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery / J. Odom, K. C. Zalesin, T. L. Washington [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 349-356.

29. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man / N. Scopinaro, E. Gianetta, D. Civalleri [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1979. – Vol. 66, № 9. – P. 618-620.

30. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy / P. Marceau, S. Biron, R.A. Bourque [et al.] // *Obesity Surgery*. – 1993. – Vol. 3, № 1. – P. 29-35.

31. Binder, E. B. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders : Neuroactive Steroids: Effects And Mechanisms Of Action / E. B. Binder // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 34. – P. S186-S195.

32. Body composition changes after laparoscopic adjustable gastric banding: what is the role of -174G>C interleukin-6 promoter gene polymorphism in the therapeutic strategy? / L. Di Renzo, M. G. Carbonelli, A. Bianchi [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 369-378.

33. Broadbent, R. Laparoscopic Gastric Banding: a preliminary report / R. Broadbent, M. Tracey, P. Harrington // *Obesity surgery*. – 1993. – Vol. 3, № 1. – P. 63-67.

34. Bsm1 Vitamin D Receptor Polymorphism and Calcium Homeostasis Following Bariatric Surgery / A. Alexandrou, E. Armeni, G. Kaparos [et al.] // *Journal of Investigative Surgery*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 8-17.

35. BTBD16 BTB domain containing 16 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/118663> (дата обращения: 09.10.2023).
36. Buchwald, H. Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000 / H. Buchwald, J. N. Buchwald // *Obesity Surgery*. – 2002. – Vol. 12, № 5. – P. 705-717.
37. Buchwald, H. Ileal Bypass in Patients With Hypercholesterolemia and Atherosclerosis: Preliminary Report on Therapeutic Potential / H. Buchwald, R. L. Varco // *JAMA*. – 1966. – Vol. 196, № 7. – P. 627-630.
38. CACNG6 calcium Voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 6 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59285> (дата обращения: 09.10.2023).
39. CAPN9 calpain 9 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10753> (дата обращения: 09.10.2023).
40. Central Precocious Puberty Caused by Mutations in the Imprinted Gene MKRN3 / A. P. Abreu, A. Dauber, D. B. Macedo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 26. – P. 2467-2475.
41. Centriolar Association of ALMS1 and Likely Centrosomal Functions of the ALMS Motif – containing Proteins C10orf90 and KIAA1731 / V. J. Knorz, C. Spalluto, M. Lessard [et al.] // *Molecular Biology of the Cell*. – 2010. – Vol. 21, № 21. – P. 3617-3629.
42. Chromatin domains, insulators, and the regulation of gene expression : Chromatin in time and space / R. Ghirlando, K. Giles, H. Gowher [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. – 2012. – Vol. 1819, № 7. – P. 644-651.
43. Clinical and Metabolic Studies Following Bowel by-Passing for Obesity* / C. D. Sherman Jr., A. G. May, W. Nye, C. Waterhouse // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1965. – Vol. 131, № 1. – P. 614-622.

44. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance / J. C. Chambers, P. Elliott, D. Zabaneh [et al.] // *Nature Genetics*. – 2008. – Vol. 40, № 6. – P. 716-718.
45. Common Variants in 6 Lipid-Related Genes Discovered by High-Resolution DNA Melting Analysis and Their Association with Plasma Lipids / J. F. Carlquist, J. T. McKinney, B. D. Horne [et al.] // *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. – 2011. – Vol. 2, № 138. – P. 2155-9880-2-138.
46. Correlation of Gastric Volume and Weight Loss 5 Years Following Sleeve Gastrectomy / C. Pañella, M. Busto, A. González [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 2199-2205.
47. CRYBG3 crystallin beta-gamma domain containing 3 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/131544> (дата обращения: 09.10.2023).
48. DeBakey, M. Bezoars and concretions: A comprehensive review of the literature with an analysis of 303 collected cases and a presentation of 8 additional cases / M. DeBakey, A. Ochsner // *Surgery*. – 1939. – Vol. 5, № 1. – P. 132-160.
49. Deutsch, D. G. The fatty acid amide hydrolase (FAAH) / D. G. Deutsch, N. Ueda, S. Yamamoto // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. – 2002. – Vol. 66, № 2. – P. 201-210.
50. Dynamic changes in the distribution of facial and abdominal adipose tissue correlated with surgical treatment in acromegaly / T. Xie, H. Ding, M. Xia [et al.] // *Endocrine*. – 2018. – Vol. 62, № 3. – P. 552-559.
51. Dysfunction of spatacin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia / F. Pérez-Brangulí, H. K. Mishra, I. Prots [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2014. – Vol. 23, № 18. – P. 4859-4874.
52. Early Experience with Two-Stage Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass as an Alternative in the Super-Super Obese Patient / J. P. Regan, W. B. Inabnet, M. Gagner, A. Pomp // *Obesity Surgery*. – 2003. – Vol. 13, № 6. – P. 861-864.
53. Early weight loss as a predictor of 3-year weight loss and weight regain in patients with good compliance after sleeve gastrectomy / P. J. Yang, C. L. Chen, C. N.

Chen [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2021. – Vol. 17, № 8. – P. 1418-1423.

54. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors / L. H. Tecott, L. M. Sun, S. F. Akana [et al.] // *Nature*. – 1995. – Vol. 374, № 6522. – P. 542-546.

55. Effect of a high fructose diet on metabolic parameters in carriers for hereditary fructose intolerance / F.-G. Debray, K. Seyssel, M. Fadeur [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 4246-4254.

56. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial / P. Salminen, M. Helmiö, J. Ovaska [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 3. – P. 241-254.

57. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial / R. Peterli, B. K. Wölnerhanssen, T. Peters [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319, № 3. – P. 255-265.

58. Effects of C358A missense polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase on weight loss and cardiovascular risk factors 1 year after biliopancreatic diversion surgery / D. A. de Luis, M. G. Sagrado, D. Pacheco [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 516-520.

59. Effects of depressive symptoms on clinical outcomes, inflammatory markers and quality of life after a significant weight loss in a bariatric surgery sample / J. A. Nicolau Ramis, R. Simó Canonge, M. del P. Sanchís Cortés [et al.] // *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)*. – 2017. – Vol. 34, № 1 (Enero-Febrero). – P. 81-87.

60. Effects of RS9939609 Gene Variant in FTO Gene on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors After Biliopancreatic Diversion Surgery / D. A. de Luis, R. Aller, R. Conde [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 1194-1198.

61. Effects of sleeve gastrectomy and rs9930506 FTO variants on angiopoietin/Tie-2 system in fat expansion and M1 macrophages recruitment in morbidly obese subjects / N. Figueroa-Vega, B. Jordán, E. L. Pérez-Luque [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 700-713.

62. El Ansari, W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps – a Scoping Review / W. El Ansari, W. Elhag // *Obesity Surgery*. – 2021. – Vol. 31, № 4. – P. 1755-1766.

63. Elder, K. A. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes / K. A. Elder, B. M. Wolfe // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 2253-2271.

64. Endoscopic Sleeve Gastroplasty (ESG) Is a Reproducible and Effective Endoscopic Bariatric Therapy Suitable for Widespread Clinical Adoption: a Large, International Multicenter Study / A. Sartoretto, Z. Sui, C. Hill [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 1812-1821.

65. ESR1, FTO, and UCP2 Genes Interact with Bariatric Surgery Affecting Weight Loss and Glycemic Control in Severely Obese Patients / T.H. Liou, H.H. Chen, W. Wang [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2011. – Vol. 21, № 11. – P. 1758-1765.

66. Evaluation of the MC3R gene pertaining to body weight and height regulation and puberty development / Y. Zheng, L. S. Rajcsanyi, T. Peters [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – P. 10419.

67. Evaluation of Weight Loss Indicators and Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass Outcomes / M. A. Carbajo, J. M. Jiménez, E. Luque-de-León [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1961.

68. FABP2, LEPR223, LEP656, and FTO Polymorphisms: Effect on Weight Loss 2 Years After Bariatric Surgery / N. L. Kops, M. A. Vivan, J. D. C. Horvath [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 2705-2711.

69. FAM111A FAM111 trypsin like peptidase A [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/63901> (дата обращения: 09.10.2023).

70. FAM111B FAM111 trypsin like peptidase B [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/374393> (дата обращения: 09.10.2023).
71. Fawcett, K. A. The genetics of obesity: FTO leads the way / K. A. Fawcett, I. Barroso // Trends in Genetics. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 266-274.
72. FKBP51 Controls Cellular Adipogenesis through p38 Kinase-Mediated Phosphorylation of GR α and PPAR γ / L. A. Stechschulte, T. D. Hinds Jr., S. S. Khuder [et al.] // Molecular Endocrinology. – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 1265-1275.
73. Follow-up after bariatric surgery: A review / G. Björklund, Y. Semenova, L. Pivina, D.-O. Costea // Nutrition. – 2020. – Vol. 78. – Follow-up after bariatric surgery. – P. 110831.
74. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass / R. H. Freire, M. C. Borges, J. I. Alvarez-Leite, M. I. T. D. Correia // Nutrition. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 53-58.
75. Forsell, P. Gastric Banding for Morbid Obesity: Initial Experience with a New Adjustable Band / P. Forsell, D. Hallberg, G. Hellers // Obesity Surgery. – 1993. – Vol. 3, № 4. – P. 369-374.
76. G protein polymorphisms do not predict weight loss and improvement of hypertension in severely obese patients / N. Potoczna, M. Wertli, R. Steffen [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2004. – Vol. 8, № 7. – P. 862-868.
77. Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial / W. J. Lee, K. Chong, K. H. Ser [et al.] // Archives of Surgery. – 2011. – Vol. 146, № 2. – P. 143-148.
78. Gastric partitioning for morbid obesity. / W. G. Pace, E. W. Martin, T. Tetirick [et al.] // Annals of Surgery. – 1979. – Vol. 190, № 3. – P. 392-400.
79. Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review / T. N. Abdelbaki, C. K. Huang, A. Ramos [et al.] // Obesity Surgery. – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 1633-1639.

