

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РОГОЖКИНА ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА

**Низкочастотная чрескожная стимуляция блуждающего нерва у пациентов
низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология ожирения	12
1.2 Классификация ожирения: виды и методы оценки жировой ткани	15
1.3 Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых катастроф	19
1.4 Методы лечения ожирения.....	25
1.5 Блуждающий нерв как главный регулятор желудочно-кишечного тракта, пищевого поведения.....	29
1.6 Блуждающий нерв и регуляция пищевого поведения при ожирении	32
1.7 Стимуляция блуждающего нерва в коррекции ожирения	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Общеклиническая характеристика и антропометрическое обследование	46
2.3 Инструментальные методы исследования.....	47
2.4 Анализ питания	52
2.5 Статистическая обработка данных.....	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Основные характеристики пациентов.....	55
3.2 Типы распределения жировой ткани	57
3.3 Оценка характера питания	61
3.4 Особенности вегетативной регуляции и показатели вариабельности сердечного ритма.....	63
3.5 Характеристика эхокардиографических показателей	64
3.6 Сравнительная характеристика антропометрических показателей в динамике через 6 месяцев	70

3.7 Сравнительная характеристика распределения жировой ткани в динамике через 6 месяцев	73
3.8 Сравнительная характеристика питания в динамике	75
3.9 Сравнительная характеристика особенностей вегетативной регуляции и показателей вариабельности ритма сердца в динамике	78
3.10 Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей в динамике через 6 месяцев.....	80
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние десятилетия во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа лиц с избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением [2,201]. В сравнении с показателями 1980 года, уровень распространенности ожирения к 2015 году вырос более чем в два раза. В настоящее время около трети мирового населения страдает от ИзбМТ или ожирения. По прогнозам экспертов, при сохранении текущих темпов роста, к 2030 году ИзбМТ будет наблюдаться у 38% взрослого населения, а ожирение – у 20% [50].

Ожирение является многофакторным хроническим заболеванием, при котором избыточное накопление жировой ткани в организме ведет к ухудшению состояния здоровья, повышению риска возникновения заболеваний и их осложнений в долгосрочной перспективе, а также уменьшению продолжительности жизни [11]. Традиционные методы лечения ожирения, такие как диеты и физические нагрузки, зачастую оказываются неэффективными. Это связано с тем, что изменение образа жизни не сопровождается модификацией психологических и поведенческих аспектов, связанных с перееданием и неправильными пищевыми привычками. Поэтому поиск дополнительных способов коррекции нарушенного пищевого поведения остается нерешенной задачей.

Известно, что ключевую роль в регуляции работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метаболизма и аппетита играет блуждающий нерв (БН) [99]. БН передает информацию от ЖКТ в головной мозг об объеме и типе поступающих питательных веществ, изменении уровня гормонов, тем самым, влияя, на насыщение. Эти процессы индуцируют активность эфферентных волокон БН и в значительной степени регулируют пищевое поведение.

Имеются экспериментальные доказательства нарушения вагусной чувствительной передачи сигналов при ожирении. В зависимости от статуса

питания афферентные волокна БН имеют различные нейрохимические фенотипы, которые могут подавлять или стимулировать потребление пищи. Хроническое потребление высококалорийной пищи снижает чувствительность афферентных волокон БН к поступлению пищи и выработке нейропептидов. Это нарушение афферентной сигнализации БН может вызвать гиперфагию и ожирение. Таким образом, БН оказывает значительное влияние на аппетит и метаболизм, что делает его важным звеном в патогенезе ожирения.

В последние годы активно изучается возможность стимуляции БН (СБН) как метода лечения ожирения. СБН с использованием имплантируемых устройств уже имеет доказанную эффективность в лечении других заболеваний, таких как эпилепсия и депрессия [165]. При анализе проведенных исследований было отмечено снижение массы тела на фоне стимуляции при сохранении привычного питания и уровня физической активности.

Эффективность имплантируемых и неинвазивных способов СБН доказана как в экспериментальных работах на животных (например, у крыс с ожирением, вызванным избыточным употреблением жиров) [71,187,228], так и в исследованиях на людях, где была показана эффективность инвазивной СБН в снижении веса при морбидном ожирении и у коморбидных пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [151]. В то же время, проспективных исследований, оценивающих эффективность низкочастотной чрескожной СБН у пациентов с ожирением, до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, проблема поиска неинвазивных методов лечения ожирения сохраняет свою актуальность, в связи с этим, настоящее исследование направлено на изучение эффективности СБН и возможности использования методики в снижении массы тела у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) с ожирением первой степени.

Цель исследования

Оценить влияние низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва на снижение массы тела и показатели структурно-функционального

ремоделирования у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.

Задачи:

1. Проанализировать характер питания у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.
2. Оценить показатели распределения жировой ткани у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.
3. Охарактеризовать параметры структурно-функционального ремоделирования сердца и выявить ассоциации с распределением жировой ткани.
4. Оценить эффективность и безопасность низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва в снижении массы тела у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.
5. Изучить связь снижения массы тела на фоне стимуляции блуждающего нерва и параметров внутрисердечной гемодинамики.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации (РФ) показана возможность использования низкочастотной чрескожной СБН в лечении ожирения у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени. Впервые доказана эффективность низкочастотной чрескожной СБН в снижении массы тела за счет уменьшения абсолютного и процентного количества жировой ткани (ЖТ) в организме. Также впервые на фоне снижения массы тела на $\geq 5\%$ при применении низкочастотной чрескожной СБН было отмечено улучшение субклинической функции ЛЖ (левого желудочка) и ЛП (левого предсердия).

Впервые установлено, что снижение массы тела связано с редукцией доли общего жира, общего количества углеводов в рационе и уменьшением суточной калорийности питания. Впервые с использованием динамической оценки вариабельности сердечного ритма продемонстрирована безопасность применяемой методики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе настоящей работы, могут быть использованы в коррекции ожирения у пациентов низкого ССР с ожирением первой степени, поскольку неинвазивная СБН является безопасным и удобным в применении методом снижения массы тела, не требующим сложного оборудования или высокой квалификации специалистов, который может использоваться как в условиях стационарного и амбулаторного приема, так и дома.

Разработан калькулятор оценки геометрии ЛЖ у пациентов с ожирением, который может быть использован в практическом здравоохранении для достоверной оценки структурного ремоделирования у лиц с ожирением и выявления нарушений на самых ранних стадиях. Обоснована необходимость оценки не только стандартных эхокардиографических параметров, но и толщины эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ), а также продольной деформации миокарда у пациентов с ожирением.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России), где осуществлялся набор пациентов. Протокол исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 06-06/23 от 12.12.2023 г). Методологической и теоретической основой для проведения исследования послужили научные данные об эффективности СБН в снижении веса. Объект исследования: пациенты низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени. Основными методами являлись совокупность клинических, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ожирением первой степени и низким ССР выявлен выраженный дисбаланс в структуре питания, проявляющийся избыточным потреблением насыщенных жиров, снижением доли углеводов и недостаточным поступлением пищевых волокон в рационе.

2. Установлено, что у пациентов с ожирением первой степени и низким ССР преобладает абдоминальное ожирение с увеличением количества висцеральной ЖТ, включая эпикардальное и внутрибрюшное отложение ЖТ. Выявлены половые различия в характере распределения ЖТ: у женщин чаще встречается эпикардальное и подкожное накопление ЖТ, тогда как у мужчин отмечается более низкая вероятность развития парietального ожирения.

3. Эхокардиографическое исследование пациентов с ожирением первой степени выявило начальные признаки ремоделирования левых камер сердца, включая изменения геометрии ЛЖ, увеличение размеров ЛП и снижение показателей продольной деформации миокарда, при этом установлена значимая связь между толщиной ЭЖТ и сниженными показателями продольной деформации ЛП в резервуарную фазу.

4. Впервые в рандомизированном исследовании показана эффективность и безопасность низкочастотной чрескожной СБН в снижении массы тела у лиц низкого ССР с ожирением первой степени.

5. У пациентов, значимо снизивших массу тела на фоне использования СБН, отмечалось улучшение продольной деформации ЛЖ и ЛП в резервуарную фазу.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки ($n=88$), применением современного диагностического медицинского оборудования, использованием общепризнанных корректных методов статистической обработки. В ходе проведения

статистического анализа данных использованы достоверные критерии и методы. Большая часть статистического анализа проводилась с использованием программы StatTech v. 4.4.1. На основании использованных методов получены результаты с высоким уровнем статистической значимости, обосновывающие научную новизну и практическую значимость работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, четко аргументированы и логически вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования.

Апробация диссертации состоялась 20.02.2025 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 83/2 от 20.02.2025 г.). Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: международной научной конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Россия, г. Москва, 25–27 мая 2021 г.), IV Всероссийской конференции «Каспийские Встречи. Пациентоориентированность как основной вектор развития кардиологии будущего» (Россия, г. Астрахань, 27–27 апреля 2023 г.), четвертом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Россия, г. Томск, 26–28 апреля 2023 г.), юбилейном X форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Россия, г. Кемерово, 22–23 июня 2023 г.), Международной научно-практической конференции кардиологов "Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации" (Республика Узбекистан, г. Ташкент, 23–24 октября 2023 г.), III Междисциплинарном форуме «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» (Россия, г. Москва, 7 декабря 2024 г.), XIII Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням (Россия, г. Москва, 12–15 февраля 2024 г.), XXXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 2024 (Россия, г. Москва, 15–18 апреля 2024 г.), пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Россия, г. Томск, 26–28 апреля 2024 г.), XI форуме

молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Россия, г. Краснодар, 31 мая–1 июня 2024 г.).

Личное участие автора

Автор принимал участия в организации всех этапов исследования. Автор самостоятельно проводил разработку протокола исследования и создание базы данных; анализ первичной медицинской документации; отбор пациентов для включения в исследование; подписание информированного согласия; общий осмотр пациентов; заполнение опросников по оценке питания; обработку данных и формирование сводной базы. Автор принимал активное участие в статистической обработке и интерпретации данных; занимался подготовкой оригинальных и обзорных статей по теме диссертационного исследования к публикации в журналах; подготовкой докладов на научных конгрессах.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 тезиса в российских сборниках трудов научных конференций и конгрессов и 1 тезис в журнале Кардиология Узбекистана. Зарегистрирована база данных для ЭВМ «Калькулятор оценки геометрии левого желудочка у пациентов с ожирением» №2024666532 от 15.07.2024 года. Бюллетень №7 от 01.07.2024. Зарегистрирован патент на изобретение «Способ снижения массы тела при ожирении чрескожной стимуляцией блуждающего нерва» №2823458 от 23.07.2024. Бюллетень №21 от 09.01.2024.

Внедрение

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования по изучению низкочастотной чрескожной СБН у пациентов низкого сердечно-

сосудистого риска с ожирением первой степени внедрены в работу консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 125 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы.

Работа проиллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 229 источника, из них 49 отечественных и 180 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ожирения

Распространенность ИзбМТ и ожирения за несколько десятилетий в развитых и развивающихся странах мира достигла эпидемических значений. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение эпидемией в 1997 г. [15]. Согласно оценке 2016 г. почти 2 млрд взрослого населения имели ИзбМТ, 650 млн из которых страдали ожирением [16]. В 2024 г. организация NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) опубликовала результаты, согласно которым более 1 млрд человек в мире страдают ожирением: 880 млн взрослых и 159 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. Всего за несколько десятилетий количество лиц с ожирением выросло почти в 3 раза [35]. Иными словами, ожирение приобрело характер пандемии, причем 1/3 лиц с ожирением проживает на территории 5 стран – Соединенные Штаты Америки, Китай, Бразилия, Индия и РФ [157].

В РФ согласно данным Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность ожирения среди взрослого населения в возрасте 25-64 лет в 13 регионах РФ (21 768 человек, в т.ч. 8304 мужчин и 13 464 женщин) оказалась высокой, составив в 2012-2014 гг 29,7% (30,8% среди женщин и 26,9% среди мужчин). В анализ вошли Волгоградская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская, Тюменская области, Красноярский и Приморский края, республика Северная Осетия, Оренбург, Самара, Санкт-Петербург и Томск [3]. По сравнению с данными 1993 г. распространенность ожирения среди женского населения в 2013 г. увеличилась на 3%, а среди мужчин значительно возросла более чем в 3 раза (с 8,7 до 26,9%) [3].

В анализ исследования ЭССЕ-РФ2, которое проводилось в 2017 г., было включено 4 региона (Краснодарский край, Омская и Рязанская области, Республика Карелия) и более 6732 мужчин и женщин от 25 до 64 лет. Согласно полученным

результатам, ожирение было зарегистрировано у 28,6% мужчин и 31,8% женщин [46]. Очевидно, что за прошедшие 4 года количество лиц с ожирением увеличивается, хоть и в более низком темпе, чем в прошлые десятилетия.

ЭССЕ-РФ3 продолжило изучение ожирения на населении 35-74 лет (28 605 человек) в 15 регионах РФ (Алтайский край, области: Архангельская, Астраханская, Нижегородская, Тверская, Новосибирская, Оренбургская, Свердловская, Челябинская, республики Бурятия, Дагестан, Кабардино-Балкария, Мордовия, Чувашия и Саха) в 2020-2022 гг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проблема ИзбМТ и ожирения в РФ остается актуальной. Средние показатели индекса массы тела (ИМТ) составляют $28,9 \pm 4,6$ кг/м² среди женщин и $28,2 \pm 5,9$ кг/м² среди мужчин. Примерно 1/4 исследуемых имеет нормальный ИМТ, тогда как ИзбМТ выявлена у 1/3 женщин и почти у каждого второго мужчины. Распространенность ожирения продолжает расти: при анализе ЭССЕ-РФ ожирением страдало 30,8% женщин и 26,9% мужчин. По результатам ЭССЕ-РФ3 за прошедшее десятилетие количество лиц с ожирением увеличилось до 39,5% и 30,0%, соответственно [4].

Стоит обратить внимание на несоответствии количества лиц с ожирением по результатам проводимых исследований и данным статистического учета. По официальным данным Росстата, численность лиц с ожирением на 2020 г. составляет 22,7% населения [48]. Таким образом, число официально зарегистрированных взрослых пациентов с ожирением в РФ значительно меньше их реального количества. Вероятно, это связано с низкой обращаемостью населения с проблемами ИзбМТ и ожирения, поэтому данные официальной статистики не в полной мере отражают фактическую распространенность данного заболевания.

Помимо этого, ожирение не всегда воспринимается врачами, как заболевание, требующее лечения, в связи с чем не регистрируется в медицинской документации. Подтверждением этого служат данные ретроспективного исследования 2024 г., в котором лишь у 18% лиц с ИМТ > 25 кг/м² был поставлен диагноз ИзбМТ/ожирение, что ухудшало последующую диагностику ассоциированных с ожирением заболеваний и лечение данного состояния [122].

Анализ работ зарубежных исследований также выявил общемировой тренд к увеличению лиц с ожирением. Рост заболеваемости ожирением с 1999 по 2016 гг зарегистрирован и в Соединенных Штатах Америки: у 36% взрослого населения наблюдалось ожирение. Американские исследователи прогнозируют дальнейшее увеличение лиц с ожирением [222]. В Китае распространенность ожирения среди взрослых увеличилась более чем в 2 раза в период с 2004 г. (3,1%) по 2018 г. (8,1%) и составила 85 миллионов человек [219].

В настоящее время в Индии больше лиц с ожирением и ИзбМТ, чем людей, страдающих от недоедания: распространенность ожирения в Индии составляет 40,3% [214]. На юге страны самый высокий показатель – 46,51%, а на востоке самый низкий – 32,96%. Ожирением чаще страдают женщины, чем мужчины, однако количество лиц мужского пола с $ИМТ \geq 30$ кг/м² стремительно растет как в Индии, так и во всем мире (41,88% против 38,67%).

Согласно исследованию, представленному на Международном конгрессе по ожирению (Сан-Паулу, Бразилия, 26–29 июня 2024 г.), исходя из текущих тенденций, к 2044 году почти половина взрослых бразильцев (48%) будут страдать ожирением, а еще 27%, как прогнозируется, будут иметь ИзбМТ. Авторы также предполагают, что через 20 лет 130 млн бразильцев будут жить с ИзбМТ или ожирением [106].

Таким образом, анализ результатов многолетних многоцентровых исследований по эпидемиологии ожирения демонстрируют увеличение распространенности ИзбМТ и ожирения и в мире, и в РФ (практически во всех субъектах), несмотря на активную популяризацию активного образа жизни и рационального питания. Это обуславливает необходимость усиления мер борьбы с ожирением, что, в свою очередь, требует продолжить поиск новых методов коррекции данной патологии.

1.2 Классификация ожирения: виды и методы оценки жировой ткани

Согласно общепринятому определению (ВОЗ), «ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением ЖТ в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет (СД) 2 типа и ССЗ» [12].

В рутинной клинической практике наиболее используемым методом классификации ожирения является расчет ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2, \text{ где:}$$

m — МТ в килограммах, h — рост в метрах

ИМТ является общим индикатором ожирения, но не учитывает характер распределения ЖТ в организме. Висцеральная ЖТ (ВЖТ) накапливается внутри брюшной полости, вокруг внутренних органов, что значительно повышает кардиометаболический риск за счет высокой скорости липолиза триглицеридов с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК) и продукции большого количества провоспалительных цитокинов висцеральными адипоцитами [63].

ЭЖТ относится к ВЖТ, локализованной между миокардиальной поверхностью и внутренним листком перикарда. Отсутствие фасциального разграничения между ЭЖТ и миокардом обеспечивает непосредственное влияние её секреторной активности на сердечную мышцу. В условиях её избыточного накопления нарушается регуляция продукции биологически активных веществ – усиливается синтез провоспалительных медиаторов (включая активин А), возрастает экспрессия компонентов инфламماسомного комплекса NLRP3. Эти изменения способствуют хронизации воспалительного процесса, инсулинорезистентности (ИР), активации процессов фиброзирования и формированию структурно-функциональных изменений миокарда, что играет значимую роль в патогенезе ССЗ (см. рисунок 1).

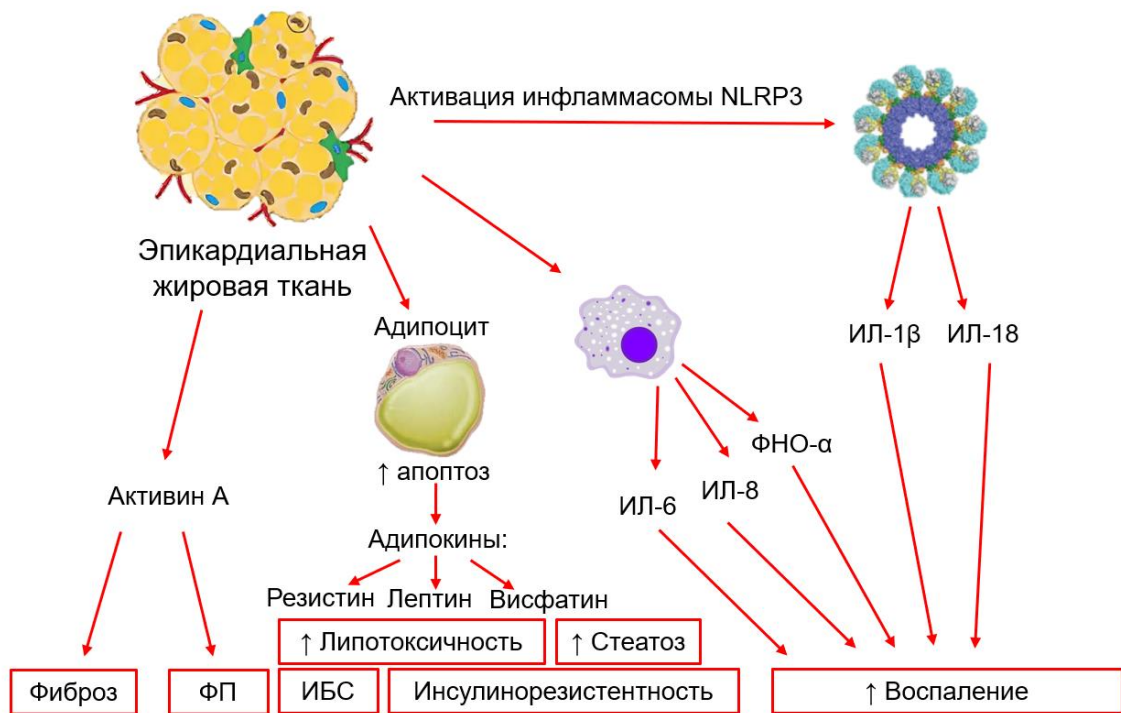


Рисунок 1 – Основные механизмы патологического влияния ЭЖТ при ее избыточном накоплении

При избыточном отложении ЭЖТ гипертрофированные адипоциты становятся активными источниками биологически активных молекул, включая лептин, висфатин и резистин. Гиперпродукция указанных адипокинов усугубляет липотоксическое воздействие на ткани, способствует развитию стеатоза печени, ИР и ИБС. Дополнительно, под влиянием активина А – цитокина, вырабатываемого клетками ЭЖТ, инициируются фибротические процессы в миокарде, что, в свою очередь, ассоциировано с увеличением риска возникновения фибрилляции предсердий. Патологически изменённая ЭЖТ характеризуется значительной инфильтрацией тканевыми макрофагами М1-фенотипа, продуцирующими провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α. В условиях хронического воспаления активируется инфламасома NLRP3, играющая ключевую роль в запуске врождённого иммунного ответа, сопровождающаяся дополнительным высвобождением ИЛ-1β и ИЛ-18 – цитокинов, поддерживающих состояние системного субклинического воспаления.

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ – интерлейкины, ИР – инсулинорезистентность, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Напротив, подкожная жировая ткань (ПЖТ) локализуется преимущественно в нижней части тела и является физиологическим буфером при повышенном потреблении калорий в периоды ограниченного расхода энергии, а также предотвращает потерю тепла [109]. Увеличение количества ПЖТ не связано с развитием ассоциированных с ожирением заболеваний; некоторые исследователи полагают, что ПЖТ может оказывать защитное действие, участвуя в процессах терморегуляции и энергетического обмена [196].

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – еще одно локальное депо, окружающее крупные вены и артерии, мелкие сосуды и артериолы, расположенные в поперечно-полосатой мышечной ткани, а также вокруг почечных артерий и вен [140]. Увеличенный объем ПВЖТ, определяемый по результатам КТ, коррелировал с повышенными уровнями триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, артериального давления (АД) и провоспалительных цитокинов (фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкином-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарным хемотаксическим фактором-1 и другими) [192].

Для оценки характера распределения ЖТ используют такие антропометрические параметры, как окружность талии (ОТ), отношение ОТ к окружности бедер (ОТ/ОБ) и отношение ОТ к росту (ОТ/рост). Абдоминальное (висцеральное) ожирение диагностируется при $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см, отношении $ОТ/ОБ > 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин [32].

Толщина ЭЖТ измеряется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), что имеет высокую корреляционную связь с объемом ЖТ, определяемым с помощью магнитно-резонансной томографии, и количеством абдоминальной ВЖТ, определяемым с помощью КТ. Это дает основания рассматривать ЭЖТ в качестве потенциального маркера как эпикардального, так и висцерального ожирения [146]. Благодаря доступности, безопасности и простоте использования УЗИ можно определять толщину ЭЖТ и отслеживать этот показатель в динамике [34].

В настоящее время нет единого референсного значения для толщины ЭЖТ. В ряде работ пороговые значения определялись в зависимости от возраста

пациентов: норма ЭЖТ до 4,8 мм от 35 до 45 лет, до 5,8 мм от 46 мм до 55 лет [18]. Другие исследования считали нормальной толщиной ЭЖТ от 5 до 7 мм [120], а некоторые исследователи использовали еще более широкий диапазон определения нормальных значений ЭЖТ (от 3 до 9 мм) [43]. Несмотря на расхождения в оценке показателей избытка ЭЖТ, при толщине >5 мм диагностируется избыточное клинически значимое скопление жировой клетчатки [13].

Процент ЖТ в организме определяется путем двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) и биоэлектрического импедансного анализа (БИА).

ДРА считается эталонной оценкой состава тела, обеспечивающей наиболее точное измерение количества ЖТ и ее процентного содержания, а также мышечной массы и минеральных веществ в костях [170]. ДРА – метод лучевой диагностики, основанный на регистрации ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткани разной плотности [33]. Однако, исследование нечасто используется в рутинной практике, поскольку требует дорогостоящего оборудования и имеет лучевую нагрузку.

Для рутинного практического использования чаще применяется БИА – метод измерения состава тела по принципу различного электрического сопротивления тканей [14], посредством чего возможно не только определить абсолютное и процентное количество мышечной и жировой массы в теле и тип их распределения, но и оценить количество воды в организме, а также определить интенсивность основного обмена [6].

Таким образом, оценивая количество и характер распределения ЖТ можно определить кардиометаболический риск и вероятность развития ассоциированных с ожирением осложнений и заболеваний, который значимо выше при висцеральном ожирении.

1.3 Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых катастроф

Висцеральное ожирение повышает риск развития ССЗ и смерти от них как напрямую, так и косвенно [28]. Прямые эффекты обусловлены структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, направленными на адаптацию к ИзбМТ, а также усиленной продукцией провоспалительных адипокинов висцеральными адипоцитами, что способствует развитию системного воспаления. Косвенные эффекты опосредованы сопутствующими факторами риска ССЗ, такими как ИР (инсулинорезистентность), гипергликемия, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [150]. Увеличение ВЖТ приводит к нарушенной регуляции секреции адипокинов и метаболизма липидов и глюкозы [216]. При ожирении ЖТ становится дисфункциональной, способствуя формированию провоспалительной, гиперлипидемической и инсулинорезистентной среды [17]. Эти изменения лежат в основе механизмов, посредством которых дисфункциональная ЖТ обуславливает связь ожирения и ССЗ. Рассмотрим основные заболевания, ассоциированные с ожирением, которые развиваются на фоне метаболических нарушений.

