BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-87-96

Результаты 4-недельного применения синбиотика “Linni Slim” у пациентов с метаболическим синдромом

Рудой А. С.[1], Силивончик Н. Н.[2]

[1] Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси», (ул. Академическая, 28, г. Минск, 220072, Республика Беларусь)

[2] Государственное образовательное учреждение «Белорусская медицинская академия последипломного образования», (ул. П. Бровки д. 3, к. 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь)

Для цитирования: Рудой А. С., Силивончик Н. Н. Результаты 4-недельного применения синбиотика “Linni Slim” у пациентов с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 87–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-87-96

✉ *Для переписки:* **Рудой Андрей Семёнович** andrewrudoj @gmail.com

Рудой Андрей Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии

Силивончик Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры терапии

Резюме

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности синбиотика, включающего экстракт гарцинии камбоджийской, пробиотики и пребиотики, у пациентов с МС при краткосрочном курсе приема (4 недели).

Материалы и методы. В пилотное обсервационное открытое нерандомизированное постмаркетинговое проспективное клиническое исследование включено 20 пациентов, отвечающих критериям МС (13 мужчин и 7 женщин, Me возраста 42 года). Применялась биологически активная пищевая добавка (синбиотик) “LINNI SLIM” (ФармлэндБИО, Республика Беларусь), включающий экстракт гарцинии камбоджийской (содержащий 60% гидроксилимонной кислоты, 0,03 г/г), пробиотические штаммы рода Bifidobacterium (0,066 х 109 КОЕ/г; виды *B. bifidum*, *B. animalis ssp lactis*, *B. longum ssp longum*) и *Lactobacillus* (0,134 х 109 КОЕ/г; виды *L. Acidophilus*, *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, *L. Casei*, *L. Crispatus*, *L. Reuteri*, *L. Gasseri*), пребиотики (шелуха семян подорожника, микрокристаллическая целлюлоза, клетчатка льняная, инулин, пажитник сенной). Суточная доза гарцинии камбоджийской 0,3 г, пищевых волокон 5,16 г. Оценивались параметры нутритивного (включая биоимпедансный анализ) и метаболического статуса, безопасности (гепатотоксические эффекты) и переносимости (желудочно-кишечные симптомы, ^{2}H-дыхательный тест с лактулозой и глюкозой).

Результаты. Отмечено значимое снижение сывороточных концентраций инсулина (15,2 [9,7; 23,0] Vs 10,9 [6,6; 16,4] мкЕд/мл; p=0,002), триглицеридов (2,1 [1,4; 2,3] Vs 1,2 [1,2; 1,9] ммоль/л; p=0,002), значений индекса HOMA-IR (3,77 [2,54; 6,08] Vs 2,50 [1,44; 3,65]; p=0,003) без отклонения сывороточных биомаркеров поражения печени. Установлена хорошая переносимость и безопасность “LINNI SLIM”: появления симптомов диспепсии, нарушения стула, требующих отмены БАД, отклонения результатов ^{2}H-дыхательного теста не зарегистрировано.

Заключение. 4-хнедельный курс применения синбиотика “LINNI SLIM” в суточной дозе 10 грамм положительно влияет на метаболический статус организма (снижение инсулина, триглицеридов, индекса HOMA-IR при удовлетворительных параметрах безопасности. Эффективность и улучшение «метаболического здоровья» позволяет использовать синбиотик “LINNI SLIM” в качестве стартовой терапии по снижению (контролю) массы тела лицам страдающим метаболическим синдромом на фоне ожирения.

EDN: YXRJTT

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, биоимпедансный анализ, клетчатка, гарциния камбоджийская, гидроксилимонная кислота, микрокристаллическая целлюлоза, синбиотик, бифидобактерии, лактобактерии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-87-96

4-week results of "Linni Slim" synbiotic in patients with metabolic syndrome

A. S. Rudoy[1], N. N. Silivinchik[2]

[1] Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, (28, Academic str., Minsk, 220072, Republic of Belarus)

[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, (3 b.3., P. Brovki str., Minsk, 220013, Republic of Belarus)

For citation: Rudoy A. S., Silivinchik N. N. 4-week results of "Linni Slim" synbiotic in patients with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;223(3): 87–96. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-87-96

✉ *Corresponding author:*
Andrei S. Rudoy
andrewrudoj@gmail.com

Andrei S. Rudoy, Doctor of Medical Sciences, Prof., Chief Researcher of the Laboratory of Neurophysiology; *ORCID: 0000–0001–9010–0264, Scopus Author ID: 57196065075*

Nataliya N. Silivinchik, Doctor of Medical Sciences, Prof., Professor of the Department of Therapy; *ORCID: 0000–0002–8070–7385*

Summary

The purpose of the study is to evaluate the efficacy and safety of a synbiotic in a short-term course (4 weeks), including an extract of garcinia cambogia, probiotics and prebiotics in patients with MS

Materials and methods. The pilot, observational, open-label, non-randomized prospective clinical trial included 20 patients with metabolic syndrome (13 males and 7 females, Me age 42 years).

A biologically active food supplement (synbiotic) "LINNI SLIM" (PharmlandBIO, Republic of Belarus) was used, including an extract of garcinia cambogia (containing 60% hydroxycitric acid, 0.03 g/g), probiotic strains of the genus Bifidobacterium (*B. bifidum, B. animalis ssp lactis, B. longum ssp longum*) CFU/g) — 0.066x 109 CFU/g and Lactobacillus (*L. Acidophilus, L. Plantarum, L. Rhamnosus, L. Casei, L. Crispatus, L. Reuteri, L. Gasseri*) — 0,134 x 109 KOE/г; prebiotics (psyllium husk, microcrystalline cellulose, linseed fiber, inulin, fenugreek). The daily dose of garcinia cambogia is 0.3 g, dietary fiber is 5.16 g. The parameters of nutritional (including bioimpedance analysis) and metabolic status, safety (hepatotoxic effects) and tolerability (gastrointestinal symptoms, 2H-breath test with lactulose and glucose) were evaluated.

Results. There was a significant decrease in serum concentrations of insulin (15.2 [9.7; 23.0] Vs 10.9 [6.6; 16.4] mcU/ml; p=0.002), triglycerides (2.1 [1.4; 2.3] Vs 1.2 [1.2; 1.9] mmol/l; p=0.002), values of the HOMA-IR index (3.77 [2.54; 6.08] Vs 2.50 [1.44; 3.65]; p=0.003) without deviation of serum biomarkers of liver damage. Good tolerability and safety of "LINNI SLIM" was established: the appearance of symptoms of dyspepsia, stool disorders requiring the abolition of dietary supplements, deviations in the results of the 2H-breath test were not registered.