80. GDF7 growth differentiation factor 7 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/151449> (дата обращения: 09.10.2023).
81. Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women / P. F. S. Novais, T. K. Weber, N. Lemke [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 724-727.
82. Genetic association of the PERIOD3 (PER3) Clock gene with extreme obesity / P. G. de Azevedo, L. R. Miranda, E. S. Nicolau [et al.] // *Obesity research & clinical practice*. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 334-338.
83. Genetic markers of abdominal obesity and weight loss after gastric bypass surgery / M. Aasbrenn, M. Svendstrup, T. M. Schnurr [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0252525.
84. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity / M. I. Cooman, L. Kleinendorst, E. O. Aarts [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 470-477.
85. Genetic Risk Score Does Not Predict the Outcome of Obesity Surgery / P. Käkälä, T. Jääskeläinen, J. Torpström [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 128-133.
86. Genetic Testing to Predict Weight Loss and Diabetes Remission and Long-Term Sustainability after Bariatric Surgery: A Pilot Study / A. Ciudin, E. Fidilio, A. Ortiz [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 964.
87. Genome-wide Association of Single-Nucleotide Polymorphisms With Weight Loss Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery / E. S. Rinella, C. Still, Y. Shao [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, № 6. – P. E1131-E1136.
88. Gleysteen, J. J. A history of intragastric balloons / J. J. Gleysteen // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 430-435.
89. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly, W. Yang, C.-S. Chen [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2008. – Vol. 32, № 9. – P. 1431-1437.

90. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766-781.
91. GLYATL1B glycine-N-acyltransferase like 1B [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100287520> (дата обращения: 09.10.2023).
92. Gomez, C. A. Gastroplasty in Morbid Obesity : Morbid Obesity / C. A. Gomez // *Surgical Clinics of North America*. – 1979. – Vol. 59, № 6. – P. 1113-1120.
93. Griffen, W. O. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity / W. O. Griffen, V. L. Young, C. C. Stevenson // *Annals of Surgery*. – 1977. – Vol. 186, № 4. – P. 500-509.
94. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake / R. L. Batterham, M. A. Cowley, C. J. Small [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 418, № 6898. – P. 650-654.
95. Gyring Nieben, O. Intra gastric Balloon As An Artificial Bezoar For Treatment Of Obesity : Originally published as Volume 1, Issue 8265 / O. Gyring Nieben, H. Harboe // *The Lancet*. – 1982. – Vol. 319, № 8265. – P. 198-199.
96. Halford, J. C. G. 5-HT_{2C} Receptor Agonists and the Control of Appetite / J. C. G. Halford, J. A. Harrold // *Appetite Control : Handbook of Experimental Pharmacology*. – Berlin, Heidelberg : Springer, 2012. – P. 349-356. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_16 (дата обращения: 09.10.2023).
97. Henrikson, V. Can Small Bowel Resection Be Defended as Therapy for Obesity? / V. Henrikson // *Obesity Surgery*. – 1994. – Vol. 4, № 1. – P. 54-54.
98. Hepatocyte ALOXE3 is induced during adaptive fasting and enhances insulin sensitivity by activating hepatic PPAR γ / C. B. Higgins, Y. Zhang, A. L. Mayer [et al.] // *JCI Insight*. – Vol. 3, № 16. – P. e120794.
99. Hess, D. S. Biliopancreatic Diversion with a Duodenal Switch / D. S. Hess, D. W. Hess // *Obesity Surgery*. – 1998. – Vol. 8, № 3. – P. 267-282.

100. Heterozygosity for the rs696217 SNP in the Preproghrelin Gene Predicts Weight Loss After Bariatric Surgery in Severely Obese Individuals / E. Vitolo, E. Santini, M. Seghieri [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 961-967.

101. Heterozygous pathogenic variants in POMC are not responsible for monogenic obesity: Implication for MC4R agonist use / L. Le Collen, B. Delemer, C. Poitou [et al.] // *Genetics in medicine*. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 100857.

102. HLA-DRB1 major histocompatibility complex, class II, DR beta 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3123> (датаобращения: 09.10.2023).

103. Impact of Common Polymorphisms in Candidate Genes for Insulin Resistance and Obesity on Weight Loss of Morbidly Obese Subjects after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding and Hypocaloric Diet / G. Sesti, L. Perego, M. Cardellini [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 5064-5069.

104. Impact of the –174 G > C IL-6 Polymorphism on Bioelectrical Parameters in Obese Subjects after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding / L. Di Renzo, M. G. Carbonelli, A. Bianchi [et al.] // *Journal of Obesity*. – 2012. – Vol. 2012. – P. e208953.

105. Influence of -55CT Polymorphism of UCP3 Gene on Surgical Results of Biliopancreatic Diversion / D. A. de Luis, D. Pacheco, R. Aller [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 895-899.

106. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein-2 on clinical results of biliopancreatic diversion / D. A. de Luis, M. G. Sagrado, O. Izaola [et al.] // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24, № 4. – P. 300-304.

107. Influence of G308A Polymorphism of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene on Surgical Results of Biliopancreatic Diversion / D. A. de Luis, D. Pacheco, R. Aller [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 221-225.

108. Influence of Lys656asn Polymorphism of Leptin Receptor Gene on Surgical Results of Biliopancreatic Diversion / D. A. de Luis, R. Aller, M. G. Sagrado [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 899-903.

109. Influence of obesity-susceptibility loci (MC4R and INSIG2) on the outcome of weight loss and amelioration of co-morbidity in obese patients treated by a gastric-bypass / M. Goergen, D. Manzoni, V. De Blasi [et al.] // *Bulletin de la Societe des sciences medicales du Grand-Duche de Luxembourg*. – 2011. – № 2. – P. 7-24.

110. Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass / H. M. Heneghan, P. Yimcharoen, S. A. Brethauer [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 408-415.

111. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity / V. Wallenius, K. Wallenius, B. Ahrén [et al.] // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 75-79.

112. Is Laparoscopic Sleeve Gastrectomy an Acceptable Primary Bariatric Procedure in Obese Patients? Early and 5-Year Postoperative Results / I. Braghetto, A. Csendes, E. Lanzarini [et al.] // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 479.