Ожирение и сахарный диабет 2 типа. Ожирение является ведущим фактором риска развития СД 2 типа [7]. Tuomilehto J et al. в работе анализировали возможность предотвращения развития СД 2 типа путем снижения веса у пациентов с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. Было показано, что снижение исходной массы тела на 5% связано со снижением риска возникновения СД 2 типа на 60% по сравнению с субъектами, которые не достигли снижения веса [209]. В схожем исследовании снижение массы на 7% при 4-летнем наблюдении ассоциировалось со снижением риска развития СД на 58% и было более эффективной тактикой, чем прием метформина [127].

Внутриклеточное накопление липидов способствует экспрессии толл-подобного рецептора-4 (TLR4) в адипоцитах и резидентных макрофагах, что активирует пути NF-κB, p38 и MAPK, тем самым увеличивая выработку активных

форм кислорода и секрецию провоспалительных цитокинов [138]. В воспаленной ЖТ Т-лимфоциты экспрессируют повышенные уровни интерферона- γ , стимулирующего выработку других воспалительных цитокинов: ФНО- α , моноцитарного хемотаксического фактора-1, ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые привлекают моноциты и зрелые макрофаги, что приводит к гипоксии и клеточной гибели адипоцитов [128,142]. Более того, дисфункциональная ЖТ вырабатывает различные адипокины, включая лептин, резистин, липокалин 2, адипонектин, апелин и фактор роста фибробластов-21, участвующие в развитии резистентности к инсулину и сопутствующих метаболических изменений у лиц с ожирением [210]. ИР и АО взаимно потенцируют друг друга [26]. Гиперинсулинемия и ИР способствуют накоплению ВЖТ и АО, замедляя распад жиров и повышая аппетит. И напротив, АО повышает уровень СЖК, которые попадая в печень, снижают чувствительность к инсулину, что приводит к ИР [25].

Ожирение и артериальная гипертензия. Распространенность АГ среди пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² составляет около 40% [44]. АГ зачастую развивается у пациентов с ожирением, в связи с чем данный фенотип называют «ожирением индуцированной АГ» [5]. Поэтому ожирение рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и возможный пусковой механизм развития АГ.

Исследование, проведенное на 3216 субъектах, показало, что 44% пациентов с АГ страдали ожирением, тогда как среди нормотензивных лиц этот процент составлял всего 11% [131]. Другие исследования продемонстрировали линейную зависимость между массой тела и уровнем АД, что соответствует увеличению риска АГ на 20–30% на каждые 5% увеличения массы тела [213].

При ожирении увеличивается частота сердечных сокращений, реабсорбция натрия и воды в канальцах, что приводит к перегрузке объемом и повышению уровня АД [29].

Изучение патофизиологических механизмов показало, что ключевую роль в патогенезе АГ, помимо увеличения молекул ангиотензина-II, стимулирующего задержку натрия и воды, играют повышенные уровни СЖК и лептина [175]. СЖК

могут усиливать воспаление и окислительный стресс. Лептин участвует в регуляции аппетита и энергетического обмена, но при ИзбМТ и ожирении его повышенные уровни могут усиливать ИР, воспаление и активацию симпатической нервной системы, что также способствует повышению АД.

Микрососудистые изменения и эндотелиальная дисфункция, опосредованные образованием активных форм кислорода, а также повышением продукции таких веществ, как эндотелиальный фактор роста, плазминоген-1 и тромбоксан А₂, способствуют увеличению сосудистого сопротивления, утолщению и утрате эластичности артериальной стенки. Эти изменения ведут к повышению жесткости сосудов, что является важным фактором в развитии АГ и других ССЗ при ожирении [44,60,195].

Ожирение и атеросклероз. У пациентов с ожирением развитие атеросклероза начинается раньше и прогрессирует быстрее, чем у лиц с нормальным ИМТ [10]. Работа Lavie CJ et al. показала, что висцеральное ожирение ассоциировано с большей частотой выявления нестабильных коронарных бляшек [134]. В метаанализе 6 исследований, включавших 1593 субъекта с ожирением и верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС), повышенный риск смерти был связан с избытком ВЖТ, определяемой как увеличение ОТ и отношения ОТ/ОБ [85].

Накопление ЖТ перикардially и эпикардially ассоциировано с развитием коронарного атеросклероза [154,169]. Увеличение массы тела на 10 кг связано с повышенным на 12% риском развития ИБС, зачастую сочетающейся с микрососудистой дисфункцией [129]. В метаанализе, проанализировавшем 300 000 человек, острые коронарные события достоверно чаще возникали у пациентов с ожирением и ИзбМТ [70]. Кроме того, на каждый кг/м² ИМТ выше нормы риск ишемического и геморрагического инсульта увеличивается на 4 и 6%, соответственно.

Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна. Ожирение представляет собой один из основных обратимых факторов риска возникновения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), на который приходится 41% и 58% от общего

числа случаев средней и тяжелой степени [227]. СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к гипоксемии и прерывистым паузам в дыхании, вызывающим десатурацию, пробуждение от сна и чрезмерную дневную сонливость [152]. Распространенность СОАС в три раза выше среди людей с ожирением из-за сужения дыхательных путей вследствие накопления ЖТ, повышенной механической нагрузки на дыхательную систему и сниженной функциональной остаточной емкости легких [40,206]. Как следствие, СОАС может способствовать увеличению связанного с ожирением риска АГ, инсульта и других ССЗ [226].

Ожирение и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (сФВ). Ожирение является основным фактором риска сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (сФВ) [31]. Более 80% пациентов с СНсФВ имеют избыточный вес или страдают ожирением [1]. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² связано с повышением риска развития СНсФВ на 34%.

В последние годы важным параметром СНсФВ все чаще признается дисфункция ЛП [39]. Ожирение вызывает дисфункцию ЛП из-за системного воспаления, увеличения ЭЖТ и перегрузки объемом, что впоследствии приводит к развитию диастолической дисфункции и СНсФВ [74,163].

Изучение продольной деформации ЛП с помощью методики speckle-tracking позволяет выявить предсердную дисфункцию на самых ранних стадиях до появления структурных изменений, дилатации ЛП и развития СНсФВ [54,145,199]. Недавние исследования показали, что индексация ЛП к росту² лучше предсказывает риск смерти при ожирении, а индексация по площади поверхности тела (ППТ) имеет ограниченную прогностическую ценность у этих пациентов [92,161].

Изменения геометрии ЛЖ проявляются в различных типах структурного ремоделирования, которые развиваются в ответ на повышенное конечное диастолическое давление наполнения ЛЖ. Концентрическое ремоделирование возникает при повышении относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ $>0,42$ с сохраняющимися нормальными значениями индекса массы миокарда ЛЖ

(ИММЛЖ). В случае повышения ИОТС, и ИММЛЖ диагностируется концентрическая гипертрофия. Эксцентрическая гипертрофия характеризуется увеличением ИММЛЖ и нормальными значениями ИОТС $<0,42$ [13]. Исследование Patil et al. продемонстрировало, что высокий ИМТ ассоциируется с большей толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ, массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ), ИММЛЖ и увеличением линейного размера ЛП по сравнению с контрольной группой с нормальным весом [198]. При ожирении изменяется внутрисердечная гемодинамика: за счет гиперволемии повышается сердечный выброс, что приводит к увеличению размера ЛЖ, ММЛЖ и развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [51].

Для расчета ИММЛЖ применяется поправка на ППТ, однако, это может привести к недооценке распространенности ГЛЖ у пациентов с ожирением, которые имеют большую ППТ по сравнению с лицами с нормальным весом. Чтобы избежать этого, многие авторы используют индексацию по росту^{2,7} [100], которая значимо коррелирует с безжировой массой тела.

Ожирение ассоциировано со снижением глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ [221], а также с улучшением фракции выброса (ФВ) ЛЖ [72]. При АО также отмечается снижение GLS ЛЖ без уменьшения ФВ ЛЖ [149,184]. У пациентов с ожирением вследствие гипердинамического типа кровообращения при возникновении ГЛЖ повреждаются субэндокардиальные миокардиальные волокна, которые отвечают за систолическую функцию миокарда, что может быть одним из механизмов снижения GLS [118]. Интерстициальный фиброз, метаболическая дисфункция, вызванная окислением СЖК в сочетании с подавленным окислением глюкозы, также влияют на развитие систолической дисфункции ЛЖ [229].

Увеличенная толщина ЭЖТ при ожирении ассоциирована с более высокими показателями ИММЛЖ, снижением систолической функции ЛЖ, измеренной с помощью GLS ЛЖ, и диастолической дисфункцией ЛЖ у пациентов с подозрением на метаболический синдром и без диагностированных ССЗ [84]. В Российской популяции в исследовании Чумаковой Г.А. и др. была выявлена взаимосвязь ЭЖТ

и диастолической функции [45]. Толщина ЭЖТ расценивалась как один из важных прогностических маркеров развития диастолической дисфункции ЛЖ.

Необходимость оценки дополнительных эхокардиографических параметров для выявления СНсФВ у пациентов с ожирением на ранней стадии обусловлена тем, что симптомы СН, такие как одышка и отеки, а также данные физикального осмотра и уровень натрийуретических пептидов могут быть менее специфичными и/или чувствительными при ожирении [164,211].

Таким образом, ожирение приводит к развитию предсердного и желудочкового ремоделирования, систолической и диастолической дисфункции и повышению давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии, что вызывает субклиническое повреждение и дальнейшее прогрессирование до явной СН [37,185]. Тахикардия, повышенное сосудистое сопротивление, перегрузка камер сердца, фиброз, снижение скорости проводимости, ЭЖТ и жировая инфильтрация представляют собой неблагоприятные факторы для электрофизиологических свойств предсердий и желудочков, которые могут способствовать проаритмическому субстрату [53]. Эти морфологические и функциональные изменения зачастую приводят к фибрилляции предсердий, которая представляет собой еще один патофизиологический механизм СН [185].

Ключевую роль в патогенезе СН играет нейрогормональный дисбаланс, заключающийся в гиперактивации симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повышенной продукции активных форм кислорода, воспалительных медиаторов, включая ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивный белок, лептин, резистин, висфатин и адипсин, а также сниженный синтез адипонектина [191].

У пациентов с ожирением СН развивается примерно на 10 лет раньше, чем у людей с нормальным ИМТ. Риск развития СН увеличивается на 70% после 20 лет, прожитых с ожирением, и на 90% после 30 лет с ИМТ >30 кг/м² [155]. Субанализ исследования CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) показал, что 75% пациентов, страдающих СН в возрасте до 40 лет, имели ожирение или ИзбМТ [124]. Кроме того, каждые 2 года, прожитые в состоянии ожирения, увеличивают риск сердечно-сосудистой смерти на 7% [160].

Данные Фрамингемского исследования показали линейную зависимость между продолжительностью ожирения и смертностью независимо от ИМТ и сопутствующих факторов риска [216].

1.4 Методы лечения ожирения

Эпидемия ожирения в значительной мере связана с пищевыми и поведенческими тенденциями, которые влияют на генетическую структуру человека, ИМТ и возникновение коморбидных состояний, обусловленных ожирением. Варианты консервативного лечения включают изменения пищевого поведения и занятия физической активностью. Если это неэффективно, фармакотерапия и/или бариатрическая хирургия являются следующими шагами в лечении ожирения и сопутствующих заболеваний.

Для снижения распространенности ожирения и его эффективного лечения необходимо предпринимать меры по профилактике. ИзбМТ и ожирение, возникшие в детском возрасте, зачастую сохраняются при взрослении и приводят к ССЗ, развитию СД 2 типа [9]. По данным проспективного анализа, почти у 90% детей в возрасте 3 лет, страдающих ожирением, в подростковом периоде был диагностирован избыточный вес или ожирение [111]. Одномоментное обследование почти 2000 детей и исследование «случай-контроль» 367 детей убедительно продемонстрировали, что социальный статус обратно пропорционален детскому ожирению в возрасте шести лет [133]. Диета, физические упражнения или комплекс этих мер снижают чрезмерную прибавку веса во время беременности до 20%, что позволяет предотвратить проблемы с массой тела ребенка и матери [75]. Кроме того, выявлена значимая связь между уровнем образования родителей и детским ожирением. В целом профилактические стратегии, начиная с детского возраста, являются решающими в борьбе с пандемией ожирения и должны начинаться как можно раньше [21].

Стратегии борьбы с ожирением, основанные на изменении образа жизни, являются первой линией для коррекции ожирения всех степеней. Модификация образа жизни направлена на снижение потребления энергетических ресурсов (диеты) и увеличение расхода энергии (физические упражнения). Клиническое исследование DiRECT продемонстрировало на когорте пациентов с СД, что строгая программа контроля веса под руководством специалистов в течение 12 месяцев (825–853 ккал/день в течение 3–5 месяцев) может привести к снижению веса на 15 кг и более у 24% и к ремиссии СД у 46% участников [136].

Как правило, все изменения образа жизни должны сопровождаться поведенческой терапией, чтобы помочь пациентам с ожирением настроиться на долгосрочную потерю веса и поддержание веса, хотя эта рекомендация сложно выполнима в связи с экономическими затратами и сложностью организации данных программ.

У пациентов с ожирением при наличии сопутствующих заболеваний (особенно при СД 2 типа), а также у пациентов с ИМТ > 40 кг/м² без коморбидных состояний рекомендуется бариатрическая хирургия [19]. Все вмешательства направлены на уменьшение емкости желудка, однако ряд из них также приводит к мальабсорбции из-за более короткого тонкого кишечника. Шунтирование по Ру является комбинированной операцией, в ходе которой формируется «маленький желудок» объемом 20-30 мл и «выключаются» начальные отделы тонкой кишки. Это обеспечивает потребление меньшего количества пищи, что приводит к снижению усвоения питательных веществ [167]. При рукавной гастрэктомии удаляется большая часть желудка с резекцией объема до 100-150 мл для механического уменьшения количества потребленной пищи и уровня грелина – гормона голода, вырабатываемого в желудке [49]. Процедуры, которые заключаются в увеличении длины построенного кишечного шунтирования, более эффективны в потере веса, но имеют ряд побочных эффектов [115,207].

Несмотря на эффективное снижение веса при использовании бариатрической хирургии, необходимо учитывать значимые ограничения подобных оперативных вмешательств. Недостаточность питания является следствием большинства

бариатрических процедур, при которых снижается усвоение витаминов и микроэлементов, что делает необходимым пожизненный медикаментозный прием, а также частый контроль их уровней. Более того, несостоятельность анастомоза, потенциально приводящая к перитониту, возникает в 1–6% после шунтирования по Ру и в 3–7% после рукавной гастрэктомии через десять дней после вмешательства [123].

Эффективность шунтирования по Ру достигается не только за счет ограниченного потребления пищи из-за анатомических изменений, но главным образом от измененной гормональной регуляции, снижающей чувство голода. Было показано, что после бариатрической операции изменяются уровни гастроинтестинальных гормонов: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и пептид YY повышаются, что способствует появлению чувства насыщения и потере веса [102]. Данные изменения гуморальной регуляции схожи с таковыми при СБН, что делает метод эффективной альтернативой или дополнением бариатрических вмешательств.

Разработка новых препаратов против ожирения, вызывающих потерю массы тела более чем на 10%, остается большой проблемой и зачастую сопровождается значимыми побочными эффектами. Например, в клинических исследованиях с применением сибутрамина, производного амфетамина, было выявлено увеличение сердечно-сосудистых событий [119], при внедрении римонабанта, антагониста каннабиноидных рецепторов, обнаружено влияние на психику в виде повышенного риска самоубийства [208].

Бупропион, ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина, и налтрексон, антагонист опиоидных рецепторов, работают синергически, стимулируя центральную секрецию проопиомеланокортина, что приводит к снижению тяги к еде и повышению сытости [41]. В крупном рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) COR-II (CONTRAVE Obesity Research-II), потеря веса при дозе 32/360 мг составила 5,2% за 1 год, а доля лиц, достигших потери веса $\geq 5\%$, была 50,5% по сравнению с 17,1% при приеме плацебо [58]. В одном РКИ изучали его влияние на серьезные неблагоприятные сердечно-

сосудистые события (МАСЕ), но оно было преждевременно завершено [159]. Из-за неизученной долгосрочной безопасности для сердечно-сосудистой системы, препарат, первоначально одобренный ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) в 2015 году, в настоящее время находится на рассмотрении, поэтому назначение препарата пациентам с ССЗ требует осторожности. В России и ЕС регистрации не имеет.

Лираглутид и семаглутид являются агонистами рецепторов ГПП-1, которые усиливают эффект инкретина, увеличивают секрецию инсулина, задерживают опорожнение желудка, снижают перистальтику кишечника, а также аппетит, действуя на центральную нервную систему [36].

Первоначально разработанные для лечения СД 2 типа, эти препараты продемонстрировали снижение массы тела более чем на 10%, а также кардиопротективный эффект, что до сих пор было недостижимо при разработке препаратов лечения ожирения. Недавний метаанализ проведенных РКИ позволил сделать выводы о том, агонисты рецепторов ГПП-1 достоверно снижают риск МАСЕ, смерти от всех причин, госпитализации по поводу СН и ухудшения функции почек у пациентов с СД 2 типа [190]. Лираглутид продемонстрировал эффективность и безопасность применения в дозе 3,0 мг для длительной коррекции массы тела в РКИ [171,217]. В этих исследованиях пациенты с ССЗ либо исключались, либо составляли не более 15% исследуемой популяции [91]. При добавлении лираглутида к низкокалорийному питанию и повышению физической активности у пациентов без СД 2 типа потеря веса составила 5,4% через 1 год и 4,4% через 3 года [135,171]. В исследовании по поддержанию потери веса лираглутид в дозе 3 мг и программа упражнений были более эффективны в снижении массы тела (-15,7% от веса до лечения), чем лираглутид отдельно (-13,4%), только физическая активность (-10,9%) или плацебо (-6,7%) [144].

Программа STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) оценивала эффекты подкожного введения семаглутида 2,4 мг 1 раз/неделю по сравнению с плацебо на потерю веса у пациентов с ожирением (средний исходный ИМТ 37,9 кг/м²). В исследовании STEP 1 использование семаглутида 2,4 мг в

дополнение к изменению образа жизни привело к снижению массы тела на 12,4% через 68 недель. 32% пациентов, получавших семаглутид потеряли $\geq 20\%$ от исходного веса [223]. Также в ходе наблюдения было отмечено снижение систолического АД и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Дальнейшее снижение ИМТ после 60 недель лечения не наблюдалось, но потеря веса сохранялась в течение >2 лет у пациентов, которые продолжали лечение [110].

В настоящее время единственным эффективным методом коррекции избыточной массы и ожирения у пациентов с установленными ССЗ без СД 2 типа является семаглутид 2,4 мг/неделю. Эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 обычно зависят от дозы, но побочные эффекты (тошнота, рвота и диарея) требуют титрования дозы и ограничивают максимально переносимую дозу. Кроме того, эффективность ограничивается продолжительностью лечения. Долгосрочное влияние и поддержание эффективности препаратов для снижения веса требует дальнейшего изучения.

В связи с низкой приверженностью пациентов к модификации образа жизни, побочными эффектами и риском осложнений при бариатрических вмешательствах, а также побочными эффектами и ограничениями медикаментозных методов лечения поиск дополнительных способов коррекции нарушенного пищевого поведения остается нерешенной задачей и сохраняет свою актуальность.

1.5 Блуждающий нерв как главный регулятор желудочно-кишечного тракта, пищевого поведения

БН – самый длинный черепной нерв в организме, который не только контролирует работу ЖКТ, но также участвует в регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной и эндокринной систем. На сегодняшний день его роль в регуляции аппетита и ожирения хорошо изучена и включает сложное взаимодействие между центральными и периферическими механизмами [77]. Вагусно-опосредованные рефлексy являются ключевым звеном поддержания

энергетического гомеостаза [66], особенно в краткосрочном (гомеостатическом) контроле аппетита и приема пищи [189].

Растяжение желудка влияет на афферентные волокна БН дозозависимым образом. Механочувствительные афферентные волокна БН контролируют размер порции посредством передачи сигналов об объеме поступающей пищи [193]. Напротив, хемочувствительные афферентные волокна БН реагируют на изменение рН просвета кишечника, тип и количество питательных веществ [24]. Таким образом, афферентные волокна БН участвуют в уменьшении размера порции и продолжительности приема пищи посредством механического восприятия растяжения в желудке и хемосенсорно-индуцированном насыщении в проксимальном отделе тонкой кишки (рисунок 2) [67].



Рисунок 2 – Роль блуждающего нерва в передаче сигналов между кишечником и МОЗГОМ

После приема пищи энтероэндокринные клетки вырабатывают анорексигенные (стимулирующие пищевое поведение) гормоны, которые снижают аппетит. В отсутствие пищи энтероэндокринные клетки кишечника выделяют орексигенные молекулы, стимулирующие аппетит. Механорецепторы, реагирующие на растяжение кишечника, и хеморецепторы, воспринимающие изменение концентрации гормонов, преобразуют сигналы в нервное

возбуждение, которое распространяется по афферентным волокнам БН в ядро одиночного пути. Его активация способствует сокращению размера порции и продолжительности приема пищи. После чего происходит передача сигнала о насыщении в передний мозг для регулирования системы вознаграждения, энергетического гомеостаза и/или к эфферентным волокнам БН в дорсальном двигательном ядре в заднем мозге. Далее эфферентные волокна БН (синие) активируют стимулирующие или тормозные постганглионарные нейроны для регуляции пищеварения и всасывания.

Примечание: БН – блуждающий нерв.

Терминальные окончания афферентных волокон БН располагаются в непосредственной близости от энтероэндокринных клеток и наиболее многочисленны в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [67]. Сплетения терминалей афферентных волокон БН иннервируют крипты и ворсинки в подслизистой оболочке, а также участвуют в экспрессии рецепторов для многих микронутриентов. Это создает сложную картину нейроэндокринной сигнализации, которая регулируется афферентными волокнами БН и обеспечивает отрицательную обратную связь с головным мозгом для прекращения приема пищи [176].

Таким образом происходит регуляция выработки холецистокинина (ХЦК). Гормон высвобождается из энтероэндокринных клеток в ответ на поступление белков или липидов и стимулирует рецепторы, экспрессируемые на афферентных окончаниях БН в кишечнике [103]. ХЦК активирует нейроны ядра одиночного тракта, способствует насыщению, замедляет моторику ЖКТ и высвобождает соляную кислоту, панкреатические ферменты и желчь.

На сегодняшний день известно более 30 желудочно-кишечных нейрогормонов, которые играют важную роль в пищеварении, всасывании и передаче сигналов насыщения [203]. Большинство из этих нейрогормонов активируют соответствующие рецепторы на афферентных окончаниях БН преимущественно паракринным образом [162,177]. Грелин, напротив, высвобождается из желудка и ингибирует афферентную активность БН. На сегодняшний день это единственный нейрогормон ЖКТ, который непосредственно

стимулирует аппетит, а также ослабляет анорексигенное действие ХЦК и лептина [90,178]. Действуя как антагонист лептина, грелин влияет на синтез и секрецию нейропептидов гипоталамуса, которые регулируют центры голода и насыщения.

Печеночные афферентные волокна БН, иннервирующие воротную вену, благодаря анатомическому положению, сразу после кишечной абсорбции быстро реагируют на питательные вещества. Их активность также модулируется аминокислотами [158], что указывает на тесную связь между печеночной афферентной активностью БН и приемом пищи. Имеются экспериментальные доказательства нарушения парасимпатической чувствительной передачи сигналов при ожирении [220].

Таким образом, БН, иннервирующий ЖКТ, играет ключевую роль в регуляции метаболизма, поскольку передает периферическую информацию об объеме и типе питательных веществ от кишечника к головному мозгу. В зависимости от статуса питания афферентные нейроны БН подавляют или стимулируют потребление пищи, участвуя в механизмах регуляции пищевого поведения.

1.6 Блуждающий нерв и регуляция пищевого поведения при ожирении

В ответ на прием пищи экспрессируются рецепторы и нейропептиды, ингибирующие потребление пищи [78,93,94]. Голодание снижает их экспрессию и способствует синтезу рецепторов и нейропептидов, увеличивающих потребление макронутриентов [79–81] (рисунок 3). ХЦК вызывает чувство сытости и подавляет орексигенные сигналы в афферентных нейронах БН. Лептин усиливает данные эффекты, а грелин, напротив, подавляет [78,96]. В исследовании на крысах было продемонстрировано, что один и тот же нейрон может экспрессировать оба фенотипа и быстро изменять экспрессию с орексигенной на анорексигенную (снижающую аппетит) в ответ на ХЦК [94]. Эта пластичность позволяет

афферентным нейронам БН изменять свою чувствительность к химическим и механическим сигналам в зависимости от статуса питания [98,104].