Conclusion. A 4-week course of using the "LINNI SLIM" synbiotic at a daily dose of 10 grams has a positive effect on the metabolic status of the body (reduction of insulin, triglycerides, HOMA-IR — insulin resistance index) with satisfactory safety parameters. The effectiveness and improvement of "metabolic health" allows the use of the "LINNI SLIM" synbiotic in the initial therapy for reducing (controlling) body weight in people suffering from metabolic syndrome on the background of obesity.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, bioimpedance analysis, fiber, garcinia cambogia, hydroxycitric acid, microcrystalline cellulose, synbiotic, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. Принимая во внимание прогресс в понимании отдельных компонентов МС и отдельные современные рекомендации по их ведению, ожирение является основным патологическим состоянием данного синдрома [1].

В силу полифакторности формирования, с одной стороны, и полиорганности поражения – с другой, лечение пациентов с МС носит комплексный характер. Фармакотерапия представлена ограниченным числом лекарственных средств (ЛС), применение которых с учетом коморбидности пациентов предъявляет высокие требования к безопасности.

Растительные препараты представляют собой важный и малоизученный источник потенциальных новых методов лечения, которые могут способствовать ограничению калорийности. В частности, многообещающим растительным средством является гарциния камбоджийская (Garcinia Cambogia) [2]. Биоактивные компоненты, изолированные из гарцинии камбоджийской – гарцинол, гидроксилимонная кислота, мангостин, ксантоквимол [3]. В качестве основного рассматривается гидроксилимонная кислота, эффект которой связывают с воздействием на нейроэндокринные пути (в частности регуляция уровня серотонина), повышающим чувство насыщения с уменьшением потребления пищи, в том числе жира и способствующим метаболической модификации путем повышения окисления жира, снижения его синтеза de novo и глюконеогенеза [4]. Проводятся исследования, уточняющие механизм действия этого растения, в частности влияние на уровни окислительного стресса, накапливается опыт применения относительно влияния на потребление пищи. В ряде исследований обнаружено, что гидроксилимонная кислота способствует снижению массы тела [4].

Актуальным подходом вмешательства у пациентов с МС является воздействие на кишечную микробиоту. С учетом установленной огромной роли микробиома человека в центре внимания исследователей находится связь между микробиомом и ожирением, эндотелиальной дисфункцией, метаболическими эффектами, чувствительностью к инсулину, патофизиологией сахарного диабета (СД) 2 типа и повышением артериального давления (сводные данные И. О. Стома и И. А. Карпов, 2018) [5]. Обоснованием служат различия в составе микробиоты здоровых субъектов и пациентов с СД 2 типа, установленная роль продуцируемых кишечными бактериями короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в снижении уровня воспаления, регуляции пролиферации и дифференцировки клеток и индукции высвобождения гормонов, в регуляции уровня глюкозы крови и метаболизме липидов. Приводятся литературные данные об улучшении чувствительности к инсулину после трансплантации микробиоты кишечника от здоровых доноров реципиентам с МС. Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали, что определенные составы микробиома с собственными профилями продукции КЦЖК оказывали разное воздействие на эпигенетическую регуляцию генов ожирения. Практический акцент ставится на то, что для предотвращения кардиометаболических заболеваний, помимо реализации уже хорошо известных профилактических мероприятий, важно сохранение разнообразного состава кишечного микробиома (сводные данные А. С. Рудой) [6, 7, 8, 9].

Цель исследования – установление эффективности и безопасности синбиотика, включающего экстракт гарцинии камбоджийской, пробиотики и пребиотики, у пациентов с МС при краткосрочном курсе приема (4 недели).

Дизайн – пилотное обсервационное открытое нерандомизированное постмаркетинговое проспективное клиническое исследование.

Материалы и методы

В исследование на базе УО «Белорусский государственный медицинский университет» включено 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин; Me возраста 54 года (min 40 лет, max 61 год), отвечающих критериям МС [1].

Критерии включения: критерии МС, стабильная масса тела (не более ± 5%) за предшествующие исследованию 6 месяцев.

Критерии исключения: обострение хронических заболеваний органов пищеварения; отклонения от нормы сывороточной концентрации билирубина, креатинина и/или более 2-хкратного повышения верхних границ нормы (ВГН) активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамаглютамилтранспептидазы (ГГТП); перенесенная бариатрическая операция; прием других ЛС для лечения ожирения; участие в программе лечения ожирения; соблюдение специальных диет (безглютеновая, с низким содержание FODMAP); лекарственная гиперчувствительность; потребления более 14 единиц алкоголя в неделю; острые инфекционные заболевания; потребление чая, кофе и/или напитков с кофеином (более 8 чашек, 250 мл на каждую чашку).

Изучаемые явления: динамика параметров МС, динамика параметров композиции тела.

Критерии безопасности: концентрация билирубина, креатинина, активность АлАТ, ЩФ, ГГТП в сыворотке крови; дополнительно оценивалась переносимость пациентами «LINNI SLIM», уровень микробиоты тонкой кишки.

Программа исследования включала процедуру скрининга (в течение 14 дней с выполнением базовых исследований и получения информированного согласия на участие в исследовании), периодов лечения (28 дней) и оценки результатов (в течение 1 недели после получения последней дозы БАД). Программа исследования не предполагала специальных диетических ограничений.

Осмотр пациентов с оценкой жалоб, характеристик стула (по Бристольской шкале кала), физикальное обследование проводили в период скрининга, при включении в исследовании и после его окончания.

Из числа пациентов, включенных в исследование, у 16-ти пациентов имело место ожирение 1-й ст., у 2-х – 2 ст., у 1-го – 3 степени. Интегральная оценка на основе ИМТ (Me) составила 30,0 кг/м^2. У 2-х пациентов имела место гипергликемия натощак, по поводу чего они принимали метформин (850 мг/сут). 10 пациентов принимали антигипертензивные ЛС (сартаны). Инфекцию *Helicobacter pylori* имели 9 пациентов, анамнез язвы двенадцатиперстной кишки – 4, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 3.

