DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389

Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике

В.А. Дударева¹, М.Л. Максимов², И.Г. Дядикова¹, А.А. Звегинцева², В.О. Вовк³,
А.А. Шикалева⁴

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

³ГБУ РО «РОКБ», Ростов-на-Дону, Россия

⁴ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема ожирения, приводящая к различным метаболическим нарушениям, находится в центре внимания современного здравоохранения. Только около 4–5% больных с метаболическим синдромом могут достичь положительных результатов лечения без дополнительной фармакотерапии. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Эндоканнабиноидная система (ЭКС) привлекает широкое внимание медицинской общественности в связи с ее участием в осуществлении поведенческих и мозговых функций, а также с потенциалом ЭКС в качестве терапевтической мишени при целом ряде периферических и нервно-психических заболеваний. Из известных к настоящему времени каннабиноидных рецепторов в развитии ожирения играют роль рецепторы 1 типа. Установлено, что при блокаде данных рецепторов в гипоталамусе происходит снижение аппетита, в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности. В данной статье рассматриваются результаты экспериментальных и клинических исследований препарата Диетресса, который представляет собой аффинно очищенные антитела к каннабиноидному рецептору 1 типа. Представлено клиническое наблюдение пациента с ожирением с разбором медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, метаболический синдром, диета, эндоканнабиноидная система, каннабиноиды, каннабиноидные рецепторы, аффинно очищенные антитела.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дударева В.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г. и др. Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):382–389. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389.

Role of endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity: how can we help a patient? From theory to practice

V.A. Dudareva¹, M.L. Maksimov², I.G. Djadikova¹, A.A. Zveginceva², V.O. Vovk³, A.A. Shikaleva⁴

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

³Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Obesity that results in various metabolic disorders is one of the central concerns of modern healthcare system. Only 4% to 5% of patients with metabolic syndrome achieve favorable outcomes without any additional pharmacotherapy. Therefore, many patients require weight-loss drugs in addition to non-pharmacological treatments. The endocannabinoid system and the drugs that affect its functions receive a widespread attention of medical society due to its effects on behavioral and cerebral functions and its potential use as a therapeutic “target” in various peripheral and neurological psychiatric disorders. Among known to date cannabinoid receptors, type 1 receptors play a role in the development of obesity. It was demonstrated that the blockade of these receptors in the hypothalamus reduces appetite, inhibits adipocyte activation in peripheral tissues, prevents lipogenesis, and increases the level of adiponectin. The result is the decreased levels of atherogenic lipoproteins and improved insulin resistance. This article addresses the results of fundamental and clinical studies on Dietressa, a drug composed of affine-purified antibodies to cannabinoid receptor 1. Case report of a patient with obesity that analyzes pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment approaches is described.

KEYWORDS: obesity, metabolic syndrome, diet, endocannabinoid system, cannabinoids, cannabinoid receptors, affine-purified antibodies.

FOR CITATION: Dudareva V.A., Maksimov M.L., Djadikova I.G. et al. Role of endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity: how can we help a patient? From theory to practice. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):382–389. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — серьезная медико-социальная проблема мирового уровня, приобретающая глобальный масштаб в связи с увеличением показателей распространенности

данной патологии как в странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 300–475 млн человек, страдающих ожирением. Про-

гнозируется, что к 2025 г. ожирение будет диагностировано у одной пятой части лиц трудоспособного возраста [2]. По последним данным ВОЗ, в Европейском регионе вызывает беспокойство зафиксированный высокий рост показателей, свидетельствующих об ожирении и избыточной массе тела, обусловленных нездоровым образом жизни. В последнем информационном бюллетене по вопросам ожирения на официальном сайте ВОЗ зафиксировано увеличение числа людей, страдающих ожирением, с 1975 по 2016 г. второе, из них 650 млн взрослых и каждый третий ребенок старше 11 лет с избытком массы тела и ожирением. Причем темпы роста ожирения у детей более значимы, чем у взрослых. Наблюдается порочный круг, когда ожирение как самостоятельное хроническое неинфекционное заболевание провоцирует развитие других неинфекционных заболеваний, а также высокий рост затрат здравоохранения и смертности [3–6].

В настоящее время проблема ожирения стала еще более актуальной в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Установлено, что восприимчивость к острому респираторному дистресс-синдрому, основной причине смертности от COVID-19, значительно выше среди людей с ожирением [7].