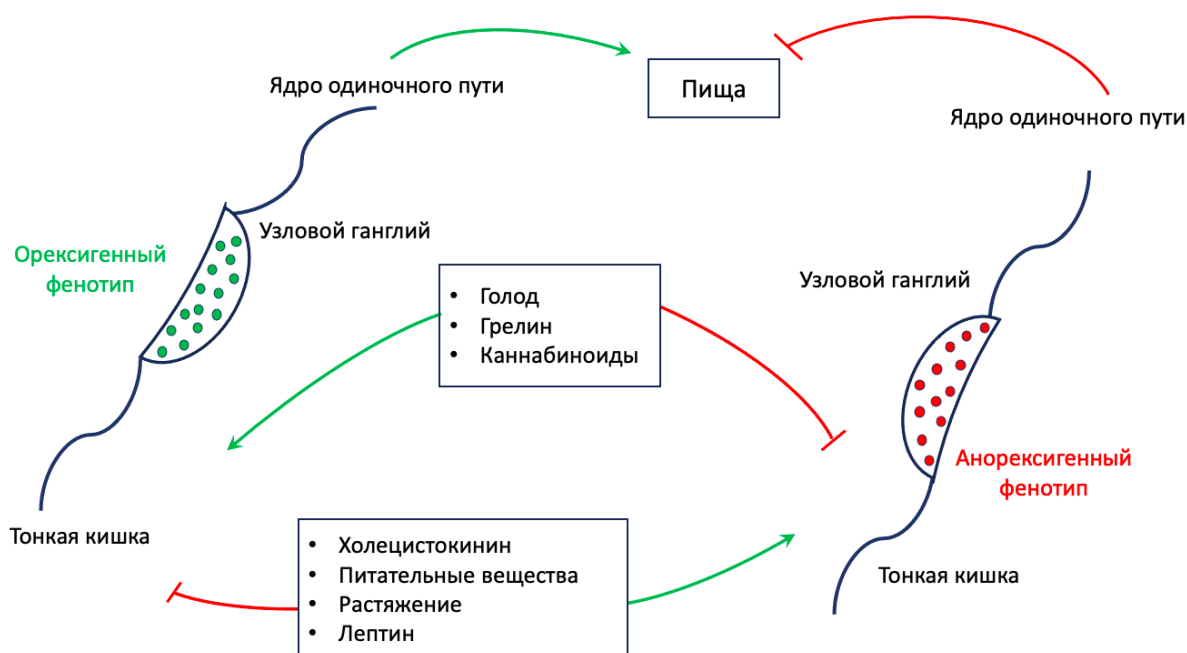


Рисунок 3 – Пластичность блуждающего нерва в регуляции пищевого поведения

Примерно 40% афферентных волокон БН иннервируют тонкую кишку. Эти нейроны экспрессируют два различных нейрохимических фенотипа. В ответ на питательные вещества происходит растяжение желудка и выброс гормона насыщения – ХЦК. Циркулирующий лептин повышает чувствительность афферентных волокон БН к этим периферическим сигналам, способствует экспрессии рецепторов и нейропептидов, связанных с прекращением приема пищи (анорексигенный фенотип – красные нейроны), и ингибирует процессы, стимулирующие аппетит (орексигенный фенотип – зеленые нейроны). При отсутствии пищи грелин и каннабиноиды высвобождаются и снижают экспрессию анорексигенного фенотипа в пользу орексигенного фенотипа. Выброс анорексигенных нейропептидов из афферентных волокон БН в ядро одиночного пути сокращает продолжительность приема пищи и уменьшает ее объем, тогда как выброс орексигенных нейропептидов продлевает прием и количество пищи.

Примечание: БН – блуждающий нерв. ХЦК – холецистокинин.

Чувствительность афферентных волокон БН в желудке к растяжению также зависит от концентрации гормонов [99]. Грелин снижает чувствительность к растяжению как в состоянии сытости, так и натощак [125]. Лептин снижает

восприимчивость механорецепторов только в состоянии голода [126], а нейропептид исключительно в состоянии насыщения [139].

Ожирение обусловлено каскадом процессов, запускаемых нарушением ряда сигналов при избыточной энергетической ценности рациона (рисунок 4).

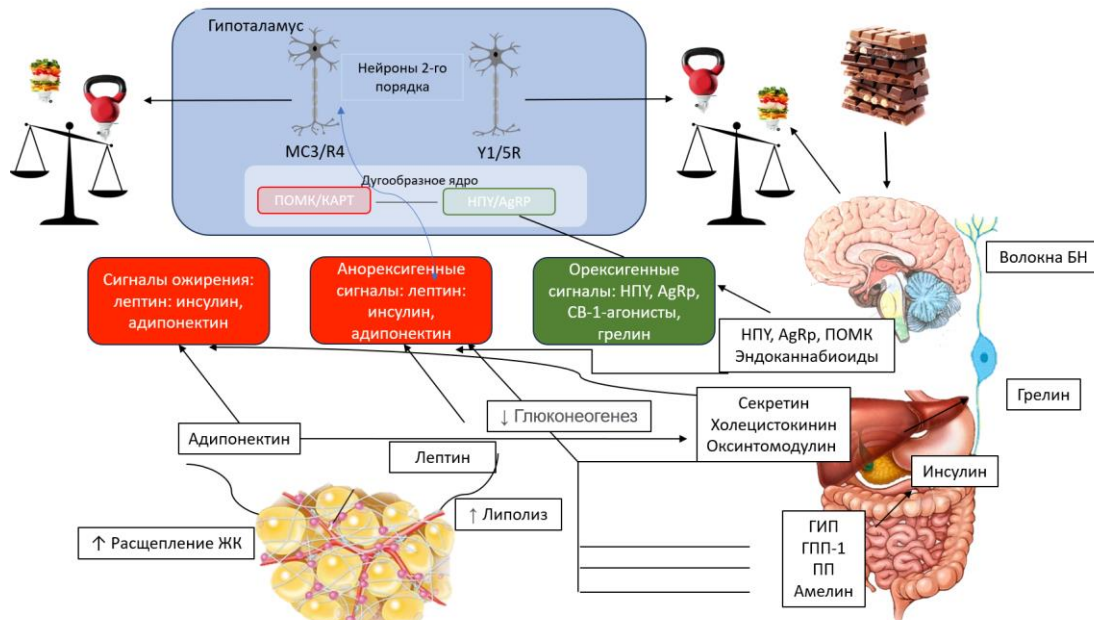


Рисунок 4 – Влияние блуждающего нерва на регуляцию энергетического баланса

В синем квадрате представлена упрощенная схема регуляции энергетического баланса гипоталамусом: первичные нейроны в дугообразном ядре включают нейроны, подавляющие аппетит (красные) – ПОМК и КАРТ, которые высвобождают пептиды, стимулирующие меланокортиновые рецепторы (MC3 и MC4). Стимуляция MC3/4R увеличивает расход энергии и снижает аппетит. Этот контур стимулируется ожирением и анорексигенными сигналами. Периферические гормоны, регулирующие энергетический обмен, вырабатываются ЖТ (лептин, адипонектин) и поджелудочной железой (инсулин). ГПП-1, ГИП и окситомодулин – инкретины, вырабатываемые в тонком кишечнике. ГПП-1 выделяется после еды и стимулирует выработку инсулина. ГПП-1 и окситомодулин снижают аппетит и уменьшают потребление пищи. Секретин и ХЦК подавляют аппетит посредством афферентных волокон БН.

Примечание: БН – блуждающий нерв, ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖТ – жировая ткань, КАРТ – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, НПУ – нейропептид Y, ПОМК – проопиомеланокортин, ПП – панкреатический полипептид, ХЦК – холецистокинин.

В исследованиях, где ожирение обусловлено беспрепятственным доступом к вкусной, высококалорийной пище, выявлено, что чувствительность афферентных волокон БН к периферическим сигналам уменьшена [86,89]. Экспрессия гена *c-fos*, используемого в качестве маркера нейрональной активации, была значительно ниже в ядре одиночного тракта после еды у крыс с ожирением по сравнению с худыми крысами [87].

Активация афферентных волокон БН в ответ на выработку гормонов значительно снижена у грызунов, питающихся высокожировой пищей, что обуславливает снижение чувствительности к гормонам насыщения [105,205]. Биофизические свойства афферентных [89] и эфферентных [76] волокон БН нарушаются при ожирении в связи со снижением возбудимости и способности генерировать потенциалы действия. Помимо описанных механизмов, ряд исследований подтверждает, что на ранних стадиях ожирения у афферентных волокон БН развивается резистентность к лептину [95,97], что совпадает с началом гиперфагии.

В совокупности эти данные подтверждают гипотезу о том, что при ожирении нарушается восприятие периферических сигналов БН и это может быть причиной чрезмерного потребления пищи. Таким образом, воздействие на БН представляется перспективным направлением в коррекции ожирения.

1.7 Стимуляция блуждающего нерва в коррекции ожирения

В настоящее время проведено несколько клинических исследований, в ходе которых выявлено снижение массы тела на фоне СБН. Однако, эти работы проводились на когорте пациентов, проходивших лечение фармакорезистентной эпилепсии или депрессии. Следовательно, полученные данные не являются репрезентативными для лиц с ожирением, поскольку параметры стимуляции между пациентами сильно различались, а устройство для СБН находилось не в

оптимальном месте для потери веса. Тем не менее, несмотря на отмеченные ограничения результаты исследований демонстрируют значимое изменение ИМТ.

Впервые возможная эффективность СБН в коррекции массы тела была отмечена у пациента, использовавшего СБН для лечения эпилепсии и существенно снизившего вес на фоне стимуляции. Это создало предпосылку для проведения ретроспективного исследования. В 2002 г. Burneo JG, et al. проанализировали изменения веса у 32 пациентов с имплантированным устройством для СБН при лечении эпилепсии [82]. Из 27 пациентов, у которых оценивалась масса тела в течение стимуляции, 17 снизили ее. У 8 пациентов (25%) (4 из которых мужчины, в возрасте от 18 до 41 года) наблюдалась значительная потеря веса более чем на 5% от исходной, и из них пятеро потеряли более 10%.

Более позднее исследование также продемонстрировало значительное снижение массы тела у 14 пациентов, которые использовали инвазивную СБН в рамках терапии тяжелой, резистентной к лечению депрессии, несмотря на сообщения пациентов о том, что они не соблюдали диету и не занимались спортом [165]. Потеря веса была пропорциональна исходному ИМТ. Исследователи предположили, что СБН способствует изменению пищевого поведения, в частности, снижению тяги к сладкой пище в ответ на низкочастотную стимуляцию с помощью инвазивного устройства [68].

Также были опубликованы отчеты, где СБН не влияла на массу тела у пациентов с депрессией или эпилепсией [130,183]. Данное исследование имели большее количество пациентов, широкий диапазон используемых параметров СБН, но при их проведении не проводились измерения веса в подгруппах со схожими типами стимуляции. Результаты наблюдения создали предпосылку для дальнейших экспериментальных исследований на животных.

Работа B. Samniang, et al. продемонстрировала эффективность постоянной стимуляции шейных ветвей БН с помощью имплантированного электрода и биоэлектронного интерфейса в течение 3 месяцев у крыс с ожирением, обусловленным избыточным употреблением жиров и метаболическим синдромом [187]. В сравнении с группой плацебо, где проводилась имитация стимуляции, у

исследуемых значительно уменьшились толщина ВЖТ, уровень инсулина в плазме, ИР, общий холестерин и триглицериды, цифры АД, также улучшалась митохондриальная функция. Кроме того, СБН была ассоциирована со снижением выработки ФНО- α и повышением уровня адипонектина.

Недавнее исследование 2024 года определило, что двусторонняя СБН в поддиафрагмальном отделе имплантированным электродом способствует снижению веса у крыс, потребляющих большое количество жиров, за счет уменьшения ежедневного потребления калорий. Вес животных в группе СБН стал сопоставимым с массой тела крыс, которые находились на стандартной диете, через 13 недель. Стимулы подавались в течение 12 часов в день между 18:00 и 06:00 с амплитудой импульса 3 мА, частотой стимула 30 Гц [137].

Для оценки влияния СБН на восприятие пищи проведено наблюдение, где участникам демонстрировались фотографии еды и предлагалось оценить, насколько им понравилось изображение. Перед началом наблюдения пациенты получали фиктивную или истинную чрескожную стимуляцию в течение часа. Обнаружена значительная активация в областях афферентного пути БН, включая ствол мозга, таламус, височный полюс, миндалевидное тело, островок и гиппокамп. Это демонстрирует влияние СБН на обработку изображения пищи [57].

СБН может осуществляться с помощью имплантированных устройств и неинвазивно чрескожным электродом [225]. На основании доказанной эффективности инвазивной СБН в снижении веса организация FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 2015 году одобрило устройство для СБН для коррекции морбидного ожирения и ожирения 2 степени при наличии сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД и гиперлипидемия для пациентов, которые ранее использовали другие методы лечения ожирения, но они оказались неэффективны [151]. Данный метод был назван VBLOC-терапией, основанной на стимуляции брюшного отдела БН с помощью генератора электрических импульсов, имплантированного в зону пищеводно-желудочного перехода путем лапароскопической процедуры.

Одобрение FDA было основано на РКИ 233 пациентов с ИМТ 35 кг/м^2 и более с имплантированным устройством, но у 76 из них (контрольная группа), оно не было активировано. Через 12 месяцев группа с активным устройством снизила на 8,5% больше массы тела, чем контрольная группа, причем около половины (52,5%) группы с активным устройством потеряли не менее 20% избыточного веса, а 38% – не менее 25%. Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании, включали тошноту, боль в месте установки нейрорегулятора, рвоту и хирургические осложнения. FDA сообщила о частоте серьезных нежелательных явлений в 8,6%.

Эффективность VBLOC-терапии связана с нарушением восприятия пациентами голода и сытости. Периодическое блокирование сигналов, проводящихся БН, изменяет механизмы потребления и переработки пищи. Недостатком этого устройства является инвазивная имплантация, проведение лапароскопической операции, которая имеет ряд противопоказаний и возможных осложнений.

Чрескожная ушная СБН (taVNS) обладает лучшим профилем безопасности и имеет меньшее количество нежелательных явлений. В связи с этим продолжают работы по исследованию ее эффективности. При изучении самцов мышей, у которых ожирение было вызвано высокожирной диетой, использовали СБН в области уха в экспериментальной группе и плацебо в контрольной группе [83]. В результате у мышей с taVNS определялись самые высокие концентрации норадреналина в сыворотке, увеличилась потемнения белой жировой ткани, расход энергии и ускорилось снижение веса.

Согласно анатомии, афферентные волокна БН находятся на чаше раковины и козелке [168], где возможно проведение неинвазивной taVNS [116,179,202]. taVNS избирательно стимулирует афферентные волокна БН, что продемонстрировано в исследованиях с функциональной магниторезонансной томографии, где taVNS активировала вагальные центры в центральной нервной системе, включая ядро одиночного пути [224].

Исследование 2022 г. изучало гипотезу о том, что периодическое использование taVNS у людей подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой и повышает уровень глюкозы в крови, потенциально за счет высвобождения глюкозы печенью. В результате не наблюдалось существенных эффектов taVNS на вариабельность сердечного ритма (BCP) и чувствительность рефлекса барорецептор-сердечный ритм, были отмечены лишь незначительные эффекты на глюкотропные гормоны. Однако, taVNS значительно снижала постпрандиальные уровни грелина в плазме, что может косвенно улучшать толерантность к глюкозе за счет потери веса [132].

Заключение

Таким образом, анализ результатов отечественных и зарубежных исследований позволяет сделать ряд заключений. Распространенность ожирения стремительно увеличивается в РФ и в мире, в целом. По данным российских эпидемиологических исследований, реальное количество лиц с ожирением превышает официальные статистические показатели, поскольку ожирение зачастую не воспринимается пациентами как заболевание. В то же время имеется гиподиагностика ожирения среди врачей, когда диагноз «ожирения» не отражается в медицинской документации.

Согласно результатам эпидемиологических и клинических исследований, ожирение считается фактором, способствующим повышению кардиометаболического риска. Поэтому снижение веса входит в систему мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, что может позволить снизить смертность от болезней системы кровообращения в РФ.

Инвазивная СБН является эффективным методом снижения массы тела, который применяется в лечении морбидного ожирения и коморбидных пациентов с ожирением и ССЗ. Однако работы по изучению эффективности taVNS в коррекции ожирения единичны, ограничены небольшими выборками и наблюдениями за экспериментальными животными.

В связи с этим, настоящее, пионерское по своему характеру исследование, направлено на изучение эффективности СБН и позволит определить его реальный потенциал в снижении массы тела у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В соответствии с целью и задачами работы было организовано и проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование, структура которого приведена на рисунке 5. Включение участников осуществлялось последовательно в период с марта 2022 года по апрель 2023 года.

Критериям включения соответствовали мужчины и женщины в возрасте от 25 до 50 лет с ожирением первой степени (согласно классификации ВОЗ). Исключались лица с установленными ХНИЗ (хроническими неинфекционными заболеваниями), а также принимающие лекарственные препараты, оказывающие влияние на параметры центральной и периферической гемодинамики, липидный, углеводный и жировой обмен. В исследование включались только лица с низким ССР по шкале SCORE, проходившие профилактический медицинский осмотр в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

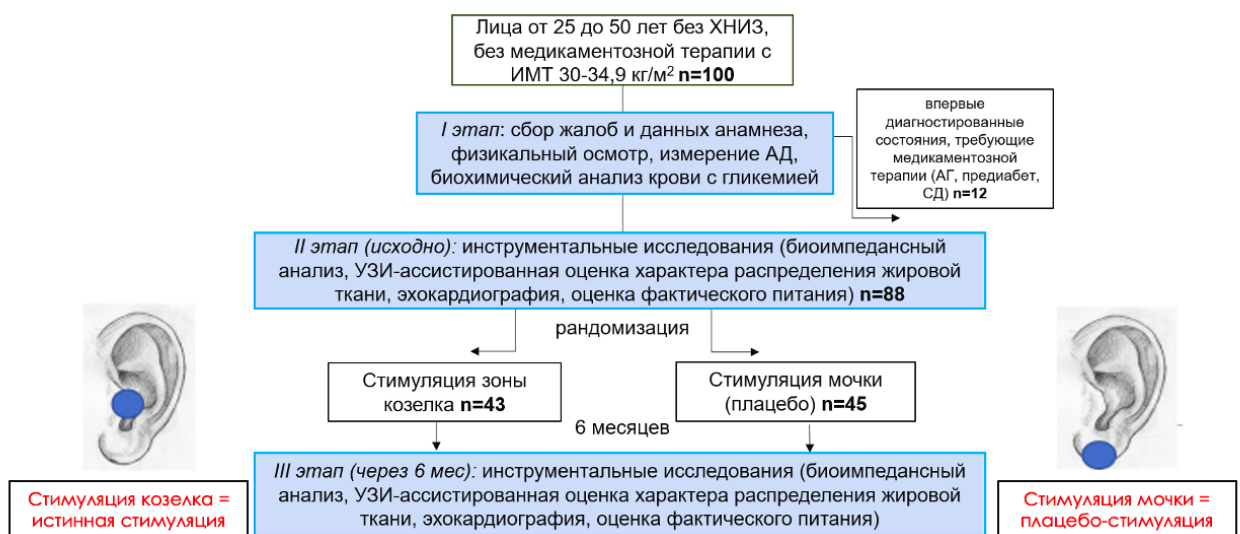


Рисунок 5 – Схематичный дизайн исследования

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания.

На этапе предварительного скрининга все потенциальные участники исследования были проинформированы о цели, структуре, предполагаемых процедурах и продолжительности исследования. Информация предоставлялась в доступной форме с последующим разъяснением ключевых положений, включая возможные риски, ожидаемые преимущества, а также право на отказ от участия без ущерба для дальнейшего медицинского сопровождения. После получения полной информации респонденты подписывали форму добровольного информированного согласия, подтверждая согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования прошёл экспертную оценку и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 06-06/23 от 12.12.2023 г), что соответствовало требованиям национального законодательства и международных этических стандартов, включая принципы Хельсинкской декларации.

В случае установления критериев невключения, выявления несоответствия критериям включения на любом этапе, а также при отказе участника от дальнейшего участия, его исключение из протокола осуществлялось немедленно, с соответствующей фиксацией в регистрационной документации.

Критерии невключения:

- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Нарушения ритма сердца: брадиаритмии, АВ-блокады любой степени;
- ИМТ менее 30 и более 35 кг/м²;
- Ожидаемые технические сложности в использовании устройства со стороны пациента;
- Любые острые и хронические заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации;

- Прием медикаментозной и немедикаментозной терапии, потенциально влияющей на функцию вегетативной нервной системы, пищевое поведение, а также липидный, углеводный и жировой обмены.

Процесс клинико-инструментального обследования участников исследования включал три последовательных этапа. В рамках этапа скрининга в исследование были включены 100 лиц, соответствующих предварительно установленным критериям включения. Во время первого визита осуществлялась комплексная клиническая оценка, включавшая подробный сбор жалоб и анамнестических сведений, данных об имеющихся ХНИЗ. Физикальное обследование проводилось по стандартному протоколу: регистрировались показатели АД (в мм рт. ст.), антропометрические параметры – рост (см), масса тела (кг), расчет ИМТ по формуле Кетле, окружность шеи (ОШ), талии и бедер (см) с последующим определением отношений ОТ/ОБ, ОТ/роста и ОШ/роста.

Все обследуемые проходили лабораторный скрининг, включавший забор венозной крови натощак с последующим выполнением общеклинического анализа и биохимического профиля с целью исключения наличия соматической патологии, наличия ХНИЗ. Осуществлялась стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE. В исследование включались только пациенты, классифицированные как низкий прогнозируемый риск сердечно-сосудистых событий в течение последующих 10 лет. Также проводились инструментальные методы исследования: трансторакальная эхокардиография, биоимпедансометрия («InBody 370»), УЗИ-ассистированная оценка характера распределения ЖТ, анализ показателей ВСР.

По результатам диагностических мероприятий, проведённых в рамках первого этапа скрининга, принималось решение о дальнейшем включении пациента в исследование. В случае выявления несоответствия установленным критериям отбора (включения или исключения) обследуемый исключался из протокола. После первого этапа были выявлены 12 пациентов, «выбывшие» по

причине впервые диагностированных заболеваний/состояний, требующих медикаментозной терапии (АГ, предиабет, СД 2 типа).

На втором этапе исследования (V1) 88 исследуемых с ожирением первой степени методом рандомизации с помощью генератора случайных цифр пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе устройство для неинвазивной аурикулярной стимуляции афферентных волокон с ушным зажимом прикреплялось к козелку правого уха (который иннервируется ушной ветвью БН) на частоте 25 Гц, длиной импульса 200 мс при токе чуть ниже порога дискомфорта (рисунок 6, А). Во второй группе применялась Sham-стимуляция – имитация процедуры, при которой устройство размещалось в области, не связанной с парасимпатической иннервацией (зона, не содержащая волокон БН), что служит контролем для оценки эффективности метода – плацебо стимуляция (рисунок 6, В).

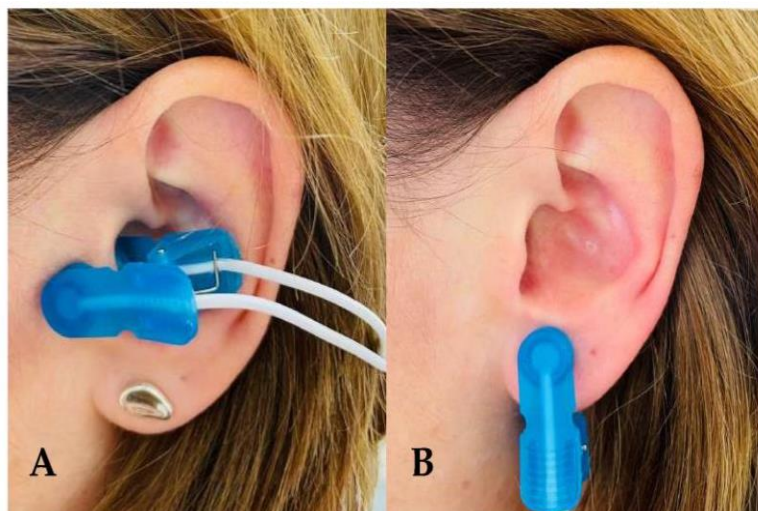


Рисунок 6 – А. Стимуляция зоны козелка (место прохождения волокон блуждающего нерва) в исследуемой группе. В. Стимуляция мочки уха (интактной зоны) в группе контроля

Для стимуляции применялось устройство под торговым наименованием «Меркурий», произведённое компанией Shenzhen Dongdixin Technology Co., Ltd (КНР) по заказу ООО «СТЛ» (г. Москва, Россия) (рисунок 7). В ходе процедуры использовался режим чрескожной электростимуляции с подачей низкочастотных биполярных (двухфазных) прямоугольных электрических импульсов. Стимуляцию было рекомендовано проводить в течение 10 минут за

полчаса до приема пищи вне зависимости от их количества, не меняя привычный рацион питания. Оценка приверженности использования устройства происходила посредством телефонного опроса.

После определения участников в одну из двух групп проводился анализ фактического питания методом суточного воспроизведения рациона с расчетом его пищевой и энергетической ценности и оценка ВСП до начала использования прибора.



Рисунок 7 – Устройство для стимуляции нервных волокон «Меркурий» с ушным зажимом

Через 6 месяцев состоялся контрольный визит (V2) в рамках третьего этапа исследования. Пациентам повторно проводилось измерение антропометрических показателей, инструментальные исследования и анализ фактического питания на фоне СБН и плацебо стимуляции.

Оценка приверженности проводилась путем телефонного опроса 1 раз в месяц: продолжали ли пациенты использовать прибор для стимуляции (перед каждым приемом пищи, нерегулярно или не используют), причины неиспользования, возникновение побочных реакций. Приверженными считались пациенты, проводившие СБН $\geq 80\%$ случаев перед приемом пищи.

Критерием эффективности СБН являлось снижение массы тела на $\geq 5\%$ от исходной (измеренной на первом визите).

Критерии безопасности методики: отсутствие пауз, синусовой брадикардии, АВ-блокад, резкого изменения временных и спектральных показателей ВСП.

2.2 Общеклиническая характеристика и антропометрическое обследование

Опрос. Во время беседы с пациентом выяснялись жалобы и анамнестические данные о наличии ХНИЗ, о приеме медикаментозной терапии.

Антропометрия. В рамках физикального обследования проводилась оценка антропометрических характеристик, включая измерение роста, массы тела, ОТ, ОБ и ОШ. Рост оценивался с использованием ростомера с точностью до 1 см, масса тела определялась на электронных весах Tanita BC-351 с погрешностью до 1 кг.

Для расчета ИМТ применялась формула Кетле: $[\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}]$. Интерпретация значений ИМТ осуществлялась следующим образом: при ИМТ 18,5–24,9 кг/м² вес считался нормальным, при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² – избыточным, ИМТ 30,0–34,9 кг/м² определялось ожирение 1 степени, ИМТ 34,9–39,9 кг/м² – ожирение 2 степени, ИМТ 34,9–39,9 кг/м² – ожирение 3 степени (морбидное ожирение).

Измерение ОТ производилось в положении стоя при помощи сантиметровой ленты, в средней точке между верхним краем подвздошного гребня и нижней границей реберной дуги. Согласно критериям Международной диабетической федерации, АО диагностировалось при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин.