113. Kral, J. G. Malabsorptive Procedures in Surgical Treatment of Morbid Obesity / J. G. Kral // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 1987. – Vol. 16, № 2. – P. 293-305.

114. LaFave, J. W. Gastric Bypass in the Operative Revision of the Failed Jejunioileal Bypass / J. W. LaFave, J. F. Alden // *Archives of Surgery*. – 1979. – Vol. 114, № 4. – P. 438-444.

115. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity / M. Belachew, M.-J. Legrand, T. H. Defechereux [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 1994. – Vol. 8, № 11. – P. 1354-1356.

116. Laparoscopic Gastric Banding: preliminary series / A. Catona, M. Gossenberg, A. La Manna, G. Mussini // *Obesity Surgery*. – 1993. – Vol. 3, № 2. – P. 207-209.

117. Laparoscopic Gastric Plication for the Treatment of Morbid Obesity: A Review / M. Kourkoulos, E. Giorgakis, C. Kokkinos [et al.] // *Minimally Invasive Surgery*. – 2012. – Vol. 2012. – P. e696348.

118. Laparoscopic gastric plication for treatment of severe obesity / S. A. Brethauer, J. L. Harris, M. Kroh, P. R. Schauer // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 15-22.

119. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of merged data from two randomized clinical trials (SLEEVEPASS and SM-BOSS) / B. K. Wölnerhanssen, R. Peterli, S. Hurme [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 108, № 1. – P. 49-57.

120. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as an Isolated Bariatric Procedure: Intermediate-Term Results from a Large Series in Three Austrian Centers / F. X. Felberbauer, F. Langer, S. Shakeri-Manesch [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2008. – Vol. 18, № 7. – P. 814-818.

121. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? / D. Benaiges, A. Más-Lorenzo, A. Goday [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 41. – P. 11804-11814.

122. Laparoscopic sleeve gastrectomy: The rightful gold standard weight loss surgery procedure / J. P. Buwen, M. R. Kammerer, A. C. Beekley, D. S. Tichansky // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 1383-1385.

123. Laws, H. L. Superior gastric reduction procedure for morbid obesity: a prospective, randomized trial. / H. L. Laws, S. Piantadosi // *Annals of Surgery*. – 1981. – Vol. 193, № 3. – P. 334-340.

124. Lee, H. S. Transethnic meta-analysis of exome-wide variants identifies new loci associated with male-specific metabolic syndrome / H.-S. Lee, B. Kim, T. Park // *Genes & Genomics*. – 2022. – Vol. 44, № 5. – P. 629-636.

125. LGI2 leucine rich repeat LGI family member 2 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55203> (дата обращения: 09.10.2023).

126. Long-term Weight Regain after Gastric Bypass: A 5-year Prospective Study / D. O. Magro, B. Geloneze, R. Delfini [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 648-651.

127. Long-Term Weight-Loss in Gastric Bypass Patients Carrying Melanocortin 4 Receptor Variants / B. S. Moore, U. L. Mirshahi, E. A. Yost [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e93629.
128. LRRC3C leucine rich repeat containing 3C [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100505591> (дата обращения: 09.10.2023).
129. LRRN1 leucine rich repeat neuronal 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57633> (дата обращения: 09.10.2023).
130. MAML1 mastermind like transcriptional coactivator 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9794> (дата обращения: 09.10.2023).
131. Mason, E. E. Gastric Bypass in Obesity : Surgical Physiology / E. E. Mason, C. Ito // Surgical Clinics of North America. – 1967. – Vol. 47, № 6. – P. 1345-1351.
132. Mason, E. E. Vertical Banded Gastroplasty for Obesity / E. E. Mason // Archives of Surgery. – 1982. – Vol. 117, № 5. – P. 701-706.
133. Melanocortin-4 Receptor Mutations and Polymorphisms Do Not Affect Weight Loss after Bariatric Surgery / M. Valette, C. Poitou, J. L. Beyec [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. e48221.
134. Melanocortin-4 Receptor Signaling Is Required for Weight Loss after Gastric Bypass Surgery / I. J. Hatoum, N. Stylopoulos, A. M. Vanhoose [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. E1023-E1031.
135. Meta-Analysis on the Association of Neuropeptide Y rs16139 Variant With the Risk of Alcoholism / B. Chen, M. Yadav, M. Mulkalwar [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – P. 737440.
136. MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer / M. Kahraman, A. Röske, T. Laufer [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 11584.

137. Millington, G. W. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour / G. W. Millington // *Nutrition & Metabolism*. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 18.
138. MKI67 marker of proliferation Ki-67 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4288> (дата обращения: 09.10.2023).
139. MYOF myoferlin [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/26509> (дата обращения: 09.10.2023).
140. Nagaya, T. Thyroid hormone receptor mutants that cause resistance to thyroid hormone. Evidence for receptor competition for DNA sequences in target genes / T. Nagaya, L. D. Madison, J. L. Jameson // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1992. – Vol. 267, № 18. – P. 13014-13019.
141. Next-generation sequencing of 12 obesity genes in a Portuguese cohort of patients with overweight and obesity / L. Manco, J. Pereira, T. Fidalgo [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2023. – Vol. 66, № 4. – P. 104728.
142. Ng, A. On discriminative vs. generative classifiers: A comparison of logistic regression and naive bayes / A. Ng, M. Jordan // *Advances in neural information processing systems*. – 2001. – Vol. 14. – URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2001/hash/7b7a53e239400a13bd6be6c91c4f6c4e-Abstract.html> (дата обращения: 09.10.2023).
143. NPY neuropeptide Y [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4852> (дата обращения: 09.10.2023).
144. NUMA1 nuclear mitotic apparatus protein 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4926> (дата обращения: 09.10.2023).
145. Obesityandoverweight. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 09.10.2022).
146. Obesity in heterozygous carriers of the gene for the Bardet-Biedl syndrome / J. B. Croft, D. Morrell, C. L. Chase, M. Swift // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 55, № 1. – P. 12-15.