Лабораторное исследование выполнялось на базе лаборатории «ООО "ПрофЛабДиагностика"». Исходные параметры метаболического статуса представлены *в табл. 1.*

Таблица 1 Параметры метаболического статуса пациентов при включении в исследование (n=20)

Table 1. Parameters of the metabolic status of patients at inclusion in the study (n=20)

Параметры	X	s	Me	Min	Max	P25	P75
Глюкоза, ммоль/л	5,4	0,3	5,3	5,0	6,1	5,2	5,6
Hbc1A,%	5,1	0,3	5,2	4,7	5,6	4,9	5,3
Холестерин, ммоль/л	5,8	1,15	5,9	3,6	7,2	5,5	6,6
Триглицериды, ммоль/л	1,9	0,7	2,1	0,6	2,9	1,4	2,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6	0,5	1,4	0,9	2,5	1,2	1,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4	1,1	3,7	1,0	4,7	2,5	4,4
Инсулин, мкЕд/мл	17,7	9,0	15,2	5,5	35,1	9,7	23,0
HOMA-IR	4,2	2,0	3,8	1,3	7,8	2,5	6,1
Лептин, нг/мл	8,7	5,4	7,3	2,1	21,2	5, 0	12,7

Примечание.
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Hbc1A – гликированный гемоглобин;
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов высокой плотности; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности.

Note.
LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; Hbc1A – glycated hemoglobin; LDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR – insulin resistance index.

Таблица 2 Антропометрические параметры нутритивного статуса пациентов при включении в исследование (n=20)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; InBody – интегральный индекс, отражающий состав тканей тела и телосложение; ВКЖ/ОКЖ – отношении внеклеточной жидкости к общему количеству жидкости.

Table 2. Anthropometric parameters of the nutritional status of patients at inclusion in the study (n=20)

Note. BMI – body mass index; InBody – an integral index that reflects the composition of body tissues and physique; ECF / ECF – the ratio of extracellular fluid to the total amount of fluid.

Параметр	X		Me	Min	Max	P25	P75
Рост, м	1,77	0,09	1,78	1,64	1,97	1,68	1,82
Масса тела, кг	101,9	28,8	94,0	60,4	188,0	84,1	114,6
InBody	67,4	9,33	69,0	52,0	83,0	58,0	74, 0
ИМТ, кг/м^2	32,1	5,93	30,8	20,2	48,4	29,4	34,8
Содержание жира в теле, кг	35,0	15,3	32,7	16,0	81,3	24,4	42,3
Процентное содержание жира,%	33,6	6,6	32,1	23,3	44,8	28,5	39,7
Рейтинг висцеральных жиров (норма 1–9)	14,6	4,54	15,0	6,0	20,0	10,0	20,0
Безжировая масса, кг	66,9	15,8	68,1	44,4	106,7	58,8	72,3
Тощая масса тела, кг	63,1	14,7	64,1	41,8	99,9	55,5	68,4
Масса скелетной мускулатуры, кг	37,6	9,1	38,4	24,3	60,0	32,8	41,1
Общее количество воды в организме, л	49,2	11,5	49,9	32,7	78,1	43,3	53,3
Внутриклеточная вода, л	30,39	7,03	30,9	20,1	47,6	26,7	33,1
Внеклеточная вода, л	18,8	4,5	19,1	12,6	30,5	16,6	20,4
ВКЖ/ОКЖ	0,38	0, 59	0,38	0,37	0,39	0,38	0,38
Масса минералов в костях, кг	3,2	1,1	3,6	2,6	6,8	3,3	4,2
Минералы (некостные), кг	4,63	1,27	4,41	3,03	8,08	4,0	5,07
Протеин, кг	13,1	3,0	13,3	8,7	20,5	11,5	14,3
Активная масса клеток, кг	43,5	10,03	44,3	28,8	68, 0	38,2	47,4
Индекс массы скелетной мускулатуры	11,7	11,2	9, 0	6,4	52, 0	8, 0	9,5
Уровень базального метаболизма, Ккал	1815,7	340,5	1840,0	1330,0	2674,0	1640,	1932,0

Исходно индекс HOMA-IR превышал нормальные значения (2,77) у 17 из 20 участников исследования).

Нутритивный статус с интегральной компьютерной оценкой композиционного состава тела проводили на основе биоимпедансометрии с использованием анализатора InBody 570 на базе ООО «Центр спортивной реабилитации НЕО» при включении в исследование и после его окончания. Исходные антропометрические параметры нутритивного статуса пациентов представлены *в табл. 2*.

^{2}Н-дыхательный тест с лактулозой и ^{2}Н-дыхательный тест с глюкозой проводились при включении в исследование и после его окончания (через 4 недели) на базе УЗ «10 городская клиническая больница» г. Минска для диагностики синдрома избыточного бактериального роста.^{13}С-уреазный дыхательный тест для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* проводился при включении в исследование на базе УЗ «10 городская клиническая больница» г. Минска

Применялся БАД «LINNI SLIM» (ФармлэндБИО, Республика Беларусь), включающий экстракт гарцинии камбоджийской (0,03 г/г), содержащий 60% гидроксилимонной кислоты, пробиотические штаммы рода *Bifidobacterium* (0,066 × 10^9 КОЕ/г; виды *B. bifidum, B. animalis ssp lactis, B. longum ssp longum*) и *Lactobacillus* (0,134 × 10^9 КОЕ/г; виды *L. Acidophilus, L. Plantarum, L. Rhamnosus, L. Casei, L. Crispatus, L. Reuteri, L. Gasseri*), пребиотики

(шелуха семян подорожника, микрокристаллическая целлюлоза, клетчатка льняная, инулин, пажитник сенной). Суточная доза 10 грамм (5 г 2 раза в день после еды) и включала гарцинии камбоджийской 0,3 г, пищевых волокон 5,16 г. (растворимых – 4,06 г. и нерастворимых 1,1 г.). Курс лечения составлял 4 недели, после чего оценивались параметры нутритивного, метаболического статуса, безопасности (сывороточная концентрация билирубина, креатинина, мочевой кислоты, активность аланиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы), переносимость (желудочно-кишечные симптомы,^{2}H-дыхательный тест с лактулозой и глюкозой).