ОБ фиксировалась на уровне максимального объема ягодиц, также в положении стоя. ОШ определялась на уровне между передней поверхностью шеи (под гортанью) и седьмым шейным позвонком. Были вычислены отношения ОТ/ОБ, ОТ/рост и ОШ/рост. Значения индекса ОТ/ОБ считались нормальными при

показателях $<0,85$ для женщин и $<1,0$ для мужчин. Отношение ОТ к росту расценивалось как нормальное при значении $<0,5$.

2.3 Инструментальные методы исследования

Артериальное давление измеряли в положении сидя, методом Короткова, на правой руке, используя автоматический тонометр Omron M2 Classic. Повторное измерение проводилось через 1-2 минуты. В случае расхождения показателей более чем на 5 мм рт.ст., обследуемый отдыхал не менее 5 минут, после чего проводилось повторное измерение. При выявлении систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., а также при приеме гипотензивных препаратов, у пациента устанавливался диагноз АГ, обследуемый исключался из дальнейшего анализа.

Биоэлектрическая импедансометрия. Для количественной оценки состава тела и распределения ЖТ применялся метод БИА, основанный на измерении электрического сопротивления тканей организма при прохождении слабого переменного тока. Исследование проводилось на многочастотном сегментном анализаторе состава тела «InBody 370», использующем метод прямого сегментального биоимпедансного анализа с восьмиелектродной системой, обеспечивающей высокую точность и воспроизводимость результатов.

Процедура проводилась по стандартному протоколу в положении стоя, в утренние часы, натощак или не ранее чем через 2 часа после приема пищи. Измерения выполнялись с использованием контактного метода, при котором электроды располагаются на кистях и стопах, что позволяет оценить сопротивление тока в различных сегментах тела.

Анализ включал определение абсолютной массы ЖТ (в кг), ее процентного содержания от общей массы тела, а также вычисление уровня ВЖТ.

Комплексное ультразвуковое исследование характера распределения ЖТ. На первом этапе проводилось ультразвуковое исследование эхонегативного

пространства ЭЖТ, располагающегося между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда за свободной стенкой правого желудочка. Для визуализации применялся линейный датчик PST-30 ВТ с частотой 3 МГц в В-режиме. Измерения выполнялись в парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы перпендикулярно аортальному клапану. Величина ЭЖТ рассчитывалась как среднее значение из 3 последовательных измерений в течение 3 сердечных циклов. Значение ЭЖТ, превышающее 5,0 мм, свидетельствовало о накоплении избыточной ВЖТ.

На следующем этапе осуществлялось измерение минимальной толщины ПЖТ и максимальной толщины препариетальной жировой клетчатки (ППЖК) по средней линии, используя линейный датчик в сагиттальной плоскости непосредственно под мечевидным отростком (рисунок 8). Подкожное ожирение диагностировалось при толщине ПЖТ более 11 мм и ППЖК свыше 8 мм.



Рисунок 8 – Исследование толщины подкожной жировой ткани

На третьем этапе оценивалась толщина ПЖТ в сагиттальной плоскости на расстоянии 5 см латеральнее вправо от пупка с помощью линейного датчика (рисунок 9). Избыточное количество ПЖТ диагностировалось при толщине >17 мм.



Рисунок 9 – Исследование подкожной жировой ткани на уровне пупка

Далее с помощью конвексного датчика производилось измерение абдоминальной ВЖТ по средней линии. Датчик устанавливался на 1 см выше пупка, ВЖТ оценивалась от белой линии живота до передней стенки аорты при свободном дыхании на пике нефорсированного вдоха (рисунок 10). Абдоминальное висцеральное ожирение диагностировалось при толщине ВЖТ более 37 мм.



Рисунок 10 – Оценка толщины висцеральной абдоминальной жировой ткани по средней линии

На заключительном этапе исследовалась ЖТ в околопочечной зоне забрюшинного пространства. Для этого датчик размещался справа, между средней и задней подмышечными линиями на уровне 11 ребра, в косой коронарной проекции. Во время глубокого вдоха визуализировалась почка, и на уровне ее средней трети определялась фасция Героты. От капсулы почки до капсулы Героты измерялась толщина околопочечной ЖТ, от капсулы Героты до внутреннего края мышц боковой стенки туловища измеряют толщину параренальной ЖТ (рисунок 11). Суммарная величина пара- и периренальной ЖТ более 18 мм свидетельствовала об избытке забрюшинной ЖТ.



Рисунок 11 – Исследование околопочечной забрюшинной жировой ткани

Эхокардиографическое исследование осуществлялось из парастернального доступа по длинной и короткой осям, а также из верхушечного доступа в четырех- и двухкамерной позициях. Дополнительно оценивалась глобальная продольная деформация ЛЖ с использованием ультразвукового аппарата Philips EPIQ CVx 2D. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ определялись на уровне хорд митрального клапана согласно стандартной методике. В этой же позиции измерялись в диастолу толщина МЖП, задней стенки ЛЖ, размера ЛП, ударного объема ЛЖ, конечно-систолический

объем и конечно-диастолический объемы ЛЖ в В- и М-режимах. ММЛЖ рассчитывалась автоматически на основании измеренных параметров. ИММЛЖ в г/м^2 определялся путем деления ММЛЖ на ППТ. ИММЛЖ в $\text{г/м}^{2.7}$ определялся путем деления ММЛЖ на $\text{рост}^{2.7}$.

В апикальной четырехкамерной позиции производилась оценка размеров правого предсердия, ЛП. В режиме тканевой доплерографии митрального кольца определялись следующие показатели: – e' (см/сек), a' (см/сек) их соотношение и рассчитанный показатель E/e' – отношение максимальной скорости трансмитрального потока крови в раннюю диастолу к средней скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу.

Эхокардиографические исследования и ультразвуковая оценка характера распределения ЖТ были проведены одним оператором, который не знал о результатах рандомизации и принадлежности пациента к группе плацебо или СБН.

Оценка вариабельности сердечного ритма проводилась в вечернее время – в интервале с 17:00 до 18:00 до приёма пищи, что позволяло минимизировать влияние циркадных колебаний и постпрандиальных эффектов на параметры вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Таким образом обеспечивалась стандартизация условий проведения процедуры для всех участников исследования.

Регистрация физиологических сигналов осуществлялась в специализированном кабинете функциональной диагностики, соответствующем санитарно-гигиеническим и техническим требованиям (температурный режим 21–24°C, нормативная влажность воздуха, оптимальный уровень освещённости и акустической изоляции), в присутствии врача-исследователя и при отсутствии посторонних лиц, что исключало воздействие внешних отвлекающих факторов, в том числе шумовых и звуковых помех. Все участники находились в положении лёжа на спине в течение всего периода регистрации, при этом дыхание осуществлялось в произвольном режиме без внешней модуляции.

Проведение записи включало синхронную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) во втором стандартном отведении по Эйнтховену и

фотоплетизмограммы (ФПГ), получаемой с дистальной фаланги указательного пальца правой руки с использованием инфракрасного отражающего плетизмографического датчика. Аппаратная регистрация данных осуществлялась с применением многоканального полирегистрационного комплекса (электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03", модель 10, НПКФ "Медиком МТД", Россия), обеспечивающего частоту дискретизации 250 Гц и разрешение 14 бит.

Для последующего анализа отбирались только артефактно чистые сегменты записи, не содержащие выраженного линейного тренда, экстрасистол, а также переходных и нестабильных фаз сигнала.

2.4 Анализ питания

Анализ фактического рациона питания осуществлялся методом 24-часового воспроизведения потреблённых продуктов, в соответствии со стандартизированной методикой. Сбор информации проводился путём индивидуального опроса (интервью), в рамках которого испытуемый ретроспективно воспроизводит перечень всех продуктов питания и напитков, употреблённых в течение предыдущих суток [23]. Интервьюер фиксировал сведения, уточняя наименования продуктов, состав блюд, объёмы потребления, способы термической обработки, а также время и контекст (место) приёма пищи.

С целью обеспечения воспроизводимости и достоверности данных, процедура опроса была стандартизирована: соблюдались единые подходы к оценке объёмов порций, точности описания продуктов, заполнению регистрационной формы и её последующему кодированию. Для визуальной оценки количества потреблённой пищи применялся специализированный инструмент – «Атлас фотографий порций пищевых продуктов и блюд», содержащий изображения с указанием бытовых мер объёма, соответствующих реальному размеру порций [22].

Все собранные данные заносились в структурированную «суточную диетическую форму», проходили кодировку в соответствии с утверждёнными алгоритмами и обрабатывались с помощью специализированного программного обеспечения для оценки энергетической и пищевой ценности рациона [38,42]. Количественная интерпретация результатов проводилась с опорой на нормативы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для населения Российской Федерации [20], и критериям рациона здорового питания [47].

Расчёт включал как абсолютное содержание макро- и микронутриентов в рационе, так и их удельную долю в суточной калорийности. В целях снижения межисследовательской вариабельности, весь процесс сбора и обработки информации о питании на протяжении исследования осуществлялся одним специально обученным специалистом.

2.5 Статистическая обработка данных

Первичная регистрация и формирование базы данных проводились с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (ООО "Статтех", Россия). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две

связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. В анализе «До-после» значения p^1 рассчитаны на основании критерия Манна-Уитни, значения p^2 рассчитаны на основании критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Основные характеристики пациентов

В исследование включено 88 пациентов (31,7% мужчин), разделенных на две группы, сопоставимых по полу и возрасту, в зависимости от типа стимуляции. Первую группу составили 43 пациента (32,6% мужчин) со СБН на ушном козелке, медиана возраста которых 47 [35,0;49,5] лет. Вторая группа плацебо стимуляции на мочке уха – 45 пациентов (31,1% мужчин) с Ме возраста 46,0 [39,0;49,0] лет. У всех исследуемых отмечался нормальный уровень систолического АД, гликемии и общего холестерина. 10 пациентов курили, что составило 11,4% выборки.

После проведения оценки уровня общего холестерина, систолического АД, статуса курения была проведена стратификация риска по шкале SCORE. Все исследуемые соответствовали низкому риску по шкале SCORE. Сравнительная характеристика обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика выборки

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
Возраст, лет	46,5 [38,0;49,3]	47,0 [35,0;49,5]	46,0 [39,0;49,0]	0,821
Мужской пол, n, %	28 (31,8)	14 (32,6)	14 (31,1)	0,884
Систолическое АД, мм рт.ст.	115,5 [110,0;121,0]	115,0 [110,0;121,0]	116,0 [109,0;121,0]	0,651
ОХС, ммоль/л	4,4 [4,0;5,0]	4,5 [3,9;5,0]	4,3 [4,0;4,9]	0,761
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,4;5,4]	5,1 [4,0;5,4]	5,3 [5,0;5,4]	0,196
Курение, n, %	10 (11,4)	5 (11,6)	5 (11,1)	1,000

Примечание: ОХС – общий холестерин

ИМТ у всех пациентов соответствовал ожирению первой степени и достоверно не различался между группами, как ОТ и отношения других антропометрических показателей (таблица 2).

Медиана ОТ у женщин составила 96,5 [89,0;102,3] см – 2/3 исследуемых имели признаки АО (рисунок 12). У мужчин, напротив, большая часть выборки имели нормальные значения ОТ (медиана 97,5 [94,8;104,8] см) – лишь у 16,7% определялось АО.

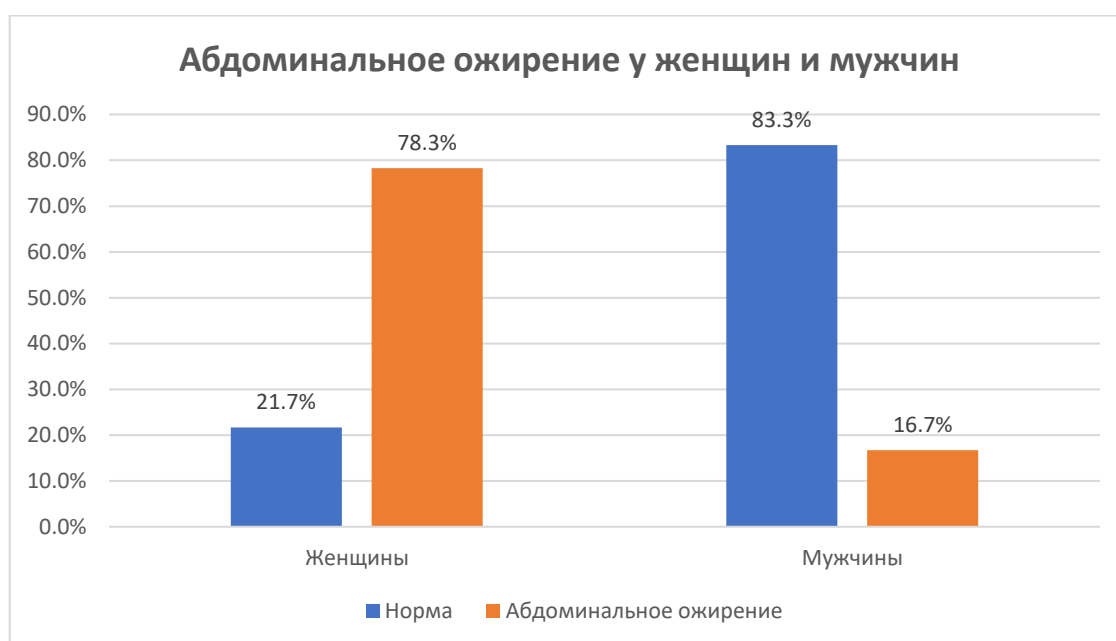


Рисунок 12 – Распространенность абдоминального ожирения среди мужчин и женщин с ожирением первой степени

Таблица 2 – Сравнительная характеристика антропометрических данных

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	p
ИМТ, кг/м ²	32,4 [30,3;34,6]	32,5 [30,9;34,6]	31,6 [30,2;34,6]	0,258
Вес, кг	94,1 [86,6;99,5]	95,4 [86,9;98,0]	91,6 [86,0;99,7]	0,831
ОТ, см	97,0 [92,0;103,3]	98,0 [94,0;104,5]	96,0 [90,0;102,0]	0,117

Продолжение Таблицы 2

АО, n, %	57 (64,8)	29 (67,4)	28 (62,2)	0,608
ОТ/ОБ	0,90 [0,86;0,95]	0,90 [0,88;0,95]	0,89 [0,86;0,95]	0,349
ОТ/рост	0,56 [0,52;0,61]	0,59 [0,53;0,62]	0,55 [0,52;0,59]	0,122
ОШ/рост	0,21 [0,20;0,22]	0,21 [0,20;0,22]	0,21 [0,20;0,23]	0,718

3.2 Типы распределения жировой ткани

При проведении анализа состава тела при помощи БИА были получены следующие данные, представленные в таблице 3.

Наличие избытка жировой массы по сравнению с верхней границей нормы для каждого пациента зарегистрировано в обеих группах у всех 88 (100%) участников. Процентное содержание ЖТ у 12 (13,6%) исследуемых было в пределах нормальных значений, а у 76 (86,4%) превышало верхнюю границу. Повышенный уровень ВЖТ по данным БИА регистрировался у 81,9% пациентов.

Таблица 3 – Результаты анализа состава тела пациентов с ожирением 1 степени

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
Содержание ЖТ в теле, кг	35,4 [28,5;42,2]	37,7 [32,7;43,6]	34,8 [27,1;40,6]	0,055
Процентное содержание ЖТ, %	39,5 [33,8;42,6]	40,6 [35,4;43,5]	38,8 [32,7;40,9]	0,134
Уровень ВЖТ	16,0 [13,0;18,0]	17,0 [13,5;19,0]	16,0 [12,0;18,0]	0,190

Согласно результатам УЗИ-ассистированной оценки пациенты с ожирением первой степени имели повышенную толщину висцеральной и подкожной ЖТ в обеих группах (таблица 4). У 12,5% исследуемых отмечалось увеличение ПЖТ и

регистрировалось париетальное ожирение. 28,4% имели избыток только ВЖТ. Более половины пациентов (59,1%) страдали смешанным накоплением ЖТ.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика ВЖТ и ПЖТ по данным УЗИ-ассистированной оценки ЖТ

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
ЭЖТ, мм	6,0 [5,0;9,0]	6,0 [5,0;9,0]	6,7 [5,0;9,0]	0,547
ППЖК, мм	16,0 [13,0;20,0]	16,9 [14,0;21,0]	15,0 [13,0;20,0]	0,196
Минимальная толщина ПЖТ, мм	14,0 [10,8;20,3]	13,0 [9,0;20,0]	15,0 [12,8;22,0]	0,079
Максимальная толщина ПЖТ, мм	27,0 [22,8;35,0]	26,0 [22,5;35,0]	27,7 [23,0;32,0]	0,556
Толщина ВЖТ, мм	51,0 [40,0;69,3]	52,0 [42,0;70,2]	50,0 [39,0;66,0]	0,602
Толщина пара- и периренальной ЖТ, мм	21,0 [17,0;28,0]	23,0 [18,0;29,5]	20,0 [15,7;27,0]	0,116

При оценке распределения ЖТ у мужчин и женщин отдельно было выявлены достоверные различия в их характере: у женщин была выше ЭЖТ (7,0 мм против 5,7 мм у мужчин, $p=0,027$) и минимальная толщина ПЖТ (16,0 мм против 10,6 у мужчин, $p=0,001$) (таблица 5). Шансы париетального ожирения по данным измерения минимальной толщины ПЖТ у мужчин были ниже в 5,8 раз, по сравнению с группой женского пола, различия ОШ были статистически значимыми (ОШ = 0,173; 95% ДИ: 0,063 – 0,474).

Таблица 5 – Половые различия в характеристике ВЖТ и ПЖТ по данным УЗИ-ассистированной оценки ЖТ

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Мужчины (n=28)	Женщины (n=60)	<i>p</i>
ЭЖТ, мм	6,0 [5,0;9,0]	5,7 [4,0;7,7]	7,0 [5,0;9,0]	0,027
ППЖК, мм	16,0 [13,0;20,0]	15,0 [13,2;21,0]	17,0 [13,0;21,0]	0,328
Минимальная толщина ПЖТ, мм	14,0 [10,8;20,3]	10,6 [6,7;14,0]	16,0 [13,0;21,3]	0,001
Максимальная толщина ПЖТ, мм	27,0 [22,8;35,0]	27,0 [22,8;32,0]	26,5 [22,8;36,0]	0,703
Толщина ВЖТ, мм	51,0 [40,0;69,3]	50,5 [43,8;62,8]	51,5 [39,0;70,4]	0,971
Толщина пара- и периренальной ЖТ, мм	21,0 [17,0;28,0]	20,5 [18,8;26,3]	22,0 [16,0;29,3]	0,957

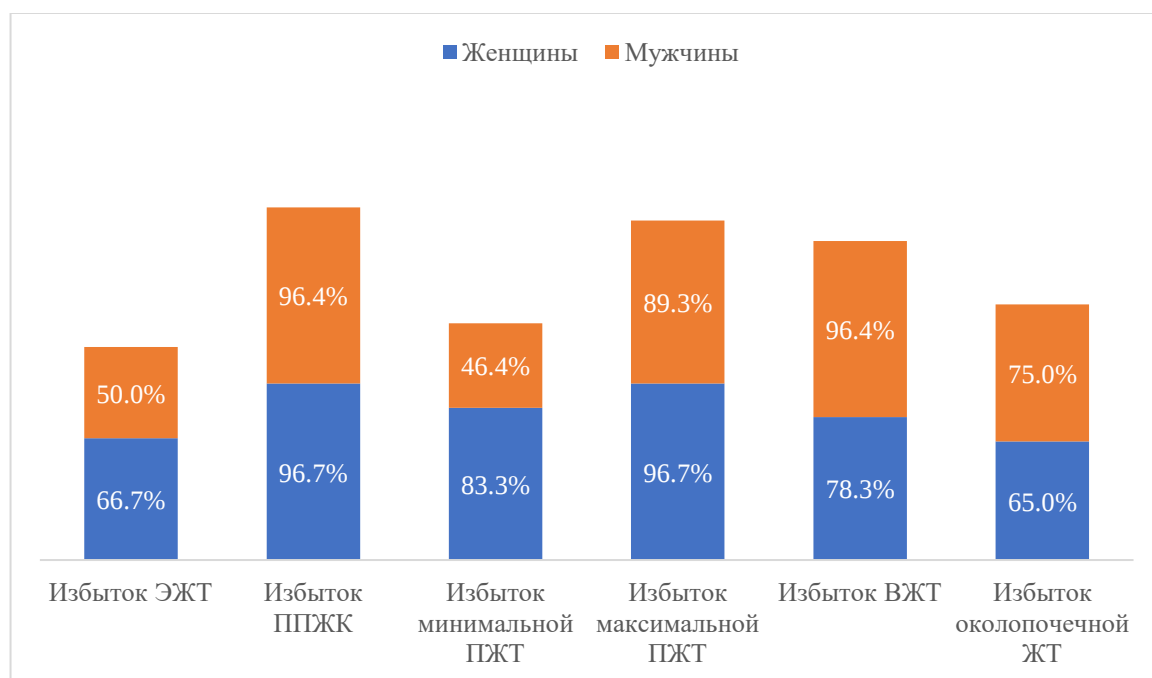


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика избыточной ЖТ у женщин и мужчин

Установлены ассоциативные связи средней силы ОТ с толщиной ВЖТ, определенной с помощью ультразвукового исследования у лиц с ожирением первой степени ($r=0,7$; $p<0,001$) (рисунок 14).

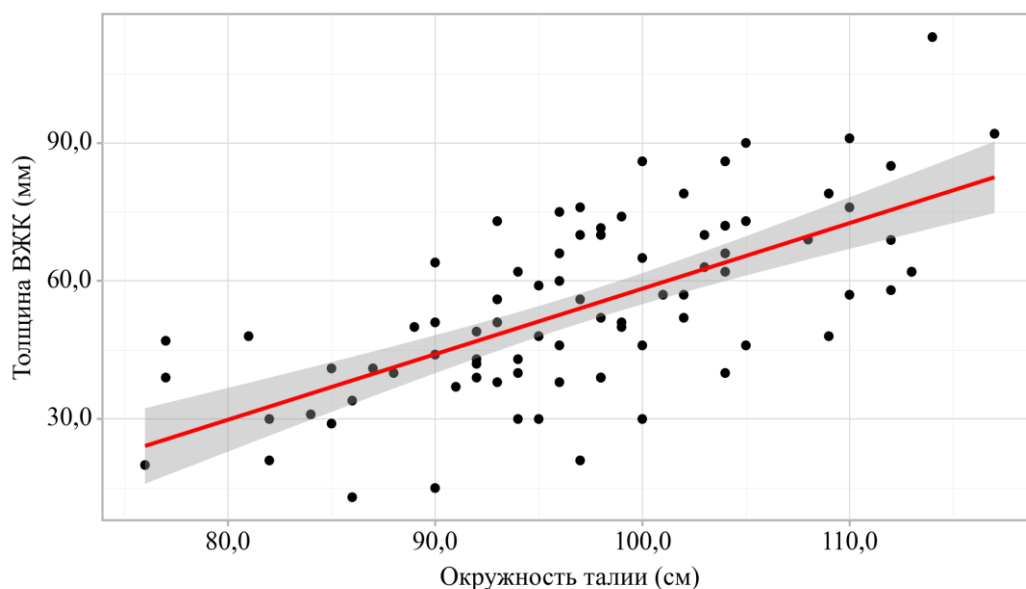


Рисунок 14 – Прямая корреляционная связь между толщиной ВЖТ и ОТ ($r=0,7$; $p<0,001$)

Корреляционный анализ показал, что чем больше ОТ, тем выше показатели пери- и параренальной ЖТ ($r=0,6$), содержания ЖТ в теле ($r=0,6$), уровень ВЖТ ($r=0,6$), ИМТ ($r=0,6$) и толщина ППЖК ($r=0,4$) (таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционная связь между ОТ и другими исследуемыми показателями

Параметр	Показатели	Размер эффекта, r	p
ОТ, см	Толщина ВЖТ	0,7	<0,001
	Пери- и параренальная ЖТ	0,6	<0,001
	Содержание ЖТ в теле	0,6	<0,001
	Уровень ВЖТ	0,6	<0,001
	ИМТ	0,6	<0,001
	ППЖК	0,4	<0,001

3.3 Оценка характера питания

Анализ структуры питания пациентов обеих групп выявил выраженные отклонения от рекомендованных норм. Установлено, что удельная доля общего жира в рационе существенно превышала нормативные показатели здорового питания (30 %), составив 41,0 % в группе плацебо-стимуляции и 48,3 % в группе с использованием СБН. Доля насыщенных жирных кислот (НЖК) также превышала допустимый уровень (10 %) в обеих исследуемых группах. Также установлено снижение потребления углеводов относительно рекомендуемого значения (56–58 %): до 46,6 % в группе плацебо и 51,8 % в группе СБН (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты анализа макронутриентов

Показатели, Ме [Q1;Q3] (в сутки)	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
Суточная калорийность, ккал	2299,0 [1967,0;2698,0]	2441,5 [1970,1;2701,0]	2239,0 [1960,0;2696,0]	0,792
Общий белок, г	84,3 [66,7;105,6]	80,4 [62,9;98,4]	93,1 [70,4;122,7]	0,164
Доля общего белка, %	16,5 [14,0;19,5]	16,9 [14,0;19,5]	16,3 [14,5;19,2]	0,968
Общий жир, г	105,7 [79,9;129,0]	102,3 [82,9;123,8]	111,2 [77,6;134,1]	0,696
Доля общего жира, %	47,6 [40,5;57,0]	48,3 [43,3;57,0]	41,0 [37,9;60,2]	0,485
Общие углеводы, г	234,5 [184,6;304,0]	274,4 [188,1;323,7]	222,6 [178,1;275,8]	0,091
Доля общих углеводов, %	51,8 [43,6;62,3]	51,8 [48,9;62,3]	46,6 [31,8;62,2]	0,392

Потребление пищевых волокон, β -каротина и витамина Е не соответствовало физиологическим нормам, несмотря на избыточное содержание жиров в рационе (таблица 8). При этом суммарный показатель в виде ретинолового эквивалента (РЭ) находился в пределах физиологической нормы лишь в группе СБН. Представленные данные свидетельствуют о нарушении структуры жирового компонента рациона, что обусловлено неоптимальным подбором источников пищевых жиров. Кроме того, в рационе пациентов обеих групп отмечено сниженное потребление растительных продуктов, что обуславливает дефицит углеводов и пищевых волокон (20–25 г/сут) в рационе.