Важно отметить, что ожирение тесно связано с различными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа и различные виды рака. Для ожирения характерны инсулинорезистентность, дисфункциональный энергетический гомеостаз, способствующий развитию метаболического синдрома, поражение жировой ткани (ЖТ), связанное с местным воспалением, гипоксией и клеточным стрессом, измененное высвобождение цитокинов, хроническое системное воспаление, нарушение иммунного ответа, атеросклероз, а также изменение структуры и функции сердца, связанные с повышенным риском ССЗ. Большинство этих признаков имеют прямое или косвенное негативное влияние на хорошо сбалансированную систему иммунного надзора, что приводит к нарушению иммунного ответа, неправильному хемотаксису и нарушению регуляции дифференцировки иммунных клеток [8]. Важно подчеркнуть, что неконтролируемый уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [9]. Во время инфекции неконтролируемая сывороточная глюкоза может прямо или косвенно нарушать функцию иммунных клеток через образование оксидантов и продуктов гликирования [10].

Поскольку ЖТ содержит почти все компоненты для входа SARS-CoV-2 в клетки и выхода из них, а некоторые из этих компонентов активно участвуют в воспалении и иммунном ответе, возникает соблазн предположить, что ЖТ, особенно у пациентов с ожирением, может служить органом-мишенью SARS-CoV-2, а также его вирусным резервуаром [11]. Этот резервуар может усиливать интенсивность воспаления, способствовать бурному иммунному ответу, повреждающему ткани и вызывающему полиорганную недостаточность, что служит причиной серьезных осложнений при COVID-19. На рисунке 1 показано, что ЖТ экспрессирует рецепторы ACE2, DPP4 и CD147, а также протеазу фуриин для входа SARS-CoV-2. Эти белки накапливаются в ЖТ людей, страдающих ожирением, что сопровождается повышенной секрецией ACE2 и DPP4 в кровотоке таких пациентов.

Физические особенности людей с ожирением также, вероятно, увеличивают риск тяжелого течения COVID-19. Обструктивное апноэ во сне и другие респираторные

Рис. 1. Роль жировых клеток в патофизиологии COVID-19 [8]

Fig. 1. Role of adipose cells in the pathophysiology of COVID-19 [8]

дисфункции у людей с ожирением часто повышают риск пневмонии, связанной с гиповентиляцией, легочной гипертензией и ССЗ [12]. Избыточная масса тела затрудняет оказание поддерживающей терапии в больницах, такой как интубация, вентиляция с помощью маски и нахождение в положении лежа на животе, что помогает увеличить экскурсию диафрагмы [13]. Таким образом, тяжелый прогноз пациентов с COVID-19 и ожирением усугубляется сложностью оказания медицинской помощи этой группе больных.

Абсолютно неоспоримым является тот факт, что ожирение — фактор риска множества заболеваний, сокращающих продолжительность жизни, а также фактор, на фоне которого риск развития заболеваний увеличивается как минимум в 1,5–3 раза. В классическом определении ВОЗ ожирение представлено как результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. Федеральные клинические рекомендации дополняют это определение, на наш взгляд, значимыми терминами: «хроническое», что можно трактовать как требующее пожизненного лечения и наблюдения, а также «гетерогенное по этиологии», что дает возможность заниматься лечением этой патологии специалистам различного профиля [3–6, 14].

В настоящее время объяснить масштабы эпидемии ожирения только генетическими факторами не представляется возможным. Среди вероятных факторов внешней среды указываются высокий уровень потребления фастфуда и продуктов с высокой калорийностью, а также повышение уровня жизни во всем мире. На основании вышеизложенного в 2019 г. С. Ling, T. Rönn [15] в своем метаанализе высказали следующую гипотезу: учитывая эпидемические темпы распространения ожирения, можно предположить, что гены человека запрограммированы для хранения жира или максимума избыточной энергии, которая поступает в организм извне. Речь идет об измененной активности генов в результате метилирования молекулы ДНК под действием таких факторов, как модификация привычек питания, т. е. об эпигенетических изменениях. Таким образом, при изучении ожирения следует придавать значение не отдельным генам, а изменению их активности под действием различных пищевых факторов. Под влиянием различных диет и отдельных пищевых веществ (избыточное содержание в рационе полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в течение различных промежутков времени и ряда других питательных веществ) происходит дифференциальное метилирование

Рис. 2. Виды и локализация эндоканнабиноидных рецепторов [18]

Fig. 2. Types and localization of endocannabinoid receptors [18]

ДНК в определенных тканях организма человека, а именно в ЖТ, скелетных мышцах и островках поджелудочной железы [5, 6, 15–17].