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 12.0 for Windows». Описательные характеристики представлены в виде абсолютных и относительных величин (%), непараметрических показателей – медианы (Me), 25 и 75 квартилей (P25 и P75). Для оценки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий критерий Вилкоксона (Т-критерий) с построением графиков Box-Whisker plot. Анализ связи двух количественных признаков осуществлялся с помощью корреляционного анализа Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ исходных и полученных после окончания лечения результатов лабораторного исследования, характеризующих метаболический статус пациентов, показал значимую положительную динамику ряда ключевых параметров углеводного и жирового обмена (*табл. 3*).

Исходно индекс HOMA-IR превышал нормальные значения (2,77) у 11 из 20 участников исследования и его медиана составила 3,77 [2,54; 6,08]. Сравнение результатов расчета индекса HOMA-IR в динамике показало значимое его снижение на 33,5% (p=0,003) (*рис. 1*).

Одним из факторов, объясняющих выраженный «метаболический эффект» БАД, может являться никотиновая кислота и кумарин, как основные компоненты химического состава пажитника сенного. При этом важно отметить, что исходный уровень глюкозы (венозная кровь) и гликированного гемоглобина (Hbc1A) в 95% (19/20) пациентов не превышали ВГН и после окончания исследования оставались в пределах референсного диапазона нормативных величин. Незначительное увеличение в динамике уровня HbA1 с 5,1 ± 0,3 до 5,5 ± 0,09 (p=0,001) объяснялось скрытыми нарушениями углеводного обмена в предшествующие, как вариант до 3,0 месяцев до начала исследования периоде, что ставит вопрос о необходимости мониторинга данного показателя в течение более длительного промежутка времени.

Сравнение показателей липидного обмена выявило наиболее выраженное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови практически в два раза – на 44,8% – с 2,1 ± 0,7 до 1,16 ± 0,7 ммоль/л (*рис. 2*).

Гиполипидемическое действие БАД «LINNI SLIM» в большей степени может быть обусловлено эффектами псиллиума, что подтверждается многочисленными клиническими, в том числе рандомизированными исследованиями (РКИ) [10]. Эффект обусловлен связыванием желчных кислот (ЖК) в просвете тонкой кишки с дальнейшим препятствием их обратного всасывания. «Блокада» энтерогепатической циркуляции холестерина вызывает компенсаторную реакции вторичного синтеза ЖК из внутриклеточного холестерина посредством активации внутриклеточной 7α-гидроксилазы. Как результат повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов с увеличением экстракция ХС-ЛПНП из крови и снижению уровня холестерина в плазме крови. Второй механизм рассматривается через призму пробиотического действия препарата – повышение выработки КЦЖК, классически ингибирующих ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина [11].

Кроме того, физиологические эффекты регулярного приема клетчатки Plantago Psyllium во многом связывают и с ее растворимостью. Входящий в состав биокомплекса оболочка семян особого сорта подорожника Plantago Psyllium, является богатым природным источником растворимой клетчатки (до 70%), волокна которой обладают высокой гигроскопичностью и впитывают в 10–15 раз влаги больше их собственного веса.

Исходно гиперлептинемия (референтный уровень <7,6 нг/мл) зарегистрирована у 14 из 20 пациентов, что свидетельствует о лептинорезистентности и ассоциируется с более тяжелым течением метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (НАЖБП), свойственной МС [12, 13]. Значимого эффекта, исследуемого БАД «LINNI SLIM» в отношении уровня сывороточного лептина, как косвенного признака объема жировых накоплений, не отмечено (p=0,33). При этом уровень лептина коррелировал с параметрами ожирения, демонстрируя выраженные связи с ИМТ (r_s = 0,66, p <0,05), с долями общего (r_s = 0,7, p <0,05) и висцерального (r_s = 0,63, p <0,05) жира, отражающими жировые запасы организма [14]. Известно, что уровень циркулирующего лептина повышается по мере увеличения его синтеза жировой тканью, реализует анорексигенное, катаболическое, липолитическое и гипогликемическое действие, которое формируется через механизм отрицательной обратной связи, стимулируя 1POMC-нейроны и ингибируя активность NPY/AgRP-клеток в гипоталамусе [15]. Анорексигенный эффект «LINNI SLIM» (чувство сытости) отмечали только 3 пациента из 19.

Достижение значимых результатов при оценке динамики массы тела после применения «Linni Slim» не предполагалось дизайном исследования в силу короткого интервала времени наблюдения – современные рекомендации обозначают снижение массы тела на 5–10% за 3–6 месяцев терапии

Таблица 3 Динамика метаболических параметров

Table 3. Dynamics of metabolic parameters

Параметры	Исходные Me [P25; P75] n=20	После лечения Me [P25; P75] n=19	Т-критерий	P
Глюкоза, ммоль/л	5,4[5,2; 5,6]	5,4 [5,0; 5,7]	43,5	0,88
Hbc1A,%	5,1 [4,9; 5,3]	5,5 [5,2; 5,7]	0	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	15,2 [9,7; 23,0]	10,9 [6,6; 16,4]	6,0	0,002
HOMA-IR	3,77 [2,54; 6,08]	2,5 [1,44; 3,65]	7,0	0,003
Холестерин, ммоль/л	5,9 [5,5; 6,6]	5,2 [4,8; 6,3]	33,5	0,13
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,4; 2,3]	1,2 [1,2; 1,9]	5,0	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,9]	1,3 [1,2; 1,8]	22,5	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 [2,5; 4,4]	3,1 [2,7; 4,3]	52,0	0,7
Лептин, нг/мл	7,3 [5,0;12,7]	5,4 [4,0;11,1]	43,0	0,33

Примечание.
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Hbc1A – гликированный гемоглобин;
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов высокой плотности; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности.

Note.
LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; Hbc1A – glycated hemoglobin; LDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR – insulin resistance index.

Рисунок 1. Динамика значения индекса HOMA-IR (n=19). Показаны срединные значения (mean, – среднее арифметическое) и значения разброса в выборках (SE, SD); HOMA – индекс инсулинорезистентности (HOMA-к – контроль).

Figure 1. Dynamics of the HOMA-IR index value (n=19). Median values (mean, – arithmetic mean) and scatter values in samples (SE, SD) are shown; HOMA – insulin resistance index (HOMA-c – control).