147. OR2T35 olfactory receptor family 2 subfamily T member 35 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/403244> (дата обращения: 09.10.2023).

148. OSGIN1 oxidative stress induced growth inhibitor 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29948> (дата обращения: 09.10.2023).

149. Park, J. Y. Laparoscopic gastric bypass vs sleeve gastrectomy in obese Korean patients / J. Y. Park, Y. J. Kim // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 44. – P. 12612-12619.

150. Patient behaviors associated with weight regain after laparoscopic gastric bypass / M. Livhits, C. Mercado, I. Yermilov [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. e258-e265.

151. Payne, J. H. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts / J. H. Payne, L. T. DeWind, R. R. Commons // *The American Journal of Surgery*. – 1963. – Vol. 106, № 2. – P. 273-289.

152. Payne, J. H. Surgical treatment of obesity / J. H. Payne, L. T. DeWind // *The American Journal of Surgery*. – 1969. – Vol. 118, № 2. – P. 141-147.

153. PLAT plasminogen activator, tissue type [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5327> (дата обращения: 09.10.2023).

154. Polygenic risk score for predicting weight loss after bariatric surgery / J. de Toro-Martín, F. Guénard, A. Tchernof [et al.] // *JCI Insight*. – Vol. 3, № 17. – P. e122011.

155. Polymorphism rs3123554 in the cannabinoid receptor type 2 (CB2R) gene is associated with metabolic changes after biliopancreatic diversion surgery / D. de Luis, S. Garcia Calvo, D. Primo [et al.] // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. – 2019. – Vol. 66, № 3. – P. 157-163.

156. Prediction of 5-Year Weight Loss and Weight Regain According to Early Weight Loss after Sleeve Gastrectomy / Y. T. Su, Y. H. Su, K. W. Tam [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 1366-1372.

157. Prediction of dyslipidemia using gene mutations, family history of diseases and anthropometric indicators in children and adolescents: The CASPIAN-III study / H. R. Marateb, M. R. Mohebian, S. H. Javanmard [et al.] // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2018. – Vol. 16. – P. 121-130.

158. Prediction of successful weight reduction after laparoscopic adjustable gastric banding / Y. C. Lee, P. L. Liew, W. J. Lee [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2009. – Vol. 56, № 93. – P. 1222-1226.

159. Predictors of Lowest Weight and Long-Term Weight Regain Among Roux-en-Y Gastric Bypass Patients / B. R. Yanos, K. K. Saules, L. M. Schuh, S. Sogg // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 8. – P. 1364-1370.

160. Predictors of Weight Regain and Insufficient Weight Loss According to Different Definitions After Sleeve Gastrectomy: a Retrospective Analytical Study / F. Yarigholi, M. Bahardoust, H. Mosavari [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2022. – Vol. 32, № 12. – P. 4040-4046.

161. Presence of CC Genotype for rs17773430 Could Affect the Percentage of Excess Weight Loss 1 Year After Bariatric Surgery: Tehran Obesity Treatment Study (TOTS) / N. Javanrouh, A. Khalaj, K. Guity [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 537-544.

162. Printen, K. J. Gastric Surgery for Relief of Morbid Obesity / K. J. Printen, E. E. Mason // *Archives of Surgery*. – 1973. – Vol. 106, № 4. – P. 428-431.

163. Proximal Duodenal–Ileal End-to-Side Bypass with Sleeve Gastrectomy: Proposed Technique / A. Sánchez-Pernaute, M. A. Rubio Herrera, E. Pérez-Aguirre [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2007. – Vol. 17, № 12. – P. 1614-1618.

164. PRPS1L1 phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1 like 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/221823> (дата обращения: 09.10.2023).

165. PTPRS and PER3 methylation levels are associated with childhood obesity: results from a genome-wide methylation analysis / M. Samblas, F. I. Milagro, M. L. Mansego [et al.] // *Pediatric Obesity*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 149-158.

166. PubChem. D2HGDH – D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase (human). – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/D2HGDH/human> (дата обращения: 09.10.2023).
167. PubChem. HLA-A - major histocompatibility complex, class I, A (human). – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/HLA-A/human> (дата обращения: 09.10.2023).
168. PubChem. MDC1 - mediator of DNA damage checkpoint 1 (human). – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MDC1/human> (дата обращения: 09.10.2023).
169. QRICH2 glutamine rich 2 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84074> (дата обращения: 09.10.2023).
170. RALGAPA2 Ral GTPase activating protein catalytic subunit alpha 2 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57186> (дата обращения: 09.10.2023).
171. Rare melanocortin-3 receptor mutations with in vitro functional consequences are associated with human obesity / M. Mencarelli, B. Dubern, R. Alili [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 392-399.
172. Rare Variants of Obesity-Associated Genes in Young Adults with Abdominal Obesity / A. Bairqdar, E. Shakhtshneider, D. Ivanoshchuk [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1500.
173. Reduction in obesity-related comorbidities: is gastric bypass better than sleeve gastrectomy? / N. Zhang, A. Maffei, T. Cerabona [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 1273-1280.
174. Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy / A. P. Chambers, E. P. Smith, D. P. Begg [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 306, № 4. – P. E424-E432.
175. Residual gastric Volume estimated with a new radiological Volumetric model: relationship with weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy / P. Vidal,

J. M. Ramón, M. Busto [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 359-363.

176. RGS11 regulator of G protein signaling 11 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8786> (дата обращения: 09.10.2023).