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Эндоканнабиноидная система (ЭКС), являясь универсальной сигнальной системой, включает в себя нейротрансмиттеры, или эндоканнабиноиды, каннабиноидные рецепторы, а также ферментативные системы, участвующие в их синтезе, транспорте, метаболизме и деградации [18]. ЭКС регулирует энергетический обмен, метаболический гомеостаз, пищевое поведение, состояние иммунитета, моторную активность, активность сердечно-сосудистой системы, а также модулирует когнитивные и эмоциональные процессы. Значительный вклад вносит ЭКС в состояние нейропластичности нейроэндокринной и нейрохимических систем, участвующих в регуляции эмоционального состояния и пищевого поведения. Активация ЭКС стимулирует повышение аппетита, всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), способствует липогенезу, увеличению запаса жира в мышцах и жировой ткани, т. е. приводит к ожирению. Чрезмерная активность трансформирует ЭКС из системы отрицательной обратной связи в самоусиливающуюся систему позитивной обратной связи, способствующую положительному балансу калорий, липогенезу, резистентности к инсулину и дислипидемии.

В настоящее время детально исследованы два каннабиноидных рецептора — CB1 и CB2 (cannabinoid receptor 1, 2). Однако последние научные данные свидетельствуют о существовании других каннабиноидных рецепторов, связанных с G-белками, которые расположены в центральной нервной системе (ЦНС), кишечнике, печени, костях, скелетных мышцах и ЖТ (например, GPR18, GPR55, GPR119 и ряд других) (рис. 2) [19–25].

В предыдущей статье мы осветили роль ЭКС в качестве ключевого гомеостатического регулятора в организме, влияющего на почти каждую физиологическую систему. Ниже остановимся на основных моментах, демонстрирующих роль ЭКС в регуляции пищевого поведения и развитии ожирения [14].

Эндоканнабиноиды (ЭК) — это особый класс сигнальных липидных молекул, являющихся производными ара-

хидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот. ЭК синтезируются в нейронах из мембранных предшественников «по требованию», в зависимости от текущей активности клеток. Пусковыми моментами для их синтеза могут быть, во-первых, сильная деполяризация клетки, вызывающая интенсивный вход Ca^{2+} и значительное увеличение его внутриклеточной концентрации, во-вторых, активация фосфолипазы C через метаболитные Gq-протеинсвязанные рецепторы на нейронах и, в-третьих, сочетание этих двух механизмов (в этом случае достаточно подпорогового увеличения внутриклеточной концентрации кальция) [26, 27]. ЭК взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами, а также с другими рецепторами, включая GPR119. ЭК играют ключевую роль в процессах памяти, формирования настроения, системах вознаграждения мозга, в метаболических процессах, таких как липолиз, метаболизм глюкозы и энергетический баланс, а также в развитии зависимостей [22–41].

Одной из функций ЭК в организме человека является регуляция потребления пищи. Этот механизм задействован в основном CB1-рецепторы, которые расположены в:

- ♦ лимбической системе (гедонистическая оценка пищи — потребление вкусной пищи как источника удовольствия);
- ♦ гипоталамусе (стимуляция аппетита в ответ на кратковременное голодание);
- ♦ ЖКТ (взаимодействие с грелином, секреция, ингибирующая опорожнение желудка и кишечника, перистальтика);
- ♦ ЖТ (активация липопротеиновой липазы, интенсификация процессов липогенеза и отложения жира) [14, 19, 20, 33–36, 41, 42].

ЭК вызывают следующие фармакологические эффекты: эйфорию, спокойствие, анальгезию, стимуляцию аппетита (при голоде уровни ЭК анандамида и 2-арахидоноилглицерола повышаются в лимбической системе и, в меньшей степени, в гипоталамусе), контроль пищевого поведения, регуляцию передачи сигналов ЖТ и инсулина, а также клеточного метаболизма в периферических тканях, таких как печень, поджелудочная железа, ЖТ и скелетные мышцы [19–21, 36, 41–43].

Современное представление об активности ЭКС у лиц, страдающих ожирением, является следующим: ожирение связано со специфическими для ЖТ изменениями в экспрессии генов, способствующими увеличению синтеза

и снижению деградации ЭК, но потребление жиров с пищей не является медиатором этих изменений. Существует положительная корреляция между количеством рецепторов в периферических тканях и степенью ожирения. Ожирение в целом ассоциировано с повышением уровня ЭК в плазме и ЖТ. Именно поэтому возникает необходимость не только в коррекции рациона, но и в применении лекарственных средств, рекомендованных для лечения ожирения [5, 6, 44], в т. ч. группы препаратов, воздействующих на СВ1-рецепторы [6, 14, 19, 45].