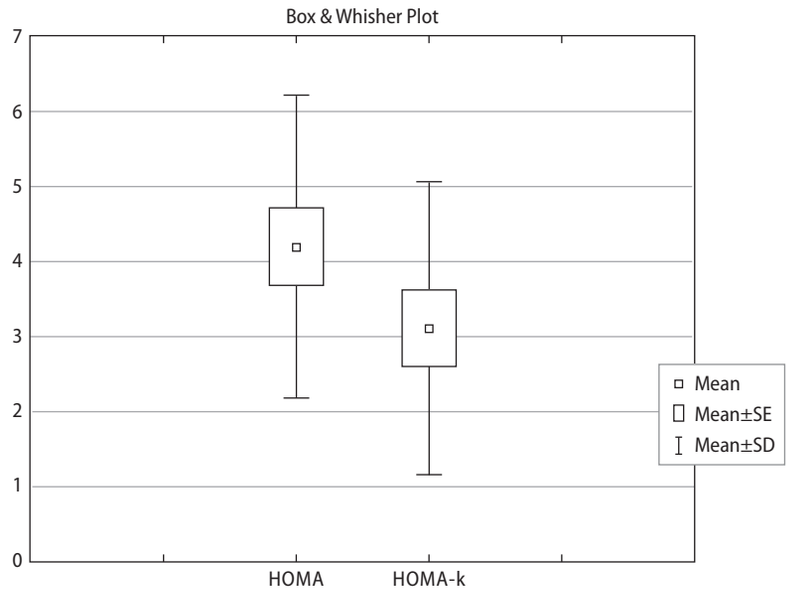
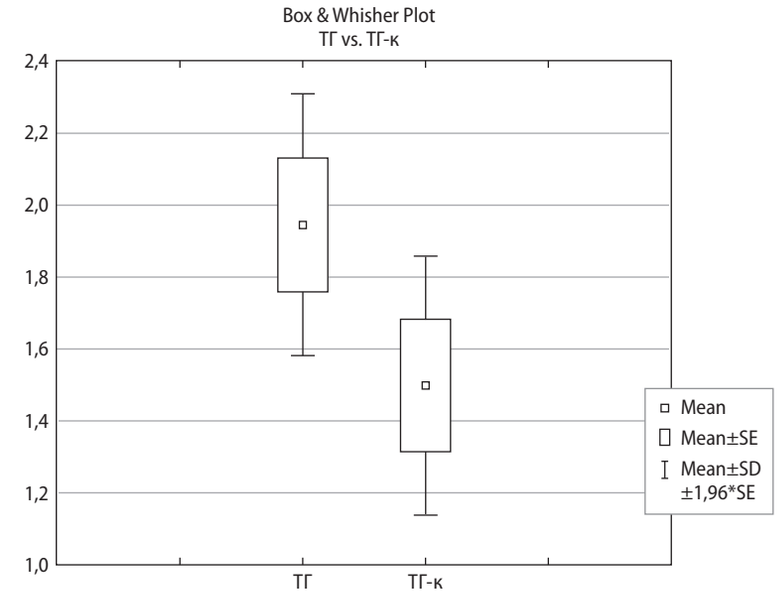


Рисунок 2. Динамика триглицеридов сыворотки крови (n=19). Показаны срединные значения (mean, – среднее арифметическое) и значения разброса в выборках (SE, SD). ТГ – триглецериды (ТГ - к – контроль).

Figure 2. Dynamics of blood serum triglycerides (n=19). Median values (mean, – arithmetic mean) and scatter values in samples (SE, SD) are shown. TG – triglycerides (TG-c – control).



и удержание результата в течение года, а «клиническая» значимость в целом рассматривается при потере веса в 2,5 кг. [16]. Можно лишь отметить, что у 7 из 19 пациентов, закончивших курс лечения, масса тела снизилась, – максимально на 1,5 кг. Однако, значимых различий массы тела и/или ИМТ до и после вмешательства не выявлено ($p<0,5$), в том числе и по изменениям интегрального показателя IndexBody ($p<0,07$), безжировой и тощей массы тела ($p<0,1$), массы скелетной мускулатуры ($p<0,2$).

Вместе с тем, фокус исследования был направлен на динамику композиционного состава тела с акцентом на два компартмента – жировой ткани и воды. Параллельно определялись метаболический потенциал и пластичность организма на основании оценки, включающей жировую часть массы тела, активную клеточную массу и состояние полноценности клеточных мембран.

Результаты сравнения основных параметров биоимпедансного исследования в динамике представлены *в табл. 4*.

Общее содержание жира в теле, включающего в себя как подкожный, так и висцеральный жир в процессе приема БАД в динамике уменьшилось на 0,5 кг, но не значимо ($p=0,6$). Метрикой сигнатуры любого анализа состава тела является процент телесного жира в организме, который исходно значительно превышал границы нормативных величин – 32,1% (Me) (диапазон нормы у здоровых мужчин 10–20% и 18–28% – у женщин) и в динамике также не изменился ($p=0,2$). Рейтинг висцеральных жиров (норма 1–9) не различался до и после вмешательства и составил 15,0 [11; 20,0] Vs 15,0 [11; 21,0] ($p=0,3$). Полученные результаты вполне согласуются с установленным фатом того, что проблема ожирения, как правило и/или исключительно, связана с профицитом калорий, что не предусматривалось дизайном исследования для исключения «конфаудинг-эффекта» (эффекта «входящего фактора») [16]. При этом растительные БАДы приводят к незначительной потере веса даже по сравнению с плацебо, что призывает исследователей изучать не краткосрочные, а долгосрочные эффект БАДов на здоровье – не менее 2.0 мес.

Относительно эффектов гидроксилимонной кислоты в метаанализе, включающем 18 РКИ применения различных комбинаций экстракта гарцинии (дозы от 50 до 1280 мг, доли гидроксилимонной кислоты 50–60%) с пищевыми волокнами длительностью от 2 до 6 месяцев (в т.ч. с перерывами) в 12 показаны эффекты: уменьшение массы тела – в 7-ми, индекса массы тела (ИМТ) – в 4-х, общего количества жира – в 6-ти, висцерального жира – в 2-х, подкожного жира разных локализаций – в 2-х, окружности талии – в 4-ёх и бедер – в 3-х, уменьшение потребления жира – в 2-х РКИ, в том числе их сочетаний. Следует отметить, что все 12 РКИ, в результате которых получены положительные эффекты в отношении жировой массы тела, имели продолжительность лечения не менее 2 месяцев.