Таблица 8 – Анализ нутриентного профиля рациона

Показатели, Ме [Q1;Q3] (в сутки)	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
НЖК, % от ккал	31,9 [21,9;42,6]	30,0 [17,4;43,8]	32,7 [22,8;40,6]	0,638
Холестерин, мг	318,9 [184,8;444,1]	300,7 [172,3;426,7]	318,9 [192,5;496,3]	0,351
Пищевые волокна, г	15,1 [9,8;19,7]	15,3 [10,1;21,3]	15,1 [8,5;17,0]	0,424
β -каротин, мкг	2626,9 [1256,2;4617,0]	2946,4 [1655,0;4765,5]	2150,0 [1038,0;3334,4]	0,115
РЭ, мкг	884,1 [548,3;1223,6]	1053,0 [603,8;1296,2]	732,7 [535,4;1196,6]	0,244
Витамин Е, мг ток. экв.	6,6 [3,2;11,1]	7,6 [3,2;12,1]	5,2 [2,8;10,6]	0,469

3.4 Особенности вегетативной регуляции и показатели вариабельности сердечного ритма

При сравнении показателей ВСР не было обнаружено статистически значимых отличий. Частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала нормосистолии в обеих группах. Мощность высокочастотных (HF), отношение низко- и высокочастотных (LF/HF), а также мощность очень низкочастотных (ULF) и ультранизкочастотных колебаний (VLF) были сопоставимы в группах СБН и плацебо. Суммарная мощность всего спектра сердечного ритма и дисперсия массива нормальных кардиоинтервалов (КИ) достоверно не различались между группами. Рассчитывалась степень синхронизации низкочастотных колебаний в ВСР и ФПГ, результаты представлены в таблице 9 (S). Полученные результаты демонстрируют снижение парасимпатической активности и относительное преобладание симпатической регуляции у пациентов с ожирением первой степени.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика показателей вегетативной регуляции

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин	69,0 [63,5; 75,1]	70,0 [61,8; 75,0]	69,0 [64,6; 76,0]	0,643
HF, мс ²	188,8 [100,2;452,4]	183,6 [75,0;549,0]	194,0 [110,9;410,1]	0,693
LF/HF	3,0 [2,0;3,6]	3,0 [2,0;3,9]	3,0 [2,0;3,3]	0,684
VLF, мс ²	153,6 [76,7;265,5]	152,0 [76,2;233,0]	156,4 [81,6;278,7]	0,692
ULF, мс ²	780,1 [398,3;1719,0]	784,4 [356,9;2086,9]	776,0 [416,1;1587,7]	0,767
TP, мс ²	772,8 [488,1;1247,8]	664,7 [497,2;1265,5]	916,8 [491,4;1236,9]	0,890

Продолжение Таблицы 9

D	848,4 [687,2;1402,4]	848,4 [687,2;1402,4]	848,4 [848,4;1402,4]	0,390
S (ЭКГ-ФПГ)	51,2 [36,6; 51,2]	42,7 [34,3; 51,2]	51,2 [36,6; 51,2]	0,167

Статистические характеристики динамического ряда КИ также были сопоставимы в обеих группах. Стандартное отклонение массива нормальных КИ (SDNN), квадратный корень суммы разностей последовательного ряда КИ (RMSSD) и коэффициент вариации массива КИ (CV) достоверно не различались. Число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс. в % к общему числу КИ в массиве (PNN50) также рассчитано и представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика динамического ряда КИ

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
SDNN, мс	29,1 [26,2;37,5]	29,1 [26,2;37,5]	29,1 [29,1;37,5]	0,390
RMSSD, мс	20,4 [13,6;28,1]	19,0 [13,9;31,9]	21,3 [13,6;27,8]	0,910
PNN50, %	3,1 [0,13;12,6]	2,9 [0,31;12,6]	3,4 [0,13;9,1]	0,558
CV	3,7 [3,2;4,6]	3,7 [3,3;4,3]	3,7 [3,2;4,7]	0,881

В момент СБН при оценке ВСР отмечались более низкие показатели LF/HF, ЧСС, повышение HF, pNN50. Паузы, синусовая брадикардия и АВ-блокады зарегистрированы не были.

3.5 Характеристика эхокардиографических показателей

Медианы объема ЛП исследуемых не превышают пороговых значений, однако у 22,2% пациентов с плацебо стимуляцией и у 32,6% лиц при СБН отмечается расширение ЛП (>52 мл у женщин и >58 мл у мужчин) по результатам

измерения неиндексированных значений объема (таблица 11). Для учета влияния размеров тела был произведен также индексированный расчет параметров ЛП. При пересчете мл на рост^2 увеличенные размеры ($>16,5 \text{ мл/м}^2$ у женщин и $>18,5 \text{ мл/м}^2$ у мужчин) регистрировались у 19 пациентов контрольной группы (42,2%) и у 21 исследуемого при СБН (48,8%). При индексации объемных показателей по ППТ увеличение ЛП регистрировалось только у 1 участника (1,1%) (индексированный конечный систолический объем (ИКСО) ЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$). Общая характеристика исследуемых представлена на рисунке 15.

Таблица 11 – Количественная оценка размеров ЛП у пациентов

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
Объем ЛП, мл	47,0 [40,0;55,0]	50,0 [41,0;57,0]	45,0 [39,0;53,0]	0,117
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	24,3 [20,9;27,2]	24,0 [21,4;26,6]	24,8 [20,7;28,9]	0,726
Объем ЛП/ рост^2 , мл/м^2	16,2 [13,9;19,7]	17,2 [14,4;20,3]	16,0 [13,3;19,1]	0,149

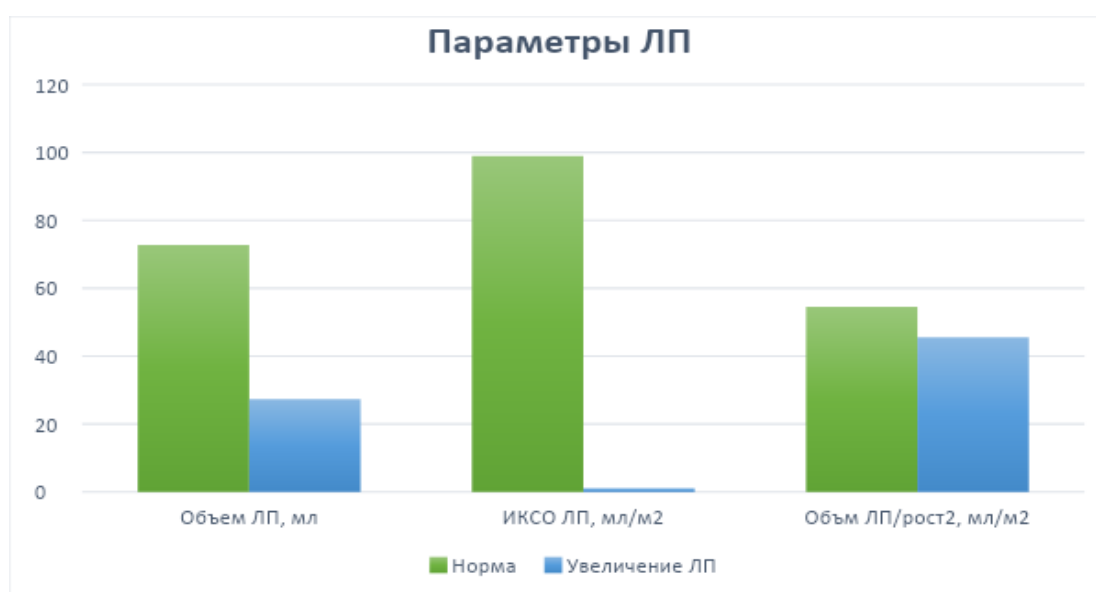


Рисунок 15 – Сравнение объемных показателей в диагностике дилатации ЛП у пациентов с ожирением первой степени

Функция ЛП оценивалась с помощью продольной деформации (LA strain) в разные фазы – резервуарную (reservoir, LASr), конduitную (conduit, LAScd) и контрактильную (contraction, LASct). Измерения представлены в таблице 12. LA strain reservoir был снижен в сравнении с нормальными значениями $\geq 39\%$, также как и контрактильная фаза ($\geq 17\%$). Значения LAScd были в пределах нормы ($\geq 23\%$).

Таблица 12 – Оценка продольной деформации ЛП и ЛЖ

Показатели, Me [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
GLS ЛЖ, %	-18,9 [-17,6;- 20,4]	-19,1 [-18,2;- 20,6]	-18,4 [-17,3;-20,2]	0,253
LASr, %	37,1 [34,1;41,6]	37,0 [34,0;40,1]	37,2 [34,7;41,5]	0,646
LAScd, %	24,0 [20,5;27,1]	24,0 [20,4;27,5]	24,0 [20,5;27,0]	0,625
LASct, %	14,9 [12,8;16,7]	14,0 [12,5;16,4]	15,5 [13,7;16,9]	0,206

Таблица 13 – Корреляционная связь между ИКСО и объемом/рост² и показателями продольной деформации ЛП

Маркеры субклинической дисфункции ЛП	Показатели	Размер эффекта, r	<i>p</i>
LA strain reservoir, %	ИКСО	-0,37	<0,001
	Объем ЛП/рост ²	-0,41	<0,001
LA strain conduit, %	ИКСО	-0,17	0,111
	Объем ЛП/рост ²	-0,31	0,003

При оценке связи ИКСО и объема ЛП/рост² с LA strain reservoir была установлена обратная связь умеренной тесноты. ИКСО связан с LA strain conduit значимой обратной связью, но слабой тесноты (таблица 13).

Установлены ассоциативные связи средней силы ЭЖТ с продольной деформацией ЛП в резервуарную фазу у лиц с ожирением первой степени ($r=-0,5$; $p<0,001$) (рисунок 16).

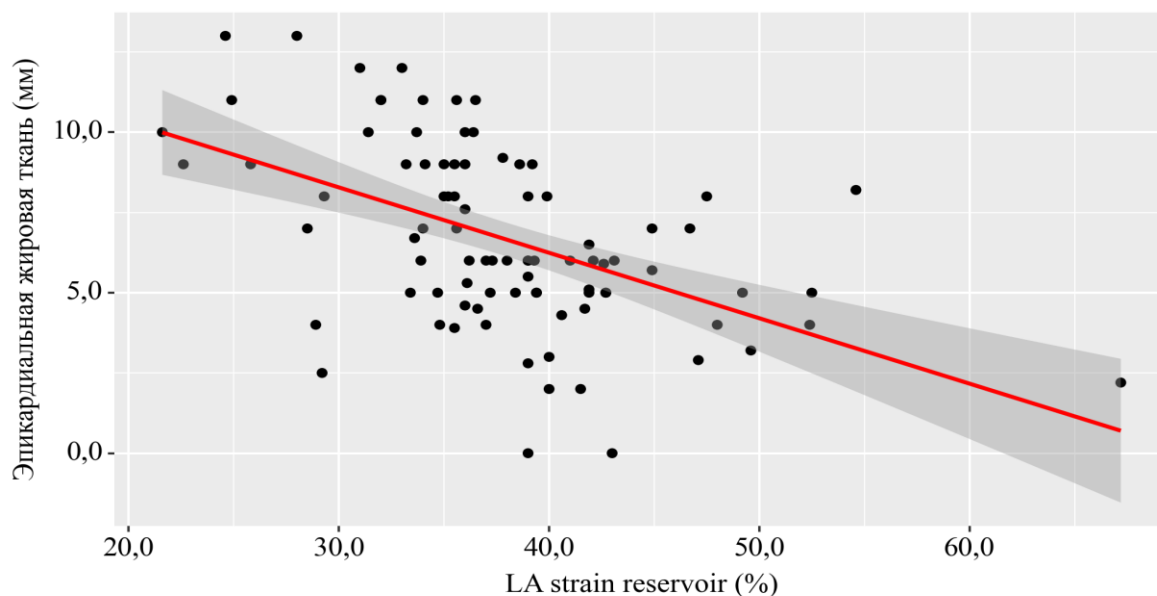


Рисунок 16 – Обратная корреляционная связь между ЭЖТ и LASr ($r=-0,5$; $p<0,001$)

Корреляционный анализ показал, что чем ниже показатели E/e' ($r=-0,3$) и количественные объемные параметры ЛП: ИКСО ($r=-0,4$), объем ЛП/рост² ($r=-0,4$) и объем ЛП ($r=-0,4$), тем выше LA strain reservoir ($p<0,01$) (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционная связь между LA strain reservoir и другими исследуемыми параметрами

Маркер субклинической дисфункции ЛП	Показатели	Размер эффекта, r	p
LA strain reservoir, %	e'	0,3	0,001
	E/e'	-0,3	0,004
	ИКСО	-0,4	<0,001
	Объем ЛП/рост ²	-0,4	<0,001
	Объем ЛП	-0,4	0,001
	ЭЖТ	-0,5	<0,001

В многофакторном линейном регрессионном анализе было выявлено, что LASr как показатель резервуарной функции ЛП напрямую зависит от показателей ММЛЖ/рост^{2.7}, кондуктивной и контрактильной фаз продольной деформации ЛП, и имеет обратную зависимость с толщиной ВЖТ, ММЛЖ/ППТ, объема ЛП, индексированного на рост² (таблица 15).

Таблица 15 – Данные многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциации LASr с изучаемыми параметрами

Переменная	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	16,243	4,564	3,559	<0,001
ВЖТ	-0,051	0,024	-2,146	0,035
ЛП _{рост} ²	-0,313	0,119	-2,623	0,010
ММЛЖ/ППТ	-0,076	0,031	-2,468	0,016
ММЛЖ/рост ^{2.7}	0,192	0,061	3,162	0,002
LAScd	0,741	0,078	9,549	<0,001
LASct	0,720	0,127	5,660	<0,001

Было составлено следующее уравнение линейной регрессионной модели, включающее 6 переменных и прогнозирующее значение LASr:

$$Y_{\text{LA strain reservoir}} = 16,243 - 0,051X_{\text{ВЖТ, мм}} - 0,313X_{\text{ЛП}_{\text{рост}}^2} - 0,076X_{\text{ММЛЖ/ППТ}} + 0,192X_{\text{ММЛЖ/рост}^{2.7}} + 0,741X_{\text{LAScd}} + 0,720X_{\text{LASct}}$$

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,832$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Линейные размеры ЛЖ были в норме и не различались между группами, как и конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ($p>0,05$). Оценка ФВ ЛЖ проводилась по методике Симпсона, медиана составила 64% в обеих группах. Однако, при оценке систолической функции ЛЖ с помощью глобальной продольной деформации было выявлено ее снижение (таблица 13).

Медианы ИММЛЖ также не превышали пороговых значений в обеих группах, однако у 11 пациентов (13,4%) отмечается увеличение ИММЛЖ (>95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин) по результатам индексации массы миокарда ЛЖ на ППТ. При использовании стандартизации ММЛЖ (г) на рост^{2,7} отмечается более высокий процент выявления гипертрофии ЛЖ (>47 г/м^{2,7} у женщин и >50 г/м^{2,7} у мужчин) – у 18 исследуемых (22%). Сравнительная характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная оценка геометрии ЛЖ

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Все пациенты (n=88)	Группа СБН (n=43)	Группа плацебо стимуляции (n=45)	<i>p</i>
ОТС	0,41 [0,36;0,45]	0,40 [0,37;0,44]	0,42 [0,35;0,47]	0,273
ИММЛЖ, г/м ²	80,5 [67,0;87,3]	75,6 [64,5;84,9]	83,1 [68,7;92,0]	0,106
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	39,1 [32,7;44,0]	35,4 [32,2;42,7]	40,9 [33,6;47,0]	0,125

Типы геометрии ЛЖ также достоверно не отличались между группами ($p=0,294$). В общей выборке нормальные показатели ОТС и ИММЛЖ были определены у более половины исследуемых ($n=46$, 52,3%). Концентрическое ремоделирование наблюдалось в трети случаев ($n=31$, 35,2%). При увеличении ИММЛЖ в зависимости от ОТС выявлялась концентрическая ($n=3$, 3,4%) и эксцентрическая ($n=8$, 9,1%) ГЛЖ (рисунок 17).



Рисунок 17 – Типы геометрии ЛЖ у пациентов с ожирением первой степени

Показатель E/e, отражающий давление наполнения ЛЖ, был в референсных значениях и достоверно не различался между исследуемыми группами ($p=0,224$).

3.6 Сравнительная характеристика антропометрических показателей в динамике через 6 месяцев

Через 6 месяцев пациентам, явившимся на визит (V2), повторно проводилось измерение антропометрических показателей, анализ композиционного состава тела, ультразвук-ассистированная оценка толщины ВЖТ и ПЖТ, трансторакальная эхокардиография и анализ питания методом суточного воспроизведения рациона.

Повторный визит состоялся у 39 исследуемых из группы активной стимуляции и 43 пациентов плацебо стимуляции. 6 человек выбыло по причинам, влияющим на результаты исследования (впервые диагностированная бронхиальная астма на терапии глюкокортикостероидами, впервые возникшая фибрилляция предсердий, беременность, технические сложности с использованием прибора, низкая приверженность). Побочных эффектов со стороны нервной системы

(болезненность в области воздействия, цефалгический синдром), а также со стороны ЖКТ (тошнота) отмечено не было.

Оценка эффективности показала, что в группе СБН доля пациентов, достигших ≥ 5 % снижения массы тела, составила 82,1% (32/39), при плацебо стимуляции – 11,6% (5/43). Медиана изменения массы тела пациентов ко 2 визиту у пациентов СБН составила -5,3 кг, в группе плацебо стимуляции -0,5 кг ($p < 0,001$). Дополнительно был проведён сравнительный анализ медиан изменения ИМТ: для группы СБН -2,0 кг/м², для группы плацебо стимуляции 0,2 кг/м² ($p < 0,001$). Таким образом, результаты демонстрируют снижение массы тела и ИМТ как в абсолютных величинах, так и в процентном соотношении в группе СБН.

Для оценки эффективности низкочастотной чрескожной СБН в снижении веса также были оценены дополнительные показатели: %TWL – процент полной потери веса (расчитывался по формуле: (исходная масса тела – масса тела после 6 месяцев использования стимуляции) $\times$ 100/исходная масса тела) и %EWL – процент потери лишнего веса (расчитывался путем деления количества потерянных килограммов на ИзбМТ до проводимой стимуляции). %EWL (23,1 [10,9;37,5] против 3,1 [-3,1;13,5]) и % TWL (6,4 [2,9;8,0] против 0,6 [-0,9;3,3]) были значимо выше в группе СБН ($p < 0,001$).

Согласно измененным показателям ИМТ была проведена реклассификация диагноза ожирения: в группе СБН около трети исследуемых за счет уменьшения веса перешли в ИзбМТ и 1 пациент (2,6%), увеличив ИМТ, попал в группу ожирения 2 степени (рисунок 18).

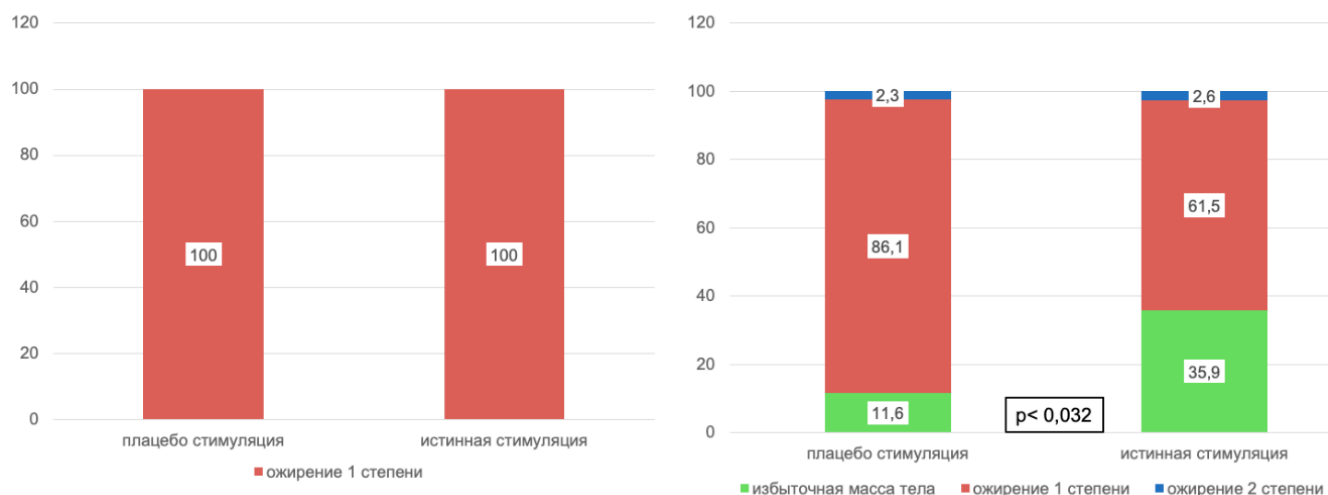


Рисунок 18 – Реклассификация диагноза ожирения на основании ИМТ через 6 месяцев

Медианы ОТ также остались повышенными в сравнении с нормой, но у лиц в группе СБН была достоверная тенденция к уменьшению ОТ ($p < 0,001$). При анализе отношения ОТ/ОБ выявились статистически значимые изменения при стимуляции козелка уха, а при оценке отношения ОТ/роста в обеих группах. Сравнительная характеристика антропометрических показателей представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
ИМТ, кг/м ²	V1	32,5 [30,9;34,6]	32,0 [30,2;34,7]	0,310
	V2	30,8 [29,2;32,0]	31,4 [30,4;33,7]	0,028
	p^2	<0,001	0,067	
Вес, кг/м ²	V1	95,4 [86,9;98,0]	91,6 [86,0;99,7]	0,831
	V2	88,9 [80,1;92,7]	91,3 [84,5;103,0]	0,058
	p^2	<0,001	0,073	
ОТ, см	V1	99,0 [94,5;104,5]	95,0 [90,0;102,0]	0,056
	V2	91,0 [90,0;95,0]	94,0 [89,0;98,5]	0,127
	p^2	<0,001	0,096	

Продолжение Таблицы 17

ОТ/ОБ	V1	0,90 [0,87;0,96]	0,90 [0,86;0,95]	0,434
	V2	0,90 [0,85;0,94]	0,89 [0,86;0,93]	0,802
	p^2	0,034	0,451	
ОТ/рост	V1	0,59 [0,54;0,62]	0,55 [0,52;0,59]	0,093
	V2	0,57 [0,54;0,60]	0,54 [0,52;0,58]	0,177
	p^2	<0,001	0,007	
ОШ/рост	V1	0,21 [0,20;0,22]	0,21 [0,20;0,23]	0,720
	V2	0,21 [0,20;0,22]	0,21 [0,20;0,23]	0,974
	p^2	0,028	0,252	

3.7 Сравнительная характеристика распределения жировой ткани в динамике через 6 месяцев

В динамике отмечается изменение параметров БИА. На контрольном визите через 6 месяцев отмечается снижение количества ЖТ в теле и, соответственно, процентного жирового содержания в обеих группах. Однако, статистически значимые изменения зарегистрированы только в группе СБН (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение показателей анализа состава тела

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
Содержание ЖТ в теле, кг	V1	37,7 [32,8;43,4]	34,8 [27,7;40,7]	0,090
	V2	36,4 [31,4;43,1]	34,0 [27,0;40,9]	0,137
	p^2	<0,001	0,147	
Процентное содержание ЖТ, %	V1	41,4 [35,7;43,5]	38,8 [32,9;40,8]	0,081
	V2	40,0 [35,1;42,2]	37,0 [33,0;40,0]	0,080
	p^2	0,002	0,087	

Продолжение Таблицы 18

Уровень ВЖТ	V1	17,0 [15,0;19,0]	16,0 [12,0;17,5]	0,098
	V2	13,0 [10,5;16,0]	15,0 [12,0;17,0]	0,047
	p^2	<0,001	0,134	

Уменьшение жирового депо проходило в том числе и за счет ВЖТ – при СБН уровень ВЖТ достоверно снизился в динамике и значимо различался с показателем в группе плацебо через 6 месяцев (рисунок 19).