177. RNF39 ring finger protein 39 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80352> (дата обращения: 09.10.2023).

178. Role of the FKBP5 polymorphism rs1360780, age, sex, and type of surgery in weight loss after bariatric surgery: a follow-up study / E. Peña, A. Caixàs, C. Arenas [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 581-589.

179. rs4771122 Predicts Multiple Measures of Long-Term Weight Loss After Bariatric Surgery / L. J. Rasmussen-Torvik, A. S. Baldrige, J. A. Pacheco [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 2225-2229.

180. Rutledge, R. The Mini-Gastric Bypass: Experience with the First 1,274 Cases / R. Rutledge // *Obesity Surgery*. – 2001. – Vol. 11, № 3. – P. 276-280.

181. Safety, feasibility and weight loss after transoral gastroplasty: First human multicenter study / J. Devière, G. O. Valdes, L. C. Herrera [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 589-598.

182. Safety of laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in elderly patients – analysis of the MBSAQIP / M. R. Janik, R. R. Mustafa, T. G. Rogula [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2018. – Vol. 14, № 9. – P. 1276-1282.

183. Saleh, M. C. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator / M. C. Saleh, M. B. Wheeler, C. B. Chan // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45, № 2. – P. 174-187.

184. Schauer, P. R. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes / P. R. Schauer, D. L. Bhatt, S. R. Kashyap // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 7. – P. 682.

185. Serotonergic Drugs / J. C. G. Halford, J. A. Harrold, E. J. Boyland [et al.] // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67, № 1. – P. 27-56.
186. Set Of 6.5mm Nathanson Retractors With Hex Fitting (Small, Medium, and Large). – URL: <https://mediflex.com/products/set-of-6-5mm-nathanson-hooks-with-hex-fitting-small-medium-and-large> (дата обращения: 25.08.2024).
187. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery / L. Sjöström // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 273, № 3. – P. 219-234.
188. SLC39A5 solute carrier family 39 member 5 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283375> (дата обращения: 09.10.2023).
189. Sleeve Gastrectomy – A Restrictive Procedure? / J. Melissas, S. Koukouraki, J. Askoxylakis [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 57-62.
190. Soluble CD40 Ligand in Morbidly Obese Patients: Effect of Body Mass Index on Recovery to Normal Levels After Gastric Bypass Surgery / J. A. Baena-Fustegueras, E. Pardina, E. Balada [et al.] // *JAMA Surgery*. – 2013. – Vol. 148, № 2. – P. 151-156.
191. Soluble CD40L in patients with morbid obesity: significant reduction after bariatric surgery / G. H. Schernthaner, H. P. Kopp, K. Krzyzanowska [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 36, № 6. – P. 395-401.
192. SPZ1 spermatogenic leucine zipper 1 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84654> (дата обращения: 09.10.2023).
193. Starkloff, G. B. Intestinal bypass: a modification. / G. B. Starkloff, J. C. Stothert, M. Sundaram // *Annals of Surgery*. – 1978. – Vol. 188, № 5. – P. 697-700.
194. Steinberg, G. R. Adipocyte triglyceride lipase expression in human obesity / G. R. Steinberg, B. E. Kemp, M. J. Watt // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 293, № 4. – P. E958-E964.

195. Stomach Intestinal Pylorus Sparing (SIPS) Surgery for Morbid Obesity: Retrospective Analyses of Our Preliminary Experience / B. Mitzman, D. Cottam, R. Goriparthi [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 2098-2104.
196. Talebpour, M. Laparoscopic Total Gastric Vertical Plication in Morbid Obesity / M. Talebpour, B. S. Amoli // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 793-798.
197. Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice / D. Huszar, C. A. Lynch, V. Fairchild-Huntress [et al.] // *Cell*. – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 131-141.
198. TBX15 T-box transcription factor 15 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6913> (дата обращения: 09.10.2023).
199. The Ala55Val and -866G>A polymorphisms of the UCP2 gene could be biomarkers for weight loss in patients who had Roux-en-Y gastric bypass / C. F. Nicoletti, A. P. R. P. de Oliveira, M. J. F. Brochado [et al.] // *Nutrition*. – 2017. – Vol. 33. – P. 326-330.
200. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery / N. T. Nguyen, S. A. Brethauer, J. M. Morton [et al.]. – 2-e izd. – Switzerland : Springer Cham, 2019. – 654 p.
201. The characterization and comorbidities of heterozygous Bardet-Biedl syndrome carriers / M. H. Li, I. C. Chen, H. W. Yang [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 21, № 5. – P. 784-794.
202. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk / E. C. M. Mariman, R. G. Vink, N. J. T. Roumans [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2016. – Vol. 116, № 4. – P. 576-592.
203. The circadian clock regulates adipogenesis by a Per3 crosstalk pathway to Klf15 / A. Aggarwal, M. J. Costa, B. Rivero-Gutiérrez [et al.] // *Cell reports*. – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 2367-2375.
204. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. van Strien, J. E. R. Frijters,

G. P. A. Bergers, P. B. Defares // *International Journal of Eating Disorders*. – 1986. – Vol. 5, № 2. – P. 295-315.

205. The effect of rs9939609 FTO gene polymorphism on weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy / Ö. Balasar, T. Çakır, Ö. Erkal [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 121-125.