Важный интерес представляла оценка водного баланса. Исходные нарушения гидратации, свидетельствующие о наличии отечности тканей и/или превышении внеклеточной жидкости (ВКЖ) – показателя отношения ВКЖ к общему количеству жидкости (воды) (ОКЖ) выше 0,390, были отмечены только у 1-го человека. Одновременно Me и межквартильные интервалы показателя ВКЖ/ОКЖ и до, и после вмешательства составляли 0,380 [0,376 – min и 0,384 – max], что соответствовало диапазону нормы здоровых лиц (0,380 [0,360–0,390]). Вместе с тем, практическое значение представляла оценка динамики уровня ВКЖ, а именно её отношение к ОКЖ. На фоне приема БАД отмечалась одновременно тенденция как к уменьшению общего количества воды в организме – ОКЖ в динамике (критерий T = 30; $p=0,08$), так и значимое снижение ВКЖ / ОКЖ (критерий T = 24; $p=0,04$). Выявленный факт может представлять значимый клинический интерес из-за косвенного влияния на Na-уретический механизм развития артериальной гипертонии. По данным крупного исследования «ACCOMPLISH», у лиц с ожирением в отличие от лиц с нормальной массой тела, имеются скрытые изменения / нарушения гидратации тканей, в связи с чем оправдана и эффективна терапия, основанная на приеме тиазидного диуретика [17]. Положительные изменения водного баланса на фоне приема «LINNI SLIM» несомненно на физиологическом уровне могут опосредовать позитивные эффекты функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на регуляцию артериального давления, как компонента МС. Следует отметить, что рассматриваемый «псевдодиуретический эффект» синбиотика не оказывал негативного влияния на минеральный обмен организма по результатам отсутствия динамики относительного содержания костных ($p < 0,9$) и общих ($p < 0,4$) минералов. Последние составляют 5–6% от общего веса тела и не являются источниками энергии, но являются базовыми элементами, определяющими состояние организма.

В динамике также была отмечена тенденция к уменьшению уровня базального метаболизма ($p=0,09$), что отражало снижение количества калорий, необходимых для поддержания основных жизненных функций [18]. С учетом статистической поправки на отсутствие разницы в безжировой и жировой массах тела в динамике, а также клеточной массы (общая масса всех клеточных элементов, образующих метаболически активные ткани тела – ВКЖ и белки (Протеин), являющиеся главными компоненты мышц) ($p=0,3$), можно судить о положительном влиянии БАД на метаболическую пластичность организма. В частности, снижение расхода энергии, обычно сопровождает снижение массы тела, правда с ссылкой на то, что имеющиеся доказательства приемлемы в отношении энергетического гомеостаза, касаемо ряда недавних находок на грызунах, но не в исследованиях на людях.

С учетом наличия в составе препарата экстракта гарцинии камбоджийской (в суточной дозе 0,3 мг доля гидроксилимонной кислоты 60%) и внимания к безопасности растительных препаратов [19] представляли интерес результаты мониторинга биохимических параметров, являющихся стандартными биомаркерами лекарственного поражения печени. Как видно из представленных данных в таблице 5, сравнение результатов до и после 4-хнедельного курса приема «LINNI SLIM» не сопровождалось отклонением лабораторных данных.

Таблица 4 Динамика параметров нутритивного статуса (биоимпедансный анализ) (n=19)

Примечание. InBody – интегральный индекс, отражающий состав тканей тела и телосложение; ВКЖ/ОКЖ – отношении внеклеточной жидкости к общему количеству жидкости.

Table 4. Dynamics of nutritional status parameters (bioimpedance analysis) (n=19)

Note. BMI – body mass index; InBody – an integral index that reflects the composition of body tissues and physique; ECF / ECF – the ratio of extracellular fluid to the total amount of fluid.

Параметры	Исходные Me [P25; P75]	После лечения Me [P25; P75]	Т-критерий	p
InBody, баллы	69,03 [58,0; 74,0]	69,0 [59,0; 72,0]	23,5	0,07
ИМТ, кг/м^2	30,8 [29,4; 34,8]	31,2 [28,8; 34,5]	41,1	0,5
Масса тела, кг	94,0 [60,4; 188,0]	94,6 [62,4; 184,3]	39,5	0,4
Содержание жира в теле, кг	32,7 [24,4; 42,3]	32,2 [25,4; 39,9]	50,0	0,6
Процентное содержание жира в организме,%	32,1 [28,5; 39,7]	33,2 [28,8; 39,1]	37,0	0,2
Висцеральный жир, рейтинг	15,0 [10; 20,0]	15,0 [11; 20,0]	8,0	0,3
Безжировая масса, кг	68,1 [58,8; 72,3]	65,5 [58,1; 72,0]	33,0	0,1
Тощая масса тела, кг	64,1 [55,5; 68,4]	61,4 [54,7; 68,0]	39,0	0,1
Масса скелетной мускулатуры, кг	38,4 [32,8; 41,1]	36,9 [32,6; 40,8]	31,0	0,2
Общее количество воды в организме, л	49,9 [43,3; 53,3]	47,98 [42,6; 52,9]	30,0	0, 08
Внутриклеточная жидкость (вода), л	30,9 [26,7; 33,1]	29,8 [26,5; 32,8	29,0	0,14
Внеклеточная жидкость (вода), л	19,1 [16,6; 20,4]	18,02 [16,1; 20,1]	24,0	0,04
ВКЖ/ОКЖ	0,3830 [0,379; 0,384]	0,3781 [0,376; 0,381]	11,0	0,005
Масса минералов в костях, кг	3,6 [3,3; 4,2]	3,8 [3,3; 4,2]	57,0	0,9
Минералы (некостные), кг	4,4 [4,0; 5,1]	4,6 [4,0; 5,0]	46,0	0,4
Протеин, кг	13,3 [11,5; 14,3]	12,9 [11,4; 14,2]	27,0	0,2
Активная масса клеток, кг	43,5 [38,2; 47,4]	40,4 [33,2; 46,7]	39,5	0,3
Индекс массы скелетной мускулатуры	9,0 [8,0; 9,5]	8,9 [8,4; 9,5]	39,5	0,3
Уровень базального метаболизма, Ккал	1840,0 [1640; 1932]	1786,0 [1624; 1925]	31,5	0, 09

Таблица 5 Динамика биохимических параметров сыворотки крови (n=19)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – Гамма-глутамилтранспептидаза.

Table 5. Dynamics of biochemical parameters of blood serum (n=19)

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; AP – Alkaline phosphatase; GGTP – Gamma-glutamyl transpeptidase.