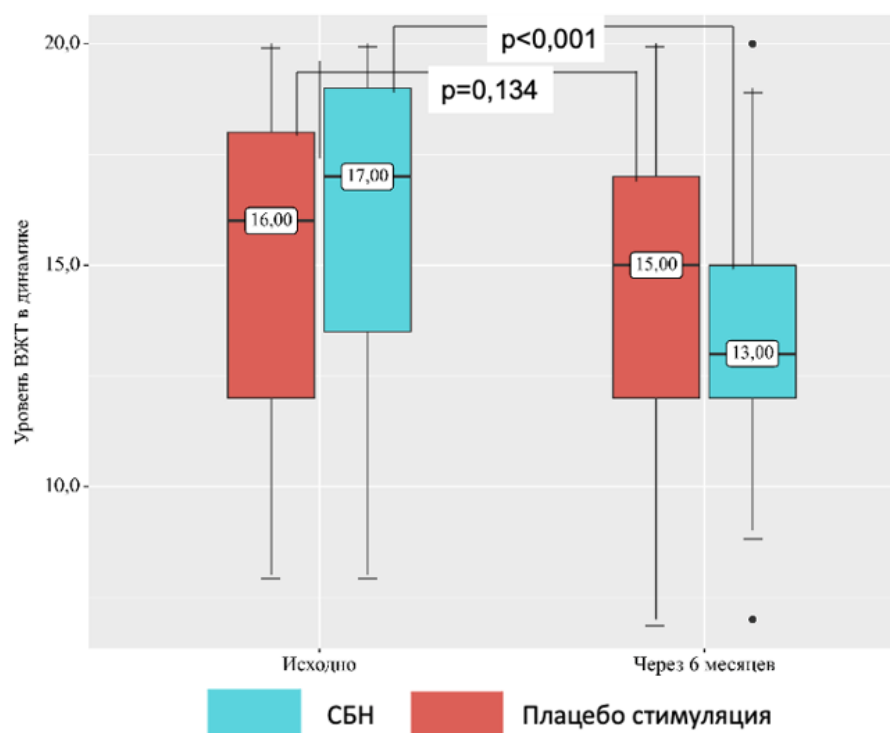


Рисунок 19 – Анализ динамики уровня висцеральной ЖТ в зависимости от типа стимуляции

В ходе анализа через 6 месяцев на контрольном визите были выявлены существенные различия ($p=0,002$) между медианой ЭЖТ и ВЖТ в исследуемых группах. Было отмечено статистически значимое снижение ВЖТ, ЭЖТ и пара- и периренальной ЖТ. Однако, также определялось достоверное увеличение ПЖТ в группе СБН (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика толщины ВЖТ и ПЖТ

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
ЭЖТ, мм	V1	6,0 [5,0;9,0]	6,9 [5,0;9,0]	0,779
	V2	5,0 [4,0;6,4]	7,0 [5,0;8,9]	0,002
	p^2	<0,001	0,349	
ППЖК, мм,	V1	16,9 [14,0;21,0]	16,0 [13,0;20,0]	0,289
	V2	16,5 [13,3;20,0]	16,0 [13,0;18,5]	0,437
	p^2	0,013	0,086	
Минимальная толщина ПЖТ, мм	V1	15,0 [13,1;21,0]	13,0 [9,0;19,0]	0,064
	V2	16,0 [12,5;20,0]	12,0 [9,0;17,5]	0,055
	p^2	0,010	0,595	
Максимальная толщина ПЖТ, мм	V1	26,0 [22,5;35,0]	28,0 [23,5;33,5]	0,449
	V2	27,0 [20,5;32,0]	27,0 [22,5;35,0]	0,327
	p^2	<0,001	0,143	
Толщина ВЖТ, мм	V1	52,0 [43,0;69,0]	51,0 [39,0;68,0]	0,609
	V2	43,0 [36,5;51,0]	52,0 [37,0;63,5]	0,047
	p^2	<0,001	0,169	
Толщина пара- и периренальной ЖТ, мм	V1	23,0 [19,0;29,5]	20,0 [14,9;27,0]	0,078
	V2	19,0 [16,0;28,0]	20,0 [15,8;25,0]	0,787
	p^2	<0,001	0,125	

3.8 Сравнительная характеристика питания в динамике

На втором визите, через 6 месяцев после начала исследования, у пациентов с ожирением первой степени отмечено снижение среднесуточной энергетической ценности рациона. При этом статистически достоверное уменьшение общей калорийности зарегистрировано только в группе, получавшей стимуляцию СБН.

Анализ динамики потребления общего белка в обеих группах в ходе стимуляции не выявил значимых различий (таблица 20).

В группе плацебо стимуляции наблюдалась тенденция к снижению суточного потребления жиров, однако это изменение не достигло уровня статистической значимости ($p=0,492$). В то же время в группе СБН установлено статистически значимое уменьшение ($p=0,034$) доли общего жира в рационе, которая снизилась до 39 %. Показатели потребления НЖК, β -каротина, РЭ и витамина Е в процессе стимуляции, независимо от её типа, оставались без существенных изменений (таблица 21). При этом в группе СБН в динамике зафиксировано достоверное снижение уровня потребления холестерина ($p<0,001$).

Таблица 20 – Сравнение результатов анализа состава тела

Показатели, Ме [Q1;Q3] (в сутки)	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
Суточная калорийность, ккал	V1	2536,0 [1754,0;2750,0]	2239,0 [1967,0;2698,0]	0,946
	V2	1854,0 [1552,0;2247,0]	1997,0 [1968,0;2112,0]	0,321
	p^2	<0,001	0,340	
Общий белок, г	V1	83,9 [65,6;98,5]	83,5 [73,7;104,4]	0,563
	V2	77,2 [49,8;109,2]	89,7 [61,4;97,6]	0,949
	p^2	0,983	0,432	
Доля общего белка, %	V1	16,9 [14,0;19,5]	16,3 [14,5;19,2]	0,968
	V2	14,9 [14,0;19,0]	15,3 [11,9;18,0]	0,589
	p^2	0,832	0,424	
Общий жир, г	V1	100,8[82,4;125,5]	116,2 [86,1;149,7]	0,335
	V2	85,9 [66,0;119,6]	80,2 [64,4;109,3]	0,974
	p^2	0,034	0,492	

Продолжение Таблицы 20

Доля общего жира, %	V1	48,3 [43,3;57,0]	41,0 [37,9;60,2]	0,485
	V2	39,0 [34,0;46,8]	39,7 [35,6;52,2]	0,626
	p^2	0,004	0,569	
Общие углеводы, г	V1	274,9[198,5;326,2]	224,6[201,4;312,5]	0,629
	V2	216,1[144,3;253,0]	191,3[188,7;210,1]	0,585
	p^2	0,002	0,084	
Доля общих углеводов, %	V1	51,8 [48,9;62,3]	46,6 [31,8;62,2]	0,392
	V2	41,1 [38,7;47,7]	41,9 [37,8;44,8]	0,518
	p^2	<0,001		

Содержание общих углеводов в рационе на втором визите было меньшим, чем при первичном анализе. В ходе оценки в группе СБН нами были выявлены статистически значимые изменения, при плацебо стимуляции различия не были достоверными. Пищевые волокна были исходно ниже рекомендуемой нормы и значимо не изменились на фоне стимуляции.

Таблица 21 – Сравнение результатов анализа нутриентного профиля рациона

Показатели, Ме [Q1;Q3] (в сутки)	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
НЖК, % от ккал	V1	31,0 [16,3;44,4]	35,9 [24,5;40,4]	0,440
	V2	25,1 [15,2;31,7]	29,3 [14,5;37,5]	0,822
	p^2	0,230	0,846	
Холестерин, мг	V1	351,8 [221,1;444,1]	357,1 [258,0;475,2]	0,716
	V2	233,1 [186,6;334,5]	330,0 [215,8;427,5]	0,100
	p^2	<0,001	0,495	
Пищевые волокна, г	V1	16,3 [10,7;21,5]	14,7 [11,9;15,8]	0,421
	V2	12,4 [8,9;16,5]	12,7 [10,6;15,3]	0,898
	p^2	0,143	0,770	

Продолжение Таблицы 21

β-каротин, мкг	V1	2965,0 [1212,0;4975,7]	2850,0 [1246,9; 4617,0]	0,965
	V2	1740,5 [812,0;3215,5]	2006,6 [1194,2;3008,1]	0,547
	p^2	0,070	0,080	
РЭ, мкг	V1	1080,0 [591,4;1426,5]	732,7 [548,4;1346,9]	0,587
	V2	828,0 [379,5;902,1]	621,4 [484,2;968,2]	0,826
	p^2	0,076	0,051	
Витамин Е, мг ТОК. экв.	V1	6,9 [3,1;13,7]	4,4 [2,2;10,6]	0,474
	V2	5,7 [3,0;7,0]	5,2 [3,4;8,4]	0,927
	p^2	0,245	0,854	

3.9 Сравнительная характеристика особенностей вегетативной регуляции и показателей вариабельности ритма сердца в динамике

В динамике отмечается изменение некоторых показателей ВСП. Мощность низкочастотных низкочастотных колебаний (HF) достоверно увеличилась при СБН через 6 месяцев и значимо отличалась от медианы HF в группе контроля. Медиана соотношения LF/HF существенно уменьшилась в группе СБН, что косвенно свидетельствует об увеличении парасимпатической активности ($<0,001$). Степень синхронизации низкочастотных колебаний в ВРС и ФПГ увеличилась при СБН и достоверно различалась в динамике с группой плацебо (таблице 22).

Таблица 22 – Сравнение показателей вегетативной регуляции

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
ЧСС, уд/мин	V1	70,0 [62,6;75,8]	69,0 [64,7;75,5]	0,738
	V2	69,0 [63,3;73,0]	69,0 [63,8;73,5]	0,626
	p^2	0,008	0,092	
HF, мс ²	V1	243,0 [138,3;486,4]	266,1 [168,7;430,9]	0,827
	V2	493,0 [270,3;700,0]	272,2 [158,7;485,8]	0,003
	p^2	<0,001	0,751	
LF/HF	V1	3,0 [2,0;3,9]	3,0 [2,0;3,3]	0,684
	V2	2,1 [1,7;2,3]	3,0 [2,0;3,0]	0,001
	p^2	<0,001	0,215	
VLF, мс ²	V1	185,9 [101,2;260,7]	152,7 [78,5;281,6]	0,666
	V2	163,9 [97,7;246,8]	129,2 [71,0;273,6]	0,288
	p^2	0,441	0,017	
ULF, мс ²	V1	734,3 [360,3;2196,2]	776,0 [415,5;1556,8]	0,981
	V2	563,0 [280,6;1653,2]	784,1 [415,5;1700,0]	0,251
	p^2	0,114	0,138	
TP, мс ²	V1	794,6 [538,8;1303,2]	916,8 [468,1;1258,7]	0,714
	V2	918,7 [586,2;1297,1]	945,4 [550,6;1843,3]	0,714
	p^2	0,972	0,426	
D	V1	848,4 [687,2;1402,4]	900,0 [844,7;1402,4]	0,232
	V2	921,0 [755,0;1402,4]	931,0 [688,6;1086,9]	0,361
	p^2	0,321	0,109	
S (ЭКГ-ФПГ)	V1	42,7 [36,6;51,2]	51,2 [42,7;51,2]	0,085
	V2	51,2 [42,7;53,1]	45,0 [39,0;50,0]	0,027
	p^2	0,001	0,116	

Стандартное отклонение массива нормальных КИ (SDNN) в динамике стало значимо выше при СБН (<0,001). Квадратный корень суммы разностей

последовательного ряда КИ (RMSSD) имел также достоверное увеличение через 6 месяцев при истинной стимуляции волокон БН (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение динамического ряда кардиоинтервалов

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
SDNN, мс	V1	29,1[26,2; 37,5]	29,1 [29,1; 37,5]	0,179
	V2	36,0 [32,8; 40,0]	29,1 [29,1; 37,5]	0,036
	p^2	<0,001	0,345	
RMSSD, мс	V1	19,1 [14,6;35,3]	21,3 [13,5;27,0]	0,444
	V2	34,7 [24,6;41,9]	18,7 [15,4;21,9]	0,003
	p^2	<0,001	0,209	
PNN50, %	V1	2,9 [0,13;12,6]	3,4 [0,15; 9,0]	0,716
	V2	2,8 [0,17;12,1]	3,4 [0,16;9,1]	0,898
	p^2	0,899	0,938	
CV	V1	3,6 [3,2;4,2]	3,6 [3,2;4,8]	0,690
	V2	3,6 [3,2;4,4]	3,7 [3,2;4,6]	0,820
	p^2	0,704	0,759	

3.10 Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей в динамике через 6 месяцев

При анализе количественных параметров ЛП было выявлено статистически значимое уменьшение неиндексированных и индексированных значений объема через 6 месяцев. Однако, при сравнении медиан в динамике существенные различия не определялись (таблица 24).

Таблица 24 – Количественная оценка размеров ЛП в динамике через 6 месяцев

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
Объем ЛП, мл	V1	50,0 [42,5;57,5]	44,0 [39,0;53,0]	0,082
	V2	47,0 [38,5; 53,0]	45,0 [39,5; 52,5]	0,860
	p^2	<0,001	0,003	
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	V1	24,0 [21,4;26,6]	24,8 [20,7;28,9]	0,911
	V2	23,0 [19,7;25,0]	25,0 [20,5;29,0]	0,067
	p^2	0,001	0,186	
Объем ЛП/рост ² , мл/м ²	V1	18,4 [14,4;20,3]	16,0 [13,1;19,2]	0,132
	V2	16,4 [12,0;18,8]	16,4 [13,1;19,2]	0,827
	p^2	<0,001	0,004	

На фоне СБН в динамике отмечается увеличение LA strain reservoir, медиана «после» соответствовала нормальным значениям и достоверно различалась с медианой плацебо группы. Результаты оценки продольной деформации на фоне стимуляции представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Оценка продольной деформации ЛП и ЛЖ в динамике через 6 месяцев

Показатели, Ме [Q1;Q3]	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
GLS ЛЖ, %	V1	-19,0 [-20,6;-18,1]	-18,5 [-20,1;-17,5]	0,449
	V2	-19,9 [-21,3;-18,7]	-18,0 [-19,9;-17,2]	0,009
	p^2	0,001	0,001	
LASr, %	V1	36,5 [33,6;40,9]	37,5 [34,9;41,4]	0,310
	V2	40,2 [39,1;45,8]	38,0 [35,2;42,8]	0,026
	p^2	<0,001	0,881	

Продолжение Таблицы 25

LASct, %	V1	23,2 [20,0;27,8]	24,7 [20,6;27,4]	0,257
	V2	24,3 [22,0;29,0]	24,6 [20,3;27,8]	0,476
	p^2	<0,001	0,199	
LAScd, %	V1	13,8 [12,3;15,9]	15,6 [13,7;16,9]	0,085
	V2	15,2 [13,4;18,3]	15,8 [12,6;17,0]	0,732
	p^2	0,019	0,282	

Линейные размеры ЛЖ, как и ФВ ЛЖ в динамике значимо не изменились. Однако, при оценке систолической функции ЛЖ пациенты, которым проводилась СБН на козелке уха, имели более высокие показатели GLS ЛЖ, достоверно различающиеся с таковыми в контрольной группе (таблица 25).

Таблица 26 – Оценка геометрии ЛЖ в динамике через 6 месяцев

Показатели	Динамика	Группа СБН (n=39)	Группа плацебо стимуляции (n=43)	p^1
ОТС, Me [Q1; Q3]	До	0,40 [0,37; 0,44]	0,41 [0,34; 0,47]	0,457
	После	0,38 [0,35; 0,42]	0,41 [0,35; 0,46]	0,111
	p^2	<0,001	0,572	
ИММЛЖ, г/м ² , Me [Q1; Q3]	До	79,3 [72,0;86,0]	83,1 [70,1;94,1]	0,275
	После	73,2 [67,1;81,6]	82,3 [69,2;94,9]	0,030
	p^2	0,027	0,761	
ИММЛЖ, г/м ^{2,7} , Me [Q1; Q3]	До	40,1 [33,0; 43,4]	40,9 [33,3; 47,5]	0,571
	После	39,0 [30,5;43,4]	42,0 [33,6;48,5]	0,047
	p^2	<0,001	0,732	

Медианы ИММЛЖ, рассчитанного с поправкой на ППТ и рост^{2,7}, статистически значимо уменьшились на фоне СБН через 6 месяцев. Также отмечалось снижение ОТС у пациентов при СБН (таблица 26).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках настоящего исследования проведена детальная оценка распределения жировой ткани, внутрисердечной гемодинамики, структурно-функционального ремоделирования миокарда, вариабельности сердечного ритма, а также фактического рациона питания у 88 пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени при СБН и в контрольной группе. Целью данной работы стала оценка влияния низкочастотной чрескожной СБН на снижение массы тела и показатели структурно-функционального ремоделирования у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с ожирением первой степени.

Часть полученных в ходе исследования данных демонстрирует сопоставимость с результатами, представленными в публикациях других исследователей, изучавших ожирение, типы распределения ЖТ и его методы коррекции.

В ходе исследования были установлены ассоциативные связи заметной силы ОТ с толщиной ВЖТ, определенной с помощью ультразвукового исследования у лиц с ожирением первой степени ($r=0,7$; $p<0,001$).

Выявленные в ходе настоящего исследования результаты согласуются с данными, представленными в ряде ранее проведённых работ, где было продемонстрировано, что ОТ сопоставима с сагиттальным абдоминальным диаметром, и может использоваться как индекс отложения ВЖТ и при оценке ССР [172].

Измерение ОТ или сагиттального диаметра живота достоверно коррелирует с золотым стандартом оценки ЖТ по КТ или с помощью магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования [218].

Корреляционный анализ показал, что чем больше ОТ, тем выше показатели пери- и параренальной ЖТ ($r=0,6$), содержания ЖТ в теле ($r=0,6$), уровень ВЖТ ($r=0,6$), ИМТ ($r=0,6$) и толщина ППЖК ($r=0,4$). Выводы согласуются с данными мировой литературы. В частности, в исследовании испанских авторов (2020 г.)

установлена значимая связь между толщиной сальниковой ЖТ – составляющей ВЖТ и ОТ при многомерном анализе [88]. Аналогичную прямую корреляцию между объёмом ЖТ в теле и ОТ отмечают и другие исследования [108].

Оценка жировых отложений только по ИМТ имеет ограниченную информативность, поскольку не отражает фактическое содержание ЖТ в организме [73]. В связи с этим все чаще применяются дополнительные методы, включая биоимпедансный анализ. В настоящем исследовании выявлена прямая корреляция заметной силы между уровнем ВЖТ по данным биоимпедансометрии и ОТ.

В условиях, когда проведение инструментальной оценки состава тела затруднено, рекомендуется использовать антропометрические показатели – ОТ, отношение ОТ/рост. Эти параметры также позволяют исключить или подтвердить наличие висцерального ожирения и, согласно данным литературы, сопоставимы по информативности с результатами биоимпедансного анализа при прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений [73].

Исследуемым пациентам проводилась эхокардиография с оценкой структурного ремоделирования и функции левых камер сердца. Ожирение ассоциируется с увеличением сердечного выброса и нагрузки, а также с повышенной ММЛЖ, что приводит к ГЛЖ [61,64,148]. Индексация массы миокарда ЛЖ по росту в степени 2,7 имеет преимущества перед индексацией по ППТ, что позволяет избежать недооценки ГЛЖ у пациентов с избыточным весом/ожирением согласно имеющимся исследованиям [65,147]. По результатам настоящего анализа при использовании стандартизации ММЛЖ (г) на $\text{рост}^{2.7}$ отмечается более высокий процент выявления гипертрофии ЛЖ – у 18 исследуемых (22%).

У пациентов с ожирением первой степени наблюдается снижение показателей глобальной продольной деформации ЛЖ по сравнению с референсными значениями, что может свидетельствовать о раннем субклиническом нарушении миокардиальной функции. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых также отмечено

уменьшение GLS у лиц с ожирением [156, 204]. Висцеральное ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения (ИР, хроническое воспаление) оказывают негативное влияние на сократительную способность миокарда даже при сохранённой фракции выброса. Это подчёркивает важность ранней диагностики функциональных изменений миокарда у данной категории пациентов.

Для учета влияния размеров тела также был произведен индексируемый расчет параметров ЛП. При пересчете мл на рост^2 увеличенные размеры регистрировались у 19 пациентов плацебо-стимуляции (42,2%) и у 21 исследуемого в группе СБН (48,8%). При индексации объемных показателей по ППТ увеличение ЛП регистрировалось только у 1 участника (1,1%).

Определение объема ЛП у пациентов с ожирением является сложной задачей. ИМТ является значимым предиктором размера ЛП [62]. Было показано, что дилатация ЛП присутствует у лиц с ожирением, даже если у них нет других сердечно-сосудистых заболеваний [173]. В одном исследовании было показано, что у пациентов с ожирением и АГ риск увеличения объема предсердия выше, чем у исследуемых с нормальным весом и АГ. Это указывает на то, что ожирение может быть предиктором увеличения размера предсердия как изолированно, так и при наличии АГ, эффект которой он усиливает [55].

Для более точной оценки используются индексируемые показатели с учетом ППТ или рост^2 . У пациентов с умеренным и тяжелым ожирением без ССЗ расчет объема/ рост^2 более чувствителен для выявления дилатации и дисфункции ЛП по сравнению с текущим стандартом индексации ЛП по ППТ [54]. Схожие результаты получены в нашем исследовании. Определена незначимая слабая отрицательная корреляция для ИКСО и LAScd ($r=-0,17$, $p=0,111$) и значимая умеренная отрицательная связь для объема/ рост^2 и LAScd ($r=-0,31$, $p=0,003$). LASr имеет значимую умеренную отрицательную связь с ИКСО ($r=-0,37$, $p<0,001$) и объема/ рост^2 ($r=-0,41$, $p<0,001$).

У исследуемых лиц, имеющих ожирение первой степени, выявлены нарушения геометрии ЛЖ – у трети пациентов отмечено концентрическое ремоделирование, 3,4% имеют концентрическую гипертрофию и 9,1%

эксцентрическую гипертрофию. Согласно проведенным исследованиям, ожирение зачастую приводит к изменению геометрии камер сердца и структурному ремоделированию, гипертрофии миокарда [101,166].

Гипертрофия миокарда ЛЖ у лиц с ожирением в ряде случаев может оставаться недооцененной при использовании стандартной индексации ММЛЖ на ППТ [195]. В связи с чем при исследовании лиц с ИМТ >30 кг/м² применяется индексация на рост^{2,7} [27,56,100]. Эти данные также подтверждаются в нашем исследовании: у 11 пациентов (13,4%) отмечается увеличение ИММЛЖ по результатам индексации массы миокарда ЛЖ на ППТ. При использовании стандартизации ММЛЖ (г) на рост^{2,7} отмечается более высокий процент выявления гипертрофии ЛЖ – у 18 исследуемых (22%).

Толщина ЭЖТ была повышенной у всех лиц с ожирением [197]. Увеличение ЭЖТ имеет обратную заметную связь с параметрами резервуарной фазы LAS. LA strain reservoir считается важным ранним маркером субклинической сердечной дисфункции. Утолщенная ЭЖТ может быть независимым фактором риска снижения резервуарной деформации и быть причиной механической дисфункцией ЛП у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ и СНсФВ согласно современным исследованиям [8,141,153]. По данным проведенного исследования у женщин количество ЭЖТ было выше, чем у мужчин. Недавняя работа также продемонстрировала, что ЭЖТ можно рассматривать как параметр висцерального ожирения у женщин, поскольку его повышение достоверно коррелирует с параметрами распределения ЖТ по данным ДРА [194].

В динамике отмечалось достоверное снижение ИМТ и уровня ВЖТ у пациентов при проведении чрескожной СБН. Схожие результаты были получены в недавнем метаанализе, включающем 15 работ, из которых девять были РКИ, с участием 1447 пациентов с инвазивным или чрескожным воздействием [107]. СБН привела к уменьшению процентного содержания ЖТ и ИМТ, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Четыре исследования [52,117,181,182], включающие в общей сложности 322 пациента, анализировались на предмет изменения ИМТ через 12 месяцев после

СБН. Было отмечено снижение ИМТ на $2,24 \text{ кг/м}^2$ за 12 месяцев. Сопоставимые данные продемонстрировала выполненная диссертационная работа – в группе низкочастотной чрескожной СБН через 6 месяцев доля пациентов, достигших значимого снижения массы тела, составила 82,1% (32/39), медиана изменения ИМТ составила $2,0 \text{ кг/м}^2$.

Метаанализ показал, что СБН может привести к увеличению % EWL на 17,19% за 12 месяцев. При долгосрочной стимуляции в 24 месяца средний % EWL составил 21% (8% TWL) у 123 пациентов с vBloc (имплантируемая система для СБН) [59]. Vijgen и др. [215] наблюдали средний % TWL 4,3% у 10 пациентов с подкожно имплантируемым генератором импульсов на уровне верхней левой части груди для лечения рефрактерной эпилепсии (VNS).

% TWL показывает разницу между исходной массой тела и весом после проведенного вмешательства в процентах, % EWL определяет процент потери лишнего веса, учитывая идеальную массу тела, соответствующую ИМТ 25 кг/м^2 . Эти расчетные показатели позволяют сравнивать людей с различными начальными параметрами и разнообразными избыточными весовыми параметрами, что делает их применимыми в качестве стандартизированной меры для разных групп населения. Особое распространение процентные характеристики получили в бариатрической хирургии, где с их помощью определяется эффективность проведенного вмешательства.

С появлением данных о потенциальном влиянии СБН на снижение веса, предполагается, что прямое воздействие на БН может обеспечить минимально инвазивную альтернативу стандартной бариатрической хирургии для снижения веса. СБН приводит к меньшей потере веса, чем лапароскопическая рукавная резекция желудка и желудочное шунтирование по методу Ру [59], но было показано, что vBloc имеет схожую потерю веса по сравнению с лапароскопическим регулируемым желудочным бандажом ($8 \pm 9,5\%$ TWL против $6 \pm 8,2\%$ TWL соответственно) и современной фармакотерапией [112]. В связи с чем современные исследования на эту тему для оценки эффективности также используют показатели % TWL и % EWL.

Согласно нашим данным, на фоне чрескожной низкочастотной СБН отмечается значимое снижение массы тела 6,4% (% TWL) и потеря лишнего веса 23,1% (% EWL). Результаты сходны с данными мировой литературы, однако существующие исследования, в основном, оценивают эффективность стимуляции с помощью имплантируемых устройств для блокады БН (vBloc), которые вводятся стандартными лапароскопическими методами.

Существуют лишь единичные работы, посвященные чрескожной стимуляции нервных волокон. Так, чрескожная электрическая нейростимуляция (PENS) дерматома Т6 («метод Т6») привела к значительной предоперационной потере веса у пациентов с тяжелым ожирением перед бариатрической хирургией [52].

Впервые в мире было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, продемонстрировавшее эффективность чрескожной СБН в виде снижения массы тела $\geq 5\%$ в том числе и за счет жирового депо - толщины ВЖТ и повышения % TWL и % EWL.

Помимо изменения веса отмечалось улучшение субклинической систолической функции ЛЖ в группе СБН. Учитывая отсутствие подобных исследований ранее, результаты сопоставлялись с работами, направленными на снижение веса другими способами. Бариатрические вмешательства с последующим снижением ИМТ и содержания ЖТ в организме также ассоциированы с улучшением показателей продольной деформации ЛЖ у пациентов с ожирением [114,186,197].

У исследуемых, включенных в группу СБН на козелке уха, на контрольном визите через 6 месяцев регулярной стимуляции отмечается значимое улучшение резервуарной фазы LAS. Подобные изменения также регистрировались в недавнем исследовании лиц, у которых LASr улучшился через 1 год после бариатрической операции, что указывает на потенциальную обратимость дисфункции ЛП при ожирении [54]. Вероятно, улучшение показателей резервуарной продольной деформации ЛП связано со снижением ЭЖТ при СБН. Данные литературы демонстрируют уменьшение ЭЖТ при общей потере веса и ИМТ [30,174].