206. The First Exploratory Personalized Medicine Approach to Improve Bariatric Surgery Outcomes Utilizing Psychosocial and Genetic Risk Assessments: Encouraging Clinical Research / P. K. Thanos, C. Hanna, A. Mihalkovic [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1164.

207. The FKBP5 polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up / I. B. Hartmann, G. R. Fries, J. Bücker [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 1554-1560.

208. The Genetic Predisposition Score of Seven Obesity-Related Single Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Better Metabolic Outcomes after Roux-en-Y Gastric Bypass / C. F. Nicoletti, M. A. S. Pinhel, B. A. P. de Oliveira [et al.] // *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. – 2016. – Vol. 9, № 5-6. – P. 222-230.

209. The human DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B have two types of promoters with different CpG contents / Y. Yanagisawa, E. Ito, Y. Yuasa, K. Maruyama // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*. – 2002. – Vol. 1577, № 3. – P. 457-465.

210. The interleukin 6 –174G/C Polymorphism is associated with indices of obesity in men / M. T. Berthier, A. M. Paradis, A. Tchernof [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2003. – Vol. 48, № 1. – P. 14-19.

211. The MC4R(I251L) Allele Is Associated with Better Metabolic Status and More Weight Loss after Gastric Bypass Surgery / U. L. Mirshahi, C. D. Still, K. K. Masker [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 12. – P. E2088-E2096.

212. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases / S. Tyagi, P. Gupta, A. S. Saini [et al.] // *Journal of*

Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 236-240.

213. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months / C. M. M. Resende, D. F. Durso, K. B. G. Borges [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1286-1292.

214. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: one-year patient weight loss and safety outcomes / G. López-Nava, I. Bautista-Castaño, A. Jimenez [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 861-865.

215. The Role of FTO and Vitamin D for the Weight Loss Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients / M. Bandstein, B. Schultes, B. Ernst [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 2071-2077.

216. The role of FTO variant rs1421085 in the relationship with obesity: a systematic review and meta-analysis / L. Najd-Hassan-Bonab, M. Safarpour, M. Moazzam-Jazi [et al.] // *Eating and weight disorders: EWD*. – 2022. – Vol. 27, № 8. – P. 3053-3062.

217. Tolles, J. Logistic regression: relating patient characteristics to outcomes / J. Tolles, W. J. Meurer // *Jama*. – 2016. – Vol. 316, № 5. – P. 533-534.

218. TRABD2A TraB domain containing 2A [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/129293> (дата обращения: 09.10.2023).

219. Trends in Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Bariatric Surgery / T. C. Cooper, E. B. Simmons, K. Webb [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 8. – P. 1474-1481.

220. TRMT44 tRNA methyltransferase 44 homolog [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/152992> (дата обращения: 09.10.2023)..

221. Van der Maaten, L. Visualizing data using t-SNE. / L. Van der Maaten, G. Hinton. – Текст :электронный // *Journal of machine learning research*. – 2008. –

Vol. 9, № 11. – URL: <https://www.jmlr.org/papers/Volume9/vandermaaten08a/vandermaaten08a.pdf?fbcl> (дата обращения: 09.10.2023).

222. VCV000012130.22 – ClinVar – NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/12130/?oq=\(\(27169\[AlleleID\]\)\)&m=NМ_000063.6\(C2\):c.954G%3EC%20\(p.Glu318Asp\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/12130/?oq=((27169[AlleleID]))&m=NМ_000063.6(C2):c.954G%3EC%20(p.Glu318Asp)) (дата обращения: 09.10.2023).

223. VCV000016077.26 – ClinVar – NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/16077/?oq=\(\(31116\[AlleleID\]\)\)&m=NМ_001710.6\(CFB\):c.26T%3EA%20\(p.Leu9His\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/16077/?oq=((31116[AlleleID]))&m=NМ_001710.6(CFB):c.26T%3EA%20(p.Leu9His)) (дата обращения: 09.10.2023).

224. VCV000100436.19 – ClinVar – NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/100436/?oq=\(\(106313\[AlleleID\]\)\)&m=NМ_000552.5\(VWF\):c.6187C%3ET%20\(p.Pro2063Ser\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/100436/?oq=((106313[AlleleID]))&m=NМ_000552.5(VWF):c.6187C%3ET%20(p.Pro2063Ser)) (дата обращения: 09.10.2023).

225. VCV000130401.18 – ClinVar – NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/130401/?oq=\(\(135848\[AlleleID\]\)\)&m=NМ_182961.4\(SYNE1\):c.12442G%3EC%20\(p.Asp4148His\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/130401/?oq=((135848[AlleleID]))&m=NМ_182961.4(SYNE1):c.12442G%3EC%20(p.Asp4148His)) (дата обращения: 09.10.2023).

226. VCV000319993.12 – ClinVar – NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/319993/?oq=\(\(335542%5bAlleleID%5d\)\)&m=NМ_000078.3\(СЕТР\):c.1168G%3EC%20\(p.Ala390Pro\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/319993/?oq=((335542%5bAlleleID%5d))&m=NМ_000078.3(СЕТР):c.1168G%3EC%20(p.Ala390Pro)) (дата обращения: 09.10.2023).