Параметр	Исходные Me [P25; P75]	После лечения Me [P25; P75]	Т-критерий	p
Билирубин, мкмоль/л	9,2 [P6,6; P10,5]	7,7 [P6,5; P11,7]	59	0,9
Креатинин, мкмоль/л	90,4 [P76,9; P99,5]	87,8 [P83,2; P93,0]	37	0,2
Мочевая кислота, ммоль/л	368,7 [P228,8; P403,4]	332,4 [P251,0; P407,0]	44	0,36
АлАТ, Е/л	30,4 [P21,6; P37,0]	35,2 [P25,8; P38,0]	43	0,33
ЩФ, Е/л	76,4 [P64,0; P82,3]	79,7 [P67,6; P88,0]	37	0,2
ГГТП, Е/л	33,6 [P28,2; P51,0]	32,1 [P23,5; P45,4]	21	0,03

Активность ГГТП у пациентов при включении в исследование находилась в пределах 23,5 (min) Е/л – 107,7 Е/л (max). Единичные случаи превышения верхнего референтного отсекающего значения не сопровождались повышением ЩФ. Сывороточная ГГТП широко используется в качестве маркера поражения печени, индикатора потребления алкоголя и принимается во внимание при приеме ЛС, являющихся индукторами ГГТП. При этом, изолированное (без подъема ЩФ) повышение ГГТП рассматривается в иных аспектах, в том числе в качестве маркера сердечно-сосудистого риска. В базе данных PubMED, по ключевым словам, «GGTP», «cardiovascular risk» на 27.03.2022 г. содержится 555 публикаций. В частности, в последние годы достигнуты успехи в понимании физиологической роли ГГТП в противодействии окислительному стрессу, приводящему

к увеличению производства свободных радикалов и угрозе истощения глутатиона; определены связи между сывороточной ГГТП и риском ишемической болезни сердца, СД 2 типа и инфаркта головного мозга и более высокой смертоносностью в целом (относительно из-за связи между ГГТП и другими факторами риска, частично потому, что ГГТП является независимым предиктором риска). По мнению исследователей, знания о физиологической роли ГГТП, факторах МС, НАЖБП могут быть объединены в интегрированное представление [20, 21, 22, 23, 24, 25].

При анализе динамики ГГТП обращало на себя внимание небольшое снижение активности ГГТП после приема синбиотика (p=0,05). С учетом имеющихся данных о ГГТП как маркера кардиоваскулярного риска, полученные в результате исследования данные о снижении ГГТП могут рассматриваться как важный терапевтический эффект изучаемого БАД и стать основанием для отдельного изучения данного эффекта у пациентов с НАЖБП.

В результате исследования доказан четкий эффект поддержания деятельности желудочно-кишечного тракта (моторно-эвакуаторной функции кишечника) в виде значительного улучшения функционального состояния (ветрогонное действие и уменьшение метеоризма), регуляции моторики кишечника, уменьшения времени транзита пищевой массы, обеспечения формирования стула.

Мониторинг желудочно-кишечных симптомов показал, что изменения частоты и характера стула в связи с реализацией свойств, входящих в состав БАД пищевых волокон с появлением вздутие живота, диарея, запор, требующих отмены препарата ни у одного пациента не отмечено. Транзиторный метеоризм на 7–10 день приема БАД, не причиняющий беспокойства, отмечало 3 пациента.

По данным ^{2}H-дыхательный тест с лактулозой и с глюкозой после окончания лечения ни в одном случае не выявили интолерантность субстрата (глюкозы, галактозы). Таким образом, доза пребиотика и длина цепи пребиотических субстанций в продукте «LINNI SLIM» была оптимальной. В противном случае, более короткие молекулы (например, инулин) метаболизируются быстро и преимущественно в проксимальном отделе толстой кишки, а более длинные цепи (например, пищевые волокна и полисахариды), напротив, ферментируются медленнее и преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, что увеличивало бы риск развития побочных эффектов (в частности, метеоризма). Полученные нами данные, позволяют сделать выводы, что ферментируемость и вязкость растительных компонентов БАД «LINNI SLIM», включая указания на антиоксидантные свойства, связанные с диетарной клетчаткой (в том числе не обсуждаемые в данной статье эффекты микрокристаллической целлюлозы, клетчатки льняной, инулина и пробиотической субстанции), вносят существенный вклад в снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение показателей «метаболического здоровья» [26].

Из 20 пациентов, включенных в исследование 1 пациент выбыл по причине социального характера, не связанной с исследованием), что служит высоким показателем приемлемости вмешательства для пациента.

Врачу необходимо понимание пользы и риска, связанных с применением БАД, для правильного выбора терапевтического потенциала в лечении МС на фоне ожирения.

Выводы

1. 4-недельный курс приема многокомпонентной БАД – синбиотика «LINNI SLIM» (гарциния камбоджийская (0,03/г), содержащая 60% гидроксилимонной кислоты, пробиотические штаммы рода *Bifidobacterium* 0,066 х 10^{9} КОЕ/г) и рода *Lactobacillus* 0,134 х 10^{9} КОЕ/г, пребиотики) в суточной дозе 10 г положительно влияет на метаболический статус организма (статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови инсулина (с 15,2 [9,7; 23,0] до 10,9 [6,6; 16,4] мкЕд/мл; p=0,002), триглицеридов (с 2,1 [1,4; 2,3] до 1,2 [1,2; 1,9] ммоль/л; p=0,002), значений индекса HOMA-IR (с 3,77 [2,54; 6,08] до 2,50 [1,44; 3,65]; p=0,003).
2. Случаев отклонения сывороточных биомаркеров поражения печени после 4-недельного применения БАД «LINNI SLIM» не отмечено.
3. Установлена хорошая переносимость и безопасность «LINNI SLIM»: ни в одном случае не было зарегистрировано появления симптомов диспепсии, нарушения стула, требующих отмены БАД, отклонения результатов 2Н-дыхательного теста с лактулозой и глюкозой.
4. Прием синбиотика «LINNI SLIM» безопасен и эффективен в отношении улучшения показателей «метаболического здоровья», что позволяет его использовать в качестве стартовой терапии по снижению (контролю) массы тела лицам страдающим метаболическим синдромом на фоне ожирения.

Литература | References

1. Dobrowolski P., Prejbisz A., Kuryłowicz A. et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022 Aug 30;18(5):1133–1156. doi: 10.5114/aoms/152921.
2. Haber S.L., Awwad O., Phillips A., Park A.E., Pham T.M. *Garcinia cambogia* for weight loss. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jan 15;75(2):17–22. doi: 10.2146/ajhp160915.