На фоне СБН, способствовавшей снижению ИМТ, отмечалось увеличение лиц с нормальной геометрией ЛЖ за счет уменьшения пациентов с концентрическим ремоделированием. Схожие результаты получены в исследовании геометрии камер сердца у пациентов с ожирением до и после бариатрической операции, которые демонстрируют, что снижение ИМТ оказывает прямое влияние на улучшение структуры ЛЖ [113].

У участников, получавших чрескожную СБН, отмечалось значительное снижение калорийности рациона, преимущественно за счёт уменьшения доли общего жира и углеводов, при этом потребление пищевых волокон оставалось на прежнем уровне, что представляет собой положительный аспект. Особенно важно подчеркнуть, что снижение энергетической ценности происходило главным образом за счёт сокращения потребления насыщенных жиров – наиболее калорийного компонента рациона. При этом уровень поступления жирорастворимых витаминов оставался стабильным. Несмотря на снижение потребления общего жира, энергетическая обеспеченность рациона в динамике сохранялась в пределах физиологической нормы.

Жировые компоненты пищи, обладая высокой энергетической плотностью, способствуют быстрому и длительному насыщению, однако именно они подлежат первичной коррекции при изменении питания. В ходе исследования участники демонстрировали устойчивое снижение потребления жиров в течение продолжительного периода, что указывает на формирование устойчивых пищевых привычек. Пациенты выбирали менее жирные пищевые источники для своего рациона, формируя тем самым более здоровые пищевые привычки при применении чрескожной СБН. Снижение общей энергетической ценности рациона на фоне СБН также отмечено в аналогичном исследовании на крысах [137].

Помимо уменьшения общей калорийности в текущем исследовании впервые на фоне СБН было выявлено одновременное снижение потребления и количества общего жира, и доли общих углеводов у лиц с ожирением. Несмотря на различный дизайн исследований, можно найти точки пересечения наших результатов с работой Loper H. et al., где продемонстрировано, что диета с высоким содержанием

жира и/или углеводов ухудшает активность БН [143]. Вероятно, стимуляция его эфферентных волокон с помощью неинвазивного устройства способствовала повышению парасимпатических влияний, и как следствие, регулированию пищевого поведения.

Потеря веса при стимуляции БН у животных была также доказана и в более ранних работах [200]. Использование длительной прерывистой СБН приводило к значительной потере веса у собак с нормальным весом. Собаки ели медленнее и прекращали прием пищи раньше, чем обычно [180]. Также Val-Laillet D. et al., в своем исследовании продемонстрировали, что взрослые карликовые свинки с ожирением на фоне СБН ели на 18% меньше, чем до имплантации устройства, в то время как в группе контроля не наблюдалось снижения потребления пищи [212].

Работы, изучающие влияние СБН на снижение массы тела у людей, единичны и их результаты неоднозначны. В исследовании американских ученых оценивалась связь между ИМТ, настройками устройства для воздействия на БН и потреблением калорий во время сеансов стимуляции у 16 пациентов с эпилепсией или депрессией [69]. Результаты продемонстрировали, что ИМТ связан с влиянием СБН на потребление калорий у людей с эпилепсией или депрессией. Люди с нормальным ИМТ потребляли меньше калорий, когда устройство было включено, чем при выключенном состоянии. Однако, участники с ИзбМТ и ожирением потребляли такое же количество калорий при включенном приборе по сравнению с тем, когда устройство было выключено.

Анализ показателей вегетативной регуляции демонстрирует увеличение SDNN, HF и степени синхронизации низкочастотных колебаний в ВСР и ФПГ. Полученные результаты сопоставлены с опубликованными данными. В исследовании 1999 года пациенты после снижения веса с помощью диеты или бариатрической операции имели более высокие значения SDNN и HF, сниженные исходно, в сравнении с группой с прежним ИМТ [121]. Работа подтверждает гипотезу о том, что у пациентов с ожирением наблюдается повышенная симпатическая активность и снижение активности БН, а также обратимость данных вегетативных нарушений после потери веса.

При анализе ВСР у лиц с ожирением и нормальным весом по данным литературы определялась значимая прямая корреляция показателя отношения талии и бедер с LF и отношением LF/HF [188].

Изменение только части показателей ВСР в исследуемых группах может быть обусловлена гетерогенностью лиц в клинических группах, поскольку показатели вегетативной регуляции зависят от множества факторов, учитывая пол, возраст, степень ожирения и другие факторы.

Проведенное исследование имеет ряд сильных сторон, включая композиционную оценку состава тела и подробное описание жирового депо с определением ПЖТ и ВЖТ, оценка субклинической дисфункции ЛЖ, типа геометрии ЛЖ, структуры и функции ЛП, описание рациона питания пациентов с определением параметров ВСР при СБН и в контрольной группе с плацебо стимуляцией. Одним из основных ограничений исследования является относительно небольшой объем участников. Изучение питания проводилось методом оценки фактического питания, при котором регистрируется потребление пищи за предшествующие сутки, позволяя получить лишь средние показатели потребления нутриентов. Другим ограничением является анализ эффективности низкочастотной чрескожной СБН в группе лиц с ожирением только первой степени без учета пациентов большего веса. Данное ограничение обусловлено повышением количества сопутствующих заболеваний при ИМТ >35 кг/м² и потенциального влияния на результаты стимуляции принимаемой медикаментозной терапии.

Для использования СБН в качестве эффективного метода лечения ожирения в монотерапии необходимы дополнительные долгосрочные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом ограниченных возможностей лечения ожирения представляется перспективным расширение знаний о потенциальных возможностях влияния на БН, участвующий в регуляции пищеварения и пищевого поведения.

При анализе полученных результатов среди исследуемых с ожирением первой степени у 87,5% было выявлено увеличение ВЖТ, ассоциированное с повышенным ССР. Даже в отсутствии ХНИЗ у пациентов с ожирением отмечалась субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ и нарушение структуры и функции ЛП. ЭЖТ также была повышена и имела обратную заметную связь с параметрами резервуарной фазы продольной деформации ЛП. Более чем у трети пациентов определялось нарушение геометрии ЛЖ и структурное ремоделирование.

В динамике через 6 месяцев была выявлена эффективность СБН в виде достоверного снижения массы тела на $\geq 5\%$, в том числе за счет жировой массы и содержания как ВЖТ, так и ПЖТ. Треть пациентов, согласно ИМТ в динамике, перешла из группы ожирения первой степени в ИзбМТ. Показатели продольной деформации ЛЖ и ЛП статистически значимо улучшились, как и геометрия ЛЖ – уменьшилось количество лиц с концентрическим ремоделированием и гипертрофией ЛЖ.

Анализ фактического питания продемонстрировал значимое снижение калорийности рациона за счет редукции доли общего жира и общих углеводов, при отсутствии отрицательной динамики в потреблении пищевых волокон. Среди пациентов наблюдалось комфортное уменьшение жировой части рациона в течение достаточно длительного периода, что свидетельствует о формировании устойчивых изменений в характере питания.

На основании описанных данных можно предположить, что использование чрескожной СБН будет способствовать снижению массы тела при ожирении первой степени.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ожирением первой степени низкого сердечно-сосудистого риска отмечен выраженный дисбаланс в структуре питания: увеличение доли общего жира до 47,6% за счет высокого потребления насыщенных жирных кислот (31,9%) и уменьшение доли общих углеводов до 51,8%, а также низкое количество пищевых волокон в рационе (15,1 г/сут).

2. При анализе показателей распределения жировой ткани определяются признаки абдоминального ожирения (64,8%), отложения висцеральной жировой ткани эпикардially и в брюшной полости (77,5%). Оценка распределения жировой ткани у мужчин и женщин отдельно демонстрирует достоверные различия в их характере: у женщин статистически значимо больше толщина эпикардially жировой ткани (7,0 мм против 5,7 мм у мужчин) и минимальная толщина подкожной жировой ткани (16 мм против 10,6 у мужчин). Шансы париетального ожирения у мужчин ниже в 5,8 раз, по сравнению с группой женского пола (ОШ = 0,173; 95% ДИ: 0,063 – 0,474).

3. В ходе оценки эхокардиографических параметров выявлены нарушения геометрии левого желудочка (47,7%), увеличение левого предсердия по данным индексации на рост² (45,5%) и субклиническая дисфункция левых камер сердца (GLS -18,9%, LASr 37,1%, LASct 14,9%). Установлены ассоциативные связи заметной силы между толщиной эпикардially жировой ткани и продольной деформацией левого предсердия в резервуарную фазу ($r=-0,5$; $p<0,001$).

4. Оценка эффективности демонстрирует, что в группе стимуляции блуждающего нерва 82,1% (32 из 39) достигают снижения массы тела на $\geq 5\%$, тогда как в группе плацебо стимуляции – 11,6% (5 из 43). При анализе вариабельности сердечного ритма отмечается увеличение SDNN, HF и S через 6 месяцев (V1 29,1 мс, 243,0 мс², 42,7, V2 36,0 мс, 493,0 мс², 51,2, соответственно, $p=0,001$; уменьшение LF/HF – V1 3,0, V2 2,1, $p<0,001$). За время исследования

нежелательные явления, серьезные нежелательные явления не зарегистрированы, что свидетельствует о безопасности методики.

5. На фоне снижения массы тела на $\geq 5\%$ при применении низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва отмечено улучшение субклинической функции левого желудочка и левого предсердия (V1 GLS и LASr -19,4%, 36,8%, V2 -19,9%, 39,8%, $p=0,017$ и $p=0,003$, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ожирением первой степени, даже при отсутствии хронических инфекционных заболеваний, важно снижать массу тела, так как избыток жировой ткани, особенно висцеральной и эпикардальной, способствует развитию структурно-функционального ремоделирования левых камер сердца и может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.
2. У пациентов с ожирением первой степени при проведении эхокардиографического исследования целесообразно использовать индексированные на рост показатели, оценивать геометрию камер сердца, толщину эпикардальной жировой ткани, продольную деформацию левого желудочка и левого предсердия для выявления субклинической дисфункции и изменений параметров внутрисердечной гемодинамики.
3. Низкочастотная чрескожная стимуляция блуждающего нерва может претендовать на внедрение в клиническую практику в качестве метода коррекции ожирения первой степени у пациентов без хронических инфекционных заболеваний, продемонстрировавшего безопасность и эффективность в снижении массы тела.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

БИА – биоэлектрический импедансный анализ

БН – блуждающий нерв

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖТ – жировая ткань

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИзбМТ – избыточная масса тела

ИКСО – индексированный конечный систолический объём

ИЛ – интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КИ – кардиоинтервалы

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НЖК – насыщенные жирные кислоты

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОТС – относительная толщина стенки

ОШ – окружность шеи

ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань

ПЖТ – подкожная жировая ткань

ППЖК – препариетальная жировая клетчатка

ППТ – площадь поверхности тела

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФ – Российская Федерация

РЭ – ретиноловый эквивалент

СБН – стимуляция блуждающего нерва

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СОАС – синдрома обструктивного апноэ сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ФВ – фракция выброса

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФПГ – фотоплетизмография

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ХЦК – холецистокинин

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ЭКГ – электрокардиограмма

GLS – глобальная продольная деформация

LASr – резервуарная фаза продольной деформации левого предсердия

LAScd – конduitная фаза продольной деформации левого предсердия

LASct – контрактильная фаза продольной деформации левого предсердия

taVNS – чрескожная ушная стимуляция блуждающего нерва

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 7. – С. 44–53.
2. Алфёрова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алфёрова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, – № 1. – С. 96–105.
3. Баланова, Ю. А. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. Э. Имаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123–130.
4. Баланова, Ю. А. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 80–91.
5. Баланова, Ю. А. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 450–466.
6. Гайворонский, И. В. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2017. – № 4. – С. 365–384.
7. Галстян, Г. Р. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения / Г. Р. Галстян, Е. А. Шестакова, И. А. Скляник // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 270–278.

8. Гриценко, О. В. Возможности управления риском развития сердечной недостаточности у больных с ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, О. В. Груздева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 32–37.
9. Дадаева, В. А. Профилактика ожирения у детей и подростков / В. А. Дадаева, А. А. Александров, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 142–147.
10. Дадаева, В. А. Состояние сосудистой стенки у мужчин с избыточной массой тела и ожирением / В. А. Дадаева, А. И. Королев, А. А. Федорович [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 6. – С. 85–89.
11. Дедов, И. И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2018. – Т. 15(1) – С. 53-70.
12. Дедов, И. И. Ожирение / Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 311–325.
13. Джигоева, О. Н. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением / О. Н. Джигоева, О. А. Максимова, Е. А. Рогожкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 27. – № 12. – С. 98–104.
14. Драпкина, О. М. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? / О. М. Драпкина, О. А. Максимова, А. Ф. Шептулина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 10. – С. 91–96.
15. Драпкина, О. М. Ожирение – эпидемия эпохи антропоцена: монография / О. М. Драпкина, О. Т. Ким – М.: РОПНИЗ, ООО «Силицея-Полиграф», 2024. – 176 с. ISBN 978-5-6052598-0-0.
16. Драпкина, О. М. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.]. – М.: ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, ООО “Силицея-Полиграф,” 2021. – 174 с.

17. Дружилов, М. А. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М. А. Дружилов, О. Ю. Дружилова, Ю. Е. Бетелева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 111–117.
18. Дружилов, М. А. Эпикардальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова / Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 3. – С. 39–44.
19. Ершова, Е. В. Применение бариатрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу / Е. В. Ершова, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 50–56.
20. Информационно-аналитическая система. База данных "Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации" [Электронный ресурс]. М: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». – Режим доступа: http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx
21. Камалова, А. А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей / А. А. Камалова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 43–48.
22. Карамнова, Н. С. Атлас порций пищевых продуктов и блюд: методическое пособие, по количественной оценке, потребленной пищи / Н. С. Карамнова, О. В. Измайлова, А. М. Калинина, С. А. Шальнова. – М: ООО "Полиграфия для бизнеса», 2018. – 110с. – ISBN 978-5-600-02141-9.
23. Карамнова, Н. С. Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости / Н. С. Карамнова, С. А. Максимов, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 59–69.
24. Киселев, А. Р. Физиологические основы коррекции ожирения при чрескожной стимуляции блуждающего нерва / А. Р. Киселев, Е. Н. Шварц, О. Н.

Джигоева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 10. – С. 111–115.

25. Кисляк, О. А. Сердечно-сосудистые и метаболические риски у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени / О. А. Кисляк, А. А. Микаелян, А. В. Стародубова [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 3. – С. 156–162.

26. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 48–55.

27. Мазур, Е. С. Стрейн левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Н. Д. Баженов Н.Д. [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 9. – С. 9–17.

28. Миклишанская, С. В. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 125–131.

29. Молчанова, О. В. Современный взгляд на профилактику и лечение артериальной гипертензии при ожирении / О. В. Молчанова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 6. – С. 97–103.

30. Мустафина, И. А. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 1S. – С. 33–39.

31. Овчинников, А. Г. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А. Г. Овчинников, А. В. Потехина, А. Ю. Филатова [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64. – № 11. – С. 132–147.

32. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г.

Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, – № 1. – С. 5–66.

33. Околоков, П. Л. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение / П. Л. Околоков, О. В. Васюкова, А. В. Воронцов // Проблемы Эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 53–58.

34. Полякова, Е. А. Возможности ультразвукового метода исследования эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий / Е. А. Полякова, С. Е. Нифонтов, М. И. Бутомо [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – № 4. – С. 54–63.

35. Разина, А. О. Ожирение: современный взгляд на проблему / А. О. Разина, Е. Е. Ачкасов, С. Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 3–8.

36. Романцова, Т. И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 3–11.

37. Сафиуллина, А. А. Сердечная недостаточность и ожирение / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, К. М. Сайпудинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 9. – С. 1115–1121.

38. Скурихин, И. М. Химический состав российских продуктов питания. / И. М. Скурихин, В. А. Тутельян. – Москва: ДелиПринт, 2002. – 237 с.

39. Солдатова, А. М. Роль эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А. М. Солдатова, Н. Е. Широков, Е. И. Ярославская // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 28. – № 2. – С. 10–21.

40. Струева, Н. В. Персонализированное лечение ожирения, осложненного синдромом обструктивного апноэ сна / Н. В. Струева, Л. В. Савельева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 1. – С. 48–52.

41. Трошина, Е. А. Фармакотерапия ожирения: что нового? / Е. А. Трошина, Е. В. Ершова // Проблемы Эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – № 4. – С. 270–276.
42. Тутельян, В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник / В. А. Тутельян. – М.: ДеЛи плюс, 2012. – 284 с. ISBN 978-5-905170-20.
43. Чумакова, Г. А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 89–96.
44. Чумакова, Г. А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 62–68.
45. Чумакова, Г. А. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, О. В. Груздева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 4. – С. 25–31.
46. Шальнова, С. А. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России / С. А. Шальнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 209–215.
47. Швабская, О. Б. Здоровое питание: новые рационы для индивидуального использования / О. Б. Швабская, Н. С. Карамнова, О. В. Измайлова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 6. – С. 958–965.
48. Юсенко, С. Р. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века / С. Р. Юсенко, Т. С. Зубкова, А. С. Сорокин [и др.] // Общественное здоровье. – 2024. – Т. 4. – № 3. – С. 17–29.
49. Яшков, Ю. И. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных с ожирением / Ю. И. Яшков, О. Э. Луцевич, Н. С. Бордан [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 20–28.

50. Abarca-Gómez, L. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z. A. Abdeen, Z. A. Hamid // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10113. – P. 2627–2642.

51. Abdeen. R. Investigating how obesity alters cardiac geometry through echocardiography analysis / R. Abdeen, S. A. Marghalani // *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. – 2024. – Vol. 17. – № 3. P. 101032.

52. Abdel-Kadar, M. Percutaneous Electrical Neurostimulation (PENS) of Dermatome T6 with an Ambulatory Self-applied Patch vs PENS of Dermatome T6 with Conventional Procedure: Effect on Appetite and Weight Loss in Moderately Obese Patients / M. Abdel-Kadar // *Obesity surgery*. – 2016. – Vol. 26. – № 12. – P. 2899–2905.

53. Abed, H. S. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation / H. S. Abed, C. S. Samuel, D. H. Lau et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 90–100.

54. Aga, Y. S. Decreased left atrial function in obesity patients without known cardiovascular disease / Y. S. Aga, D. Kroon, S. M. Snelder et al. // *The international journal of cardiovascular imaging*. – 2023. – Vol. 39. – № 3. – P. 471–479.

55. Aiad, N. N. Mechanisms of Left Atrial Enlargement in Obesity / N. N. Aiad, C. Jr. Heaton, M. Hieda et al. // *The American journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 124. – № 3. – P. 442–447.

56. Alessandro Gondoni, L. The importance of a shared definition of left ventricular hypertrophy: The case of obese women / L. Alessandro Gondoni, A. M. Titon, M. Montano et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 227. – P. 404–406.

57. Alicart, H. Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) / H. Alicart, M. Heldmann, M. Göttlich et al. // *Brain imaging and behavior*. – 2021. – Vol. 15. – № 4. – P. 1886–1897.

58. Apovian, C. M. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) / C. M. Apovian, L. Aronne, D. Rubino et al. // *Obesity*. – 2013. – Vol. 21. – № 5. – P. 935–943.
59. Apovian, C. M. Two-Year Outcomes of Vagal Nerve Blocking (vBloc) for the Treatment of Obesity in the ReCharge Trial // *Obesity surgery*. – 2017. – Vol. 27. – № 1. – P. 169–176.
60. Aroor, A. R. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness / A. R. Aroor, G. Jia, J. R. Sowers // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2018. – Vol. 314. – № 3. – P. R387–R398.
61. Aurigemma, G. P. Cardiac remodeling in obesity / G. P. Aurigemma, G. de Simone, T. P. Fitzgibbons // *Cardiovascular imaging*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 142–152.
62. Ayer, J. G. Body mass index is an independent determinant of left atrial size / J. G. Ayer, H. S. Almafragy, A. A. Patel et al. // *Heart, lung & circulation*. – 2008. – Vol. 17. – № 1. – P. 19–24.
63. Bays, H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction / H. Bays // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 345–351.
64. Bella, J. N. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators / J. N. Bella, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – № 23. – P. 2538–2544.
65. Ben Slama, F. Obesite et mode de vie dans une population d'ecoliers de la region de l'Ariana (Tunisie) ages de 6 à 10 ans [Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia)] / F. Ben Slama, A. Achour, O. Belhadj et al. // *La Tunisie medicale*. – 2002. – Vol. 80. – № 9. – P. 542–547.

66. Berthoud, H. R. The vagus nerve, food intake and obesity / H. R. Berthoud // *Regulatory peptides*. – 2008. – Vol. 149. – № 1–3. – P. 15–25.
67. Berthoud, H. R. Vagal and hormonal gut–brain communication: from satiation to satisfaction / H. R. Berthoud // *Neurogastroenterology and motility*. – 2008. – Vol. 20. – № s1. – P. 64–72.
68. Bodenlos, J. S. Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression / J. S. Bodenlos, S. Kose, J. J. Borckardt et al. // *Appetite*. – 2007. – Vol. 48. – № 2. – P. 145–153.
69. Bodenlos, J. S. Vagus nerve stimulation and food intake: effect of body mass index / J. S. Bodenlos, K. L. Schneider, J. Oleski et al. // *Journal of diabetes science and technology*. – 2014. – Vol. 8. – № 3. – P. 590–595.
70. Bogers, R. P. Association of Overweight With Increased Risk of Coronary Heart Disease Partly Independent of Blood Pressure and Cholesterol Levels A Meta-analysis of 21 Cohort Studies Including More Than 300 000 Persons / R. P. Bogers, W. J. Bemelmans, R. T. Hoogenveen et al. // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167. – № 16. – P. 1720–1728.
71. Bonaz, B. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract / B. Bonaz, V. Sinniger, S. Pellissier // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1452.
72. Borlaug, B. A. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets / B. A. Borlaug, M. D. Jensen, D. W. Kitzman et al. // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118. – № 18. – P. 3434–3450.
73. Bosy-Westphal, A. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors / A. Bosy-Westphal, C. Geisler, S. Onur et al. // *International journal of obesity*. – 2006. – Vol. 30. – № 3. – P. 475–483.
74. Boutens, L. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses / L. Boutens, G. J. Hooiveld, S. Dhingra et al. // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – № 4. – P. 942–953.

75. Bray, G. A. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement / G. A. Bray, W. E. Heisel, A. Afshin et al. // *Endocrine reviews*. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 79–132.
76. Browning, K. N. Roux-en-Y gastric bypass reverses the effects of diet-induced obesity to inhibit the responsiveness of central vagal motoneurons / K. N. Browning, S. R. Fortna, A. Hajnal // *The Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 591. – № 9. – P. 2357–2372.
77. Browning, K. N. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation / K. N. Browning, S. Verheijden, G. E. Boeckxstaens // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – № 4. – P. 730–744.
78. Burdyga, G. Cholecystokinin Regulates Expression of Y2 Receptors in Vagal Afferent Neurons Serving the Stomach / G. Burdyga, G. de Lartigue, H. E. Raybould et al. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28. – № 45. – P. 11583–11592.
79. Burdyga, G. Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons: kinetics and role in influencing neurochemical phenotype / G. Burdyga, A. Varro, R. Dimaline, R. et al. // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2010. – Vol. 299. – № 1. – P. G63–G69.
80. Burdyga, G. Feeding-dependent depression of melanin-concentrating hormone and melanin-concentrating hormone receptor-1 expression in vagal afferent neurones / G. Burdyga, A. Varro, R. Dimaline et al. // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 137. – № 4. – P. 1405–1415.
81. Burdyga, G. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance / G. Burdyga, A. Varro, R. Dimaline, R. et al. // *Gastrointestinal and liver physiology*. – 2006. – Vol. 290. – № 6. – P. G1289–G1297.
82. Burneo, J. G. Weight loss associated with vagus nerve stimulation / J. G. Burneo, E. Faught, R. Knowlton et al. // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – № 3. – P. 463–464.

83. Chen, S. H. Electric stimulation of ears accelerates body weight loss mediated by high-fat to low-fat diet switch accompanied by increased white adipose tissue browning in C57BL/6 J mice / S. H. Chen, H. C. Chen, C. L. Hsieh et al. // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 323.
84. Cho, D. H. Association between epicardial adipose tissue, high-sensitivity C-reactive protein and myocardial dysfunction in middle-aged men with suspected metabolic syndrome / D. H. Cho, H. J. Joo, M. N. Kim et al. // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 95.
85. Coutinho, T. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data / T. Coutinho, K. Goel, D. Corrêa de Sá et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – № 19. – P. 1877–1886.
86. Covasa, M. High fat maintenance diet attenuates hindbrain neuronal response to CCK / M. Covasa, J. Grahm, R.C. Ritter // *Regulatory Peptides*. – 2000. – Vol. 86. – № 1–3. – P. 83–88.
87. Covasa, M. Reduced hindbrain and enteric neuronal response to intestinal oleate in rats maintained on high-fat diet M. Covasa, J. Grahm, R.C. Ritter // *Autonomic Neuroscience*. – 2000. – Vol. 84. – № 1–2. – P. 8–18.
88. Cuatrecasas, G. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity / G. Cuatrecasas, F. de Cabo, M. J. Coves et al. // *Obesity science & practice*. – 2020. – Vol. 6. – № 6. – P. 660–667.
89. Daly, D. M. Impaired intestinal afferent nerve satiety signalling and vagal afferent excitability in diet induced obesity in the mouse / D. M. Daly, S. J. Park, W. C. Valinsky et al. // *The Journal of Physiology*. – 2011. – Vol. 589. – № 11. – P. 2857–2870.
90. Date, Y. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats / Y. Date, N. Murakami, K. Toshinai et al. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – № 4. – P. 1120–1128.