227. VCV000341214.14 – ClinVar — NCBI. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/341214/?oq=\(\(352395\[AlleleID\]\)\)&m=NМ_000355.4\(TCN2\):c.1127T%3EC%20\(p.Leu376Ser\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/341214/?oq=((352395[AlleleID]))&m=NМ_000355.4(TCN2):c.1127T%3EC%20(p.Leu376Ser)) (дата обращения: 09.10.2023).

228. Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese adolescents with MC4R mutations / M. Censani, R. Conroy, L. Deng [et al.] // *Obesity*. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 225-231.

229. Weight loss after gastric bypass is associated with a variant at 15q26. 1 / I. J. Hatoum, D. M. Greenawalt, C. Cotsapas [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 92, № 5. – P. 827-834.

230. Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass in Obese Patients Heterozygous for MC4R Mutations / I. R. Aslan, G. M. Campos, M. A. Calton [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2011. – Vol. 21, № 7. – P. 930-934.

231. Weight Recidivism Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review / S. Karmali, B. Brar, X. Shi [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2013. – Vol. 23, № 11. – P. 1922-1933.

232. Weight regain in patients with symptoms of post-bariatric surgery hypoglycemia / S. Varma, J. M. Clark, M. Schweitzer [et al.] // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 1728-1734.

233. Weight Regain in the Second Year after Sleeve Gastrectomy Could Be a Predictor of Long-Term Outcomes? / J. Kapala, T. Maroszczyk, J. Lewandowska [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, № 4. – P. 766.

234. Weight-Independent Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass on Glucose Homeostasis via Melanocortin-4 Receptors in Mice and Humans / J. F. Zechner, U. L. Mirshahi, S. Satapati [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 580-590.e7.

235. Wilkinson, L. H. Gastric (Reservoir) Reduction for Morbid Obesity / L. H. Wilkinson, O. A. Peloso // *Archives of Surgery*. – 1981. – Vol. 116, № 5. – P. 602-605.

236. ZBTB40 zinc finger and BTB domain containing 40 [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9923> (дата обращения: 09.10.2023).

237. Zhang, L. The Molecular Genetics of Human Sleep / L. Zhang, Y. H. Fu // *The European journal of neuroscience*. – 2020. – Vol. 51, № 1. – P. 422-428. – doi: 10.1111/ejn.14132.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А (справочное)

Таблица А1 – Гены-кандидаты, мутации в которых не ассоциированы с исходом бариатрических операций

Ген	SNP	Автор	Операция	Длительность наблюдения	Количество пациентов
1	2	3	4	5	6
ADIPOQ	rs17366743	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
ADIPOQ	rs822396	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
ADIPOQ	rs2241766	Vitolo et al. [100]	шунтирование желудка	1 год	100
ADRB2	rs1042714	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
ADRB3	rs4994	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
AGRP	rs5030980	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
APOB	rs693	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
BDNF	rs6265	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
BDNF	rs925946	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010

Продолжение таблицы А1

1	2	3	4	5	6
CB2R	rs3123554	deLuis et al. [155]	билиопанкреатическое шунтирование	3 года	147
DUSP1	rs7702178	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
DUSP1	rs881150	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
FABP2	rs1799883	deLuis et al. [106]	билиопанкреатическое шунтирование	1 год	41
FABP2	rs1799883	Kops et al. [68]	шунтирование желудка	2 года	75
GNBP	rs5443	Potoczna et al. [76]	бандажирование желудка	3 года	304
GNBP	rs10744720	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
GNBP	rs2071080	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
GNBP	rs5443	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
IFI30	rs11554159	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
IRS1	rs1801278	Sesti et al. [103]	бандажирование желудка	0,5 года	167
LIPC	rs8034802	Velazquez-Fernandez et al. [19]	шунтирование желудка	2 года	240
NR3C1	rs2963155	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
NR3C1	rs860457	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
PCSK1	T541C	Cooiman et al. [84]	шунтирование желудка, продольная резекция	2 года	1014
PCSK1	T395A	Cooiman et al. [84]	шунтирование желудка, продольная резекция	2 года	1014

Продолжение таблицы А1

1	2	3	4	5	6
PCSK1	A539G	Cooiman et al. [84]	шунтирование желудка, продольная резекция	2 года	1014
PCSK1	G375A	Cooiman et al. [84]	шунтирование желудка, продольная резекция	2 года	1014
SH2B1	rs7498665	Novais et al. [81]	желудочное шунтирование	1 год	351
TAS1R2	rs35874116	Novais et al. [81]	желудочное шунтирование	1 год	351
TAS1R2	rs9701796	Novais et al. [81]	желудочное шунтирование	1 год	351
TNF	rs1800629	deLuis et al. [107]	билиопанкреатическое шунтирование	1 год	41
TNF	rs1799964	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
TNF	rs2229094	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
TNF	rs2844482	Sarzynski et al. [24]	шунтирование желудка – 13%, бандажирование желудка – 19%, вертикальная резекция желудка – 68%	6 лет	2010
VDR	rs1544410	Alexandrou et al. [34]	шунтирование желудка 58,3%, продольная резекция 41,7%	4 года	86
VEGFA	rs1358980	Aasbrenn et al. [83]	шунтирование желудка	2 года	576