3. Chuah L. O., Ho W. Y., Beh B. K., Yeap S. K. Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (–)-HCA. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:751658. doi: 10.1155/2013/751658.
4. Andueza N., Giner R. M., Portillo M. P. Risks Associated with the Use of Garcinia as a Nutritional Complement to Lose Weight. *Nutrients*. 2021 Jan 29;13(2):450. doi: 10.3390/nu13020450.
5. Stoma I. O., Karpov I. A. [Human microbiome]. Minsk. Doctor of Design Publ., 2018, 122 P. (in Russ.)

   Стома И. О. Микробиом человека / И. О. Стома, И. А. Карпов. – Минск: Доктор дизайн, 2018. – 122 с.
6. Rudoy A. S. How Does Microbiota Form Rheumatic Diseases? Part 1. *Prescription*. 2020;(6):893–904. (in Russ.) doi: 10.34883/PI.2020.23.6.0010.

   Рудой А. С. Как микробиота формирует ревматические заболевания? Часть 1 // Рецепт. – 2020. – № 6. – С. 893–904. doi: 10.34883/PI.2020.23.6.0010.
7. Rudoy A. S. How Does Microbiota Form Rheumatic Diseases? Part 3 *Prescription*. 2021;(2):217–225. (in Russ.) doi: 10.34883/PI.2021.24.2.004.

   Рудой А. С. Как микробиота формирует ревматические заболевания? Часть 3 // Рецепт. – 2021. – № 2. – С. 217–225. doi: 10.34883/PI.2021.24.2.004.
8. Rudoy A. S., Chernysh O. V. Metabolic syndrome: a modern view on the problem. *Military medicine*. 2016;(1):107–114. (in Russ.)

   Рудой, А. С. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему / А.С Рудой, О. В. Черныш // Военная медицина, Минск. - 2016. - N 1. - С. 107–114.
9. Rudoy A. S., Bova A. A., Chernysh O. V. Obesity as a modifiable factor in the formation of colorectal cancer. *Meditsinskie novosti*. 2018;(6):29–34. (in Russ.)

   Рудой, А. С. Ожирение как модифицируемый фактор формирования колоректального рака / Рудой А. С., Бова А. А., Черныш О. В. Медицинские новости. – 2018. - N 6. – С. 29–34.
10. Levchenko S. V., Komissarenko I. A. Estimation of hypolipidemic psillium effect in gastroenterologic patients with lipid metabolism disorders. *Therapy*. 2018;(2):56–64. (in Russ.)

    Левченко С., Комиссаренко И. А. Оценка гиполипидемического действия псиллиума у гастроэнтерологических больных с нарушением липидного обмена. Терапия. - 2018. - N 2. - С.56–64.
11. Wang Z. Q., Zuberi A. R., Zhang X. H., Macgowan J., Qin J., Ye X., Son L., Wu Q., Lian K., Cefalu W. T. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007 Dec;56(12):1635–42. doi: 10.1016/j.metabol.2007.07.004.
12. Krolevets T. S., Livzan M. A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):43–51. (In Russ.)

    Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):43–51.
13. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver – the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011;83(1–2):124–33. doi: 10.1159/000318741.
14. Page-Wilson G., Meece K., White A., Rosenbaum M., Leibel R. L., Smiley R., Wardlaw S. L. Proopiomelanocortin, agouti-related protein, and leptin in human cerebrospinal fluid: correlations with body weight and adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Sep 1;309(5): E458–65. doi: 10.1152/ajpendo.00206.2015.
15. Deck C. A., Honeycutt J. L., Cheung E., Reynolds H. M., Borski R. J. Assessing the Functional Role of Leptin in Energy Homeostasis and the Stress Response in Vertebrates. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Apr 7;8:63. doi: 10.3389/fendo.2017.00063.
16. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12714.

    Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и Соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714.
17. Weber M. A., Jamerson K., Bakris G. L., Weir M. R., Zappe D., Zhang Y., Dahlof B., Velazquez E. J., Pitt B. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Feb 16;381(9866):537–45. doi: 10.1016/S0140–6736(12)61343–9.
18. Astrup A., Gøtzsche P. C., van de Werken K., Ranneries C., Toubro S., Raben A., Buemann B. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jun;69(6):1117–22. doi: 10.1093/ajcn/69.6.1117.
19. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative:. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
20. Seo Y., Aonuma K. Gamma-Glutamyl Transferase as a Risk Biomarker of Cardiovascular Disease- Does It Have Another Face? *Circ J*. 2017 May 25;81(6):783–785. doi: 10.1253/circj.CJ-17–0409.
21. Park M. J., Choi K. M. Association between Variability of Metabolic Risk Factors and Cardiometabolic Outcomes. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):49–62. doi: 10.4093/dmj.2021.0316.
22. Nkeck J. R., Ida C. M., Koe V. N. et al. Gamma glutamyl transferases in association with cardiovascular risk scores in non-diabetic hypertensive Cameroonians: preliminary data from HYRICCA study. *BMC Res Notes*. 2022 Sep 15;15(1):300. doi: 10.1186/s13104–022–06190–1.
23. Brennan P. N., Dillon J. F., Tapper E. B. Gamma-Glutamyl Transferase (γ-GT) – an old dog with new tricks? *Liver Int*. 2022 Jan;42(1):9–15. doi: 10.1111/liv.15099.
24. Ho F. K., Ferguson L. D., Celis-Morales C.A. et al. Association of gamma-glutamyltransferase levels with total mortality, liver-related and cardiovascular outcomes: A prospective cohort study in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*. 2022 May 12;48:101435. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101435.
25. He Y., Huang M., Li Z., Cheng Q., Liu Y., Xue X., Xu Y., Zheng Y., Li L., Gao S., Yu C. Association of Serum γ-Glutamyltransferase With C-Reactive Protein Levels in Patients With Coronary Heart Disease. *Angiology*. 2022 Sep 6:33197221121013. doi: 10.1177/00033197221121013.
26. Makharia G., Gibson P. R., Bai J. C., Karakan T., Lee Y. Y., Collins L., Muir J., Oruc N., Quigley E., Sanders D. S., Tuck C., Yurdaydin C., Le Mair A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Diet and the Gut. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Jan 1;56(1):1–15. doi: 10.1097/MCG.0000000000001588.