91. Davies, M. J. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial / M. J. Davies, R. Bergenstal, B. Bode et al. // JAMA. – 2015. – Vol. 314. – № 7. – P. 687–699.
92. Davis, E. F. Indexing Left Atrial Volumes: Alternative Indexing Methods Better Predict Outcomes in Overweight and Obese Populations / E. F. Davis, D. R. Crousillat, W. He et al. // JACC. Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 15. – № 6. – P. 989–997.
93. de Lartigue, G. Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Mediates the Actions of Cholecystokinin on Rat Vagal Afferent Neurons / G. De Lartigue, R. Dimaline, A. Varro et al. // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – № 4. – P. 1479–1490.
94. de Lartigue, G. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: stimulation of expression in rat vagal afferent neurons by cholecystokinin and suppression by ghrelin / G. de Lartigue, R. Dimaline, A. Varro et al. // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. – 2007. – Vol. 27. – № 11. – P. 2876–2882.
95. de Lartigue, G. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons / G. de Lartigue, C. Barbier de la Serre, E. Espero et al. // American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol. 301. – № 1. – P. E187-195.
96. de Lartigue, G. EGR1 Is a Target for Cooperative Interactions between Cholecystokinin and Leptin, and Inhibition by Ghrelin, in Vagal Afferent Neurons / G. de Lartigue, G. Lur, R. Dimaline et al. // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – № 8. – P. 3589–3599.
97. de Lartigue, G. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats / G. de Lartigue, C. Barbier de la Serre, E. Espero et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 3. – P. e32967.
98. de Lartigue, G. Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling / G. de Lartigue // Physiology & Behavior. – 2014. – Vol. 136. – P. 155–169.

99. de Lartigue, G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity / G. de Lartigue // *The Journal of physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 20. – P. 5791–5815.
100. de Simone, G. Different normalizations for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: the MAVI study / G. de Simone, R. B. Devereux, A. P. Maggioni et al. // *American journal of hypertension*. – 2005. – Vol. 18. – № 10. – P. 1288–1293.
101. de Simone, G. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? / G. de Simone, R. Izzo, N. De Luca et al. // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. – 2013. – Vol. 23. – № 10. – P. 905–912.
102. Dischinger, U. Hypothalamic integrity is necessary for sustained weight loss after bariatric surgery: A prospective, cross-sectional study / U. Dischinger, L. Kötzner, P. Kovatcheva-Datchary et al. // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2023. – Vol. 138. – P. 155341.
103. Dockray, G. J. Cholecystokinin and gut–brain signaling / G. J. Dockray // *Regulatory Peptides*. – 2009. – Vol. 155. – № 1–3. – P. 6–10.
104. Dockray, G. J. Plasticity in vagal afferent neurones during feeding and fasting: mechanisms and significance / G. J. Dockray, G. Burdyga // *Acta Physiologica*. – 2011. – Vol. 201. – № 3. – P. 313–321.
105. Duca, F. A. Reduced CCK signaling in obese-prone rats fed a high fat diet / F. A. Duca, L. Zhong, M. Covasa // *Hormones and Behavior*. – 2013. – Vol. 64. – № 5. – P. 812–817.
106. Estivaleti, J. M. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030 / J. M. Estivaleti, J. Guzman-Habinger, J. Lobos, J. et al // *Nature*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 12699.
107. Fadel, M. G. Vagal Nerve Therapy in the Management of Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. G. Fadel, M. Fehervari, B. Das et al. // *European surgical research*. – 2023. – Vol. 64. – № 4. – P. 365–375.
108. Flegal, K. M. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults¹²³ / K. M. Flegal, J. A. Shepherd, A.

C. Looker et al. // The American journal of clinical nutrition. –2009. – Vol. 89. – № 2. – P. 500–508.

109. Freedland, E. S. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review / E. S. Freedland // Nutrition & metabolism. – 2004. – Vol. 1. – № 1. – P. 12.

110. Garvey, W. T. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial / W. T. Garvey, R. L. Batterham, M. Bhatta et al. // Nature medicine. – 2022. – Vol. 28. – № 10. – P. 2083–2091.

111. Geserick, M. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity / M. Geserick, M. Vogel, R. Gausche et al. // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 14. – P. 1303–1312.

112. Gill, R. S. Comparative effectiveness and safety of gastric bypass, sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding in a population-based bariatric program: prospective cohort study / R. S. Gill, S. R. Majumdar, C. F. Rueda-Clausen et al. // Canadian journal of surgery. – 2016. – Vol. 59. – № 4. – P. 233–241.

113. Gomez, C. O. Bariatric Surgery Improves Heart Geometry and Plasticity / C. O. Gomez, R. Rammohan, D. Romero-Funes et al. // Obesity surgery. – 2022. – Vol. 32. – № 7. – P. 1–6.

114. Grymyr, L. M. D. One-year impact of bariatric surgery on left ventricular mechanics: results from the prospective FatWest study / L. M. D. Grymyr, S. Nadirpour, E. Gerds et al. // European heart journal open. – 2021. – Vol. 1. – № 2. – P. oeab024.

115. Harris, L. A. Biliopancreatic Diversion Induces Greater Metabolic Improvement Than Roux-en-Y Gastric Bypass / L. A. Harris, B. D. Kayser, C. Cefalo et al. // Cell metabolism. – 2019. – Vol. 30. – № 5. – P. 855-864.e3.

116. Hein, E. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study / E. Hein, M. Nowak, O. Kiess et al. // Journal of neural transmission. – 2013. – Vol. 120. – № 5. – P. 821–827.

117. Huang, F. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study / F. Huang, J. Dong, J. Kong et al. // BMC complementary and alternative medicine. – 2014. – Vol. 14. – P. 203.
118. Huang, J. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction in obese patients by global myocardial work / J. Huang, G. A. Li, J. Wang et al. // Diabetology & metabolic syndrome. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 254.
119. James, W. P. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects / W. P. James, I. D. Caterson, W. Coutinho et al. // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363. – № 10. – P. 905–917.
120. Javed, S. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat / S. Javed, D. Gupta, G. Y. H. Lip // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 59–67.
121. Karason, K. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss / K. Karason, H. Mølgaard, J. Wikstrand et al. // The American journal of cardiology. – 1999. – Vol. 83. – № 8. – P. 1242–1247.
122. Kasher Meron, M. Missed diagnosis—a major barrier to patient access to obesity healthcare in the primary care setting / M. Kasher Meron, S. Eizenstein, T. Cukierman-Yaffe et al. // International Journal of Obesity. – 2024. – Vol. 48. – № 7. – P. 1003–1010.
123. Kassir, R. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management / R. Kassir, T. Debs, P. Blanc et al. // International journal of surgery. – 2016. – Vol. 27. – P. 77–81.
124. Kenchaiah, S. Body Mass Index and Prognosis in Patients With Chronic Heart Failure: Insights From the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program / S. Kenchaiah, S. J. Pocock, D. Wang et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – № 6. – P. 627–636.
125. Kentish, S. Diet-induced adaptation of vagal afferent function / S. Kentish, H. Li, L. K. Philp et al. // The Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 590. – № 1. – P. 209–221.

126. Kentish, S. J. Gastric vagal afferent modulation by leptin is influenced by food intake status / S. J. Kentish, T. A. O'Donnell, N. J. Isaacs et al. // *The Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 591. – № 7. – P. 1921–1934.
127. Knowler, W. C. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler et al. // *The New England journal of medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 6. – P. 393–403.
128. Kojta, I. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance / I. Kojta, M. Chacińska, A. Błachnio-Zabielska // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1305.
129. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 98–107.
130. Koren, M. S. Vagus nerve stimulation does not lead to significant changes in body weight in patients with epilepsy / M. S. Koren, M. D. Holmes // *Epilepsy & Behavior*. – 2006. – Vol. 8. – № 1. – P. 246–249.
131. Kotsis, V. Impact of Obesity on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Hypertension / V. Kotsis, S. Stabouli, M. Bouldin et al. // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – № 4. – P. 602–607.
132. Kozorosky, E. M. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation augments postprandial inhibition of ghrelin / E. M. Kozorosky, C. H. Lee, J. G. Lee et al. // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10. – № 8. – P. e15253.
133. Lamerz, A. Social class, parental education, and obesity prevalence in a study of six-year-old children in Germany / A. Lamerz, J. Kuepper-Nybelen, C. Wehle et al. // *International journal of obesity*. – 2005. – Vol. 29. – № 4. – P. 373–380.
134. Lavie, C. J. Obesity and Cardiovascular Disease / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura // *Journal of the American College of Cardiology* // – 2009. – Vol. 53. – № 21. – P. 1925–1932.
135. le Roux, C. W. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial / C. W. le Roux, A. Astrup, K. Fujioka et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10077. – P. 1399–1409.

136. Lean, M. E. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial / M. E. Lean, W. S. Leslie, A. C. Barnes et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – № 10120. – P. 541–551.
137. Leinen, M. Bilateral Subdiaphragmatic Vagal Nerve Stimulation Using a Novel Waveform Decreases Body Weight, Food Consumption, Adiposity, and Activity in Obesity-Prone Rats / M. Leinen, E. F. Grandy, L. M. U. Gebel et al. // *Obesity surgery*. – 2024. – Vol. 34. – № 1. – P. 1–14.
138. Li, B. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance / B. Li, J. C. K. Leung, L. Y. Y. Chan et al. // *Progress in Lipid Research*. – 2020. – Vol. 77. – P. 101020.
139. Li, H. Modulation of murine gastric vagal afferent mechanosensitivity by neuropeptide W / H. Li, S. J. Kentish, S. Kritas et al. // *Acta Physiologica*. – 2013. – Vol. 209. – № 2. – P. 179–191.
140. Lin, A. Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping / A. Lin, D. Dey, D. T. L. Wong // *Current atherosclerosis reports*. – 2019. – Vol. 21. – № 12. – P. 47.
141. Lobeek, M. Increased epicardial adipose tissue is associated with left atrial mechanical dysfunction in patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction / M. Lobeek, T. M. Gorter, B. D. Westenbrink et al. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2024.
142. Longo, M. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 2358.
143. Loper, H. Both high fat and high carbohydrate diets impair vagus nerve signaling of satiety / H. Loper, M. Leinen, L. Bassoff et al. // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 10394.
144. Lundgren, J. R. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined / J. R. Lundgren, C. Janus, S. B. K. Jensen et al. // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 18. – P. 1719–1730.

145. Mălăescu, G. G. Left Atrial Strain Determinants During the Cardiac Phases / G. G. Mălăescu, O. Mirea, R. Capotă et al. // JACC. Cardiovascular imaging. – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 381–391.
146. Malavazos, A. E. Relation of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Myocardial Fat / A. E. Malavazos, G. Di Leo, F. Secchi et al. // The American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105. – № 12. – P. 1831–1835.
147. Mancia, G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström et al. // Journal of hypertension. – 2023. – Vol. 41. – № 12. – P. 1874–2071.
148. Mancusi, C. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network) / C. Mancusi, E. Gerds, M. A. Losi et al. // International journal of cardiology. – 2017. – Vol. 244. – P. 260–264.
149. Martinez-Dominguez, P. Visceral adipose tissue mediates the relationship between left ventricular global longitudinal strain and insulin resistance among adults living with type 2 diabetes / P. Martinez-Dominguez, P. Gomez-Aviles, K. Bautista-García et al. // Cardiovascular diabetology. – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 2.
150. Mathew, B. Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis / B. Mathew, L. Francis, A. Kayalar et al. // The Journal of the American Board of Family Medicine. – 2008. – Vol. 21. – № 6. – P. 562–568.
151. Morton, J. M. Effect of Vagal Nerve Blockade on Moderate Obesity with an Obesity-Related Comorbid Condition: the ReCharge Study / J. M. Morton, S. N. Shah, B. M. Wolfe et al. // Obesity surgery. – 2016. – Vol. 26. – № 5. – P. 983–989.
152. Musso, G. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis / G. Musso, M. Cassader, C. Olivetti et al. // Obesity Reviews. – 2013. – Vol. 14. – № 5. – P. 417–431.

153. Nabati, M. The correlation between epicardial fat thickness and longitudinal left atrial reservoir strain in patients with type 2 diabetes mellitus and controls / M. Nabati, F. Moradgholi, M. Moosazadeh et al. // *The ultrasound journal*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 37.
154. Neeland, I. J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management / I. J. Neeland, P. Poirier, J. P. Després // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 13. – P. 1391–1406.
155. Neeland, I. J. Higher Natriuretic Peptide Levels Associate With a Favorable Adipose Tissue Distribution Profile / I. J. Neeland, B. R. Winders, C. R. Ayers et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – № 8. – P. 752–760.
156. Ng, A. C. T. Impact of Diabetes and Increasing Body Mass Index Category on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function / A. C. T. Ng, F. Prevedello, G. Dolci et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2018. – Vol. 31. – № 8. – P. 916–925.
157. Ng, M. 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.
158. Niiijima, A. An electrophysiological study on amino acid sensors in the hepato-portal system in the rat / A. Niiijima, M. M. Meguid // *Obesity research*. – 1995. – Vol. 3, Suppl 5. – P. 741S-745S.
159. Nissen, S. E. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial / S. E. Nissen, K. E. Wolski, L. Prcela et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – № 10. – P. 990–1004.
160. Ntinopoulou, P. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review / P. Ntinopoulou, E. Ntinopoulou, I. V. Papathanasiou et al. // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58. – № 9. – P. 1290.

161. Olsen, F. J. Validation of Alternative Left Atrial Indexation Methods in Obesity / F. J. Olsen, T. Biering-Sørensen // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2022. – Vol. 35. – № 11. – P. 1184–1185.
162. Owyang, C. Physiological mechanisms of cholecystokinin action on pancreatic secretion / C. Owyang // *The American journal of physiology*. – 1996. – Vol. 271. – № 1 Pt 1. – P. G1–G7.
163. Packer, M. The epicardial adipose inflammatory triad: coronary atherosclerosis, atrial fibrillation, and heart failure with a preserved ejection fraction / M. Packer // *European journal of heart failure*. – 2018. – Vol. 20. – № 11. – P. 1567–1569.
164. Pantalone, K. M. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system / K. M. Pantalone, T. M. Hobbs, K. M. Chagin et al. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – № 11. – P. e017583.
165. Pardo, J. V. Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation / J. V. Pardo, S. A. Sheikh, M. A. Kuskowski et al. // *International journal of obesity*. – 2007. – Vol. 31. – № 11. – P. 1756–1759.
166. Patel, D. A. Effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in women with normal ejection fraction / D. A. Patel, C. J. Lavie, S. M. Artham et al. // *The American journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 113. – № 5. – P. 877–880.
167. Peterli, R. 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.
168. Peuker, E. T. The nerve supply of the human auricle / E. T. Peuker, T. J. Filler // *Clinical Anatomy*. – 2002. – Vol. 15. – № 1. – P. 35–37.
169. Piché, M. E. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism / M. E. Piché, P. Poirier // *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 13. – № 4. – P. 213–221.

170. Pietrobelli, A. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts / A. Pietrobelli, C. Formica, Z. Wang et al. // *The American journal of physiology*. – 1996. – Vol. 271. – № 6 Pt 1. – P. E941-951.
171. Pi-Sunyer, X. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management / X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka et al. // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 1. – P. 11–22.
172. Pouliot, M. C. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / M. C. Pouliot, J. P. Després, S. Lemieux et al. // *The American journal of cardiology*. – 1994. – Vol. 73. – № 7. – P. 460–468.
173. Pucci, M. Association between Obesity and Atrial Function in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: An Echocardiographic Study / M. Pucci, V. Gammaldi, L. M. Capece et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 10. – P. 2895.
174. Rabkin, S. W. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis / Rabkin S.W., Campbell H. // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2015. – Vol. 16. – № 5. – P. 406–415.
175. Rahmouni, K. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms / K. Rahmouni, M. L. Correia, W. G. Haynes et al. // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – № 1. – P. 9–14.
176. Raybould, H. E. Gut chemosensing: Interactions between gut endocrine cells and visceral afferents / H. E. Raybould // *Autonomic Neuroscience*. – 2010. – Vol. 153. – № 1–2. – P. 41–46.
177. Raybould, H. E. Mechanisms of CCK signaling from gut to brain / H. E. Raybould // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2007. – Vol. 7. – № 6. – P. 570–574.
178. Retraction: Grabauskas, G., Wu, X., Lu, Y., Heldsinger, A., Song, I., Zhou, S.-Y., & Owyang, C. (2015). KATP channels in the nodose ganglia mediate the

orexigenic actions of ghrelin. *The Journal of Physiology*. – 2023. – T. 593(17), 3973-3989. <https://doi.org/10.1113/JP270788> // *J Physiol*. 2023. Vol. 601, № 10. P. 2049.

179. Rong, P. J. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of depression: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial / P. J. Rong, J. L. Fang, L. P. Wang et al. // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 255.

180. Roslin, M. The Use of Electrical Stimulation of the Vagus Nerve to Treat Morbid Obesity / M. Roslin, M. Kurian // *Epilepsy & Behavior*. – 2001. – Vol. 2. – № 3. – P. S11–S16.

181. Ruiz-Tovar, J. Percutaneous electrical neurostimulation of dermatome T6 for appetite reduction and weight loss in morbidly obese patients / J. Ruiz-Tovar, I. Oller, M. Diez et al. // *Obesity surgery*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 205–211.

182. Ruiz-Tovar, J. Percutaneous Electrical Neurostimulation of Dermatome T6 for Short-term Weight Loss in Overweight and Obese Patients: Effect on Ghrelin Levels, Glucose, Lipid, and Hormonal Profile / J. Ruiz-Tovar, C. Llaverro, W. Smith // *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. – 2017. – Vol. 27. – № 4. – P. 241–247.

183. Rush, A. J. Effects of 12 Months of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Naturalistic Study / A. J. Rush, H. A. Sackeim, L. B. Marangell et al. // *Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58. – № 5. – P. 355–363.

184. Russo, C. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study / C. Russo, F. Sera, Z. Jin et al. // *European journal of heart failure*. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 537–544.

185. Rychter, A. M. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity / A. M. Rychter, A. E. Ratajczak, A. Zawada et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 3. – P. 814.

186. Safari, S. The effect of significant weight loss after bariatric surgery on echocardiographic indices: an observational study focusing on left ventricular deformation by 2D speckle echocardiography and right ventricular size / S. Safari, M.

Parsaee, M. Moradi et al. // The Egyptian Heart Journal. – 2024. – Vol. 76. – № 1. – P. 44.

187. Samniang, B. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats / B. Samniang, K. Shinlapawittayatorn, T. Chunchai et al. // Scientific reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 19749.

188. Santhanakrishnan, N. Reduced Heart Rate Variability as A Risk Factor for Cardiovascular Disease in Young Healthy Adults with Low and High Body Mass Indexes – A Descriptive Study / N. Santhanakrishnan, A. Raju, R. Latha et al. // National Journal of Community Medicine. – 2022. – Vol. 13. – P. 685–691.

189. Saper, C. B. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating / C. B. Saper, T. C. Chou, J. K. Elmquist // Neuron. – 2002. – Vol. 36. – № 2. – P. 199–211.

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

191. Savji, N. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF / N. Savji, W. C. Meijers, T. M. Bartz et al. // JACC. Heart Failure. – 2018. – Vol. 6. – № 8. – P. 701–709.

192. Schäfer, K. Perivascular adipose tissue: epiphenomenon or local risk factor? / K. Schäfer, I. Drosos, S. Konstantinides // International journal of obesity. – 2017. – Vol. 41. – № 9. – P. 1311–1323.

193. Schwartz, G. J. Integration of vagal afferent responses to gastric loads and cholecystokinin in rats / G. J. Schwartz, P. R. McHugh, T. H. Moran // The American journal of physiology. – 1991. – Vol. 261. – № 1. – P. R64–R69.

194. Seo, K. W. Gender difference in the relationship between epicardial adipose tissue and central obesity / K. W. Seo, H. S. Lim, J. H. Shin et al. // Medicine. – 2024. – Vol. 103. – № 48. – P. e40756.

195. Seravalle, G. Obesity and hypertension / G. Seravalle, G. Grassi // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 122. – P. 1–7.
196. Sethi, J. K. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation / J. K. Sethi, A. J. Vidal-Puig // *Journal of lipid research*. – 2011. – P. 53–68.
197. Shin, S. H. Beneficial Effects of Bariatric Surgery on Cardiac Structure and Function in Obesity / S. H. Shin, Y. J. Lee, Y. S. Heo et al. // *Obesity surgery*. – 2017. – Vol. 27. – № 3. – P. 620–625.
198. Shishir, K. W. Evaluation of cardiac performance among asymptomatic obese subjects in comparison with normal individual / K. W. Shishir, R. G. Prakash, S. Daneshwar et al. // *International Journal of Advances in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 78–83.
199. Smiseth, O. A. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / O. A. Smiseth, D. A. Morris, N. Cardim et al. // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. e34–e61.
200. Sobocki, J. Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight--results of experimental studies / J. Sobocki, G. Królczyk, R. M. Herman et al. // *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. – 2005. – Vol. 56 Suppl 6. – P. 27–33.
201. Sørensen, T.I.A. Epidemiology of Obesity / T. I. A. Sørensen, A.R. Martinez, T.S.H. Jørgensen // *Handbook of experimental pharmacology*. – 2022. – Vol. 274. – P. 3–27.
202. Stefan, H. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial / H. Stefan, G. Kreiselmeier, F. Kerling et al. // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53. – № 7. – P. e115–e118.
203. Steinert, R. E. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiation peptides / R. E. Steinert, C. Beglinger // *Physiology & behavior*. – 2011. – Vol. 105. – № 1. – P. 62–70.

204. Suto, M. Impact of overweight on left ventricular function in type 2 diabetes mellitus / M. Suto, H. Tanaka, Y. Mochizuki et al. // Cardiovascular diabetology. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 145.
205. Swartz, T. D. Reduced Sensitivity to Cholecystokinin in Male Rats Fed a High-Fat Diet Is Reversible / T. D. Swartz, D. M. Savastano, M. Covasa // The Journal of Nutrition. – 2010. – Vol. 140. – № 9. – P. 1698–1703.
206. Tishler, P. V. Incidence of Sleep-Disordered Breathing in an Urban Adult Population: The Relative Importance of Risk Factors in the Development of Sleep-Disordered Breathing / P. V. Tishler, E. K. Larkin, M. D. Schluchter et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – № 17. – P. 2230–2237.
207. Topart, P. Obesity surgery: Which procedure should we choose and why? / P. Topart // Journal of visceral surgery. – 2023. – Vol. 160. – № 2S. – P. S30–S37.
208. Topol, E. J. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial / E. J. Topol, M. G. Bousser, K. A. Fox et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – № 9740. – P. 517–523.
209. Tuomilehto, J. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindström, J. G. Eriksson et al. // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 344. – № 18. – P. 1343–1350.
210. Unamuno, X. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno, J. Gómez-Ambrosi, A. Rodríguez et al. // European journal of clinical investigation. – 2018. – Vol. 48. – № 9. – P. e12997.
211. Vaishnav, J. Highest Obesity Category Associated With Largest Decrease in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. Vaishnav, J. E. Chasler, Y. J. Lee et al. // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. – № 15. – P. e015738.
212. Val-Laillet, D. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs / D. Val-Laillet, A. Biraben, G. Randuineau et al. // Appetite. – 2010. – Vol. 55. – № 2. – P. 245–252.

213. Vasan, R. S. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. P. Leip et al. // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – № 9294. – P. 1682–1686.
214. Venkatrao, M. Prevalence of Obesity in India and Its Neurological Implications: A Multifactor Analysis of a Nationwide Cross-Sectional Study / M. Venkatrao, R. Nagarathna, V. Majumdar // *Annals of neurosciences*. – 2020. – Vol. 27. – № 3–4. – P. 153–161.
215. Vijgen, G. H. Vagus nerve stimulation increases energy expenditure: relation to brown adipose tissue activity / G. H. Vijgen, N. D. Bouvy, L. Leenen et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 10. – P. e77221.
216. Volpe, M. Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC) / M. Volpe, G. Gallo / *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1136340.
217. Wadden, T. A. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial / T. A. Wadden, J. S. Tronieri, D. Sugimoto et al. // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28. – № 3. – P. 529–536.
218. Wajchenberg, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg // *Endocrine reviews*. – 2000. – Vol. 21. – № 6. – P. 697–738.
219. Wang, L. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004–18 / L. Wang, B. Zhou, Z. Zhao // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – № 10294. – P. 53–63.
220. Wang, P. Y. T. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production / P. Y. T. Wang, L. Caspi, C. K. L. Lam et al. // *Nature*. – 2008. – Vol. 452. – № 7190. – P. 1012–1016.

221. Wang, Y. C. Preclinical Systolic and Diastolic Dysfunctions in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals / Y. C. Wang, C. S. Liang, D. M. et al. // *Circulation. Heart failure*. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. 897–904.
222. Wang, Y. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic / Y. Wang, M. A. Beydoun, J. Min et al. // *International Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 49. – № 3. – P. 810–823.
223. Wilding, J. P. H. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity / J. P. H. Wilding, R. L. Batterham, S. Calanna et al. // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 11. – P. 989–1002.
224. Yakunina, N. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI / N. Yakunina, S. S. Kim S.S., E. C. Nam // *Neuromodulation*. – 2017. – Vol. 20. – № 3. – P. 290–300.
225. Yap, J. Y. Y. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice / J. Y. Y. Yap, C. Keatch, E. Lambert et al. // *Frontiers in neuroscience*. – 2020. – Vol. 14. – P. 284.
226. Yeghiazarians, Y. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / Y. Yeghiazarians, H. Jneid, J. R. Tietjens et al. // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – № 3. – P. e56–e67.
227. Young, T. Excess weight and sleep-disordered breathing / T. Young, P. E. Peppard, S. Taheri // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99. – № 4. – P. 1592–1599.
228. Zhang, K. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms / K. Zhang, S. Zhou, C. Wang et al. // *Evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 6409389.
229. Zile, M. R. Myocardial Stiffness in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Contributions of Collagen and Titin / M. R. Zile, C. F. Baicu, J. S. Ikonomidis et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – № 14. – P. 1247–1259.