Препараты — антагонисты СВ1-рецепторов были эффективны при ожирении за счет воздействия не только на центральные, но и на периферические СВ1-рецепторы. Установлено, что при блокаде СВ1-рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита; в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности [6, 14, 17, 19, 24, 45].

ПРИМЕНЕНИЕ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К СВ1-РЕЦЕПТОРАМ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Препарат Диетресса представляет собой аффинно очищенные (АО) антитела (сверхмалые дозы) к СВ1-рецептору. Через механизмы аллостерической модуляции препарат сенситизирует СВ1-рецептор, что сопровождается повышением его чувствительности к эндогенным каннабиноидным нейропептидам. Вследствие этого нормализуется эндоканнабиноидная регуляция мезолимбической системы, в т. ч. пищевого центра в гипоталамусе [14, 17, 19, 22, 45, 46].

В ряде доклинических исследований показана способность препарата Диетресса снижать прирост массы тела мышей, находящихся на высококалорийной диете, описаны возможные механизмы действия препарата. В токсикологических исследованиях изучена его безопасность, доказано отсутствие наркотического потенциала. Модификация функциональной активности ЭКС под влиянием антител к СВ1-рецепторам (за счет воздействия как на центральные, так и на периферические рецепторы) оказывает регулирующее влияние на обмен веществ, а также на пищевое поведение, способствуя снижению массы тела у пациентов с ожирением без негативного влияния на ЦНС [14, 46–48].

Воздействуя на рецепторы в периферических тканях (ЖТ, печень, скелетная мускулатура, ткани поджелудочной железы, рецепторы адипоцитов и т. п.), АО антитела к СВ1-рецепторам могут способствовать активации в них основного обмена. Модификация функциональной активности ЭКС позволяет регулировать обменные процессы, пищевое поведение, что клинически выражается в снижении массы тела у пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

Применение АО антител к СВ1-рецепторам сопровождается уменьшением потребления пищи и снижением веса, не вызывая ни тормозящего, ни стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность. Отмечено отсутствие серьезных нежелательных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при длительном (2–3 мес.) применении, препарат не вызывает привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает наркотического действия, а также не влияет на способность к управлению транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами [14, 45–47, 49].

Способность препарата Диетресса снижать выраженность чувства голода и изменять пищевое поведение была показана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах с участием 146 амбулаторных пациентов старше 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. В окончательный анализ включили 80 пациентов с ожирением 1-й (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²; n=37) и 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²; n=43). Интенсивность чувства голода у пациентов, которые получали исследуемый препарат, уменьшалась уже в 1-й мес. терапии, причем этот эффект сохранялся в течение всех 3 мес. наблюдения. Через 10 нед. доля похудевших на 5% пациентов с ожирением 1-й степени составила 41%, через 12 нед. — 47% на фоне приема исследуемого препарата, тогда как в группе плацебо данные показатели составили 10% и 15% соответственно (p<0,05). Среди пациентов с ожирением 2-й степени доля пациентов, похудевших на 5% и более, в группе исследуемого препарата была выше в течение всего периода наблюдения, однако не достигла статистически значимых различий в сравнении с группой плацебо к концу 12 нед. терапии [14, 19, 45].

В другом плацебо-контролируемом исследовании разных схем применения препарата на основе антител к СВ1-рецепторам (по 1 таблетке 6 р./сут или по 2 таблетки 3 р./сут) с участием 493 пациентов с ожирением 1-й степени также продемонстрировано значимое снижение массы тела у них в течение 6 мес. терапии. Обе схемы применения препарата были сопоставимы по эффективности. Динамика средних ежемесячных потерь массы тела на фоне двух схем лечения значимо превосходила изменение массы тела у пациентов из групп плацебо — 49% (первая схема) и 48% (вторая схема) против 33% и 21% в группе плацебо (p<0,05) [14, 17, 48].

Применение Диетресса у больных с ожирением и избыточной массой тела приводит к перестройке стиля питания, более стабильным установкам на диету. В ходе 6-месячного наблюдения не отмечалось серьезных побочных эффектов, был показан благоприятный профиль безопасности применения данного препарата [14, 17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием к врачу-диетологу обратился пациент Б., 38 лет, с жалобами на увеличение массы тела на 30 кг за последние 3 года, что связывал с резким изменением образа жизни («... бросил регулярные спортивные занятия и перешел на сидячую работу»). Также пациент предъявлял жалобы, которые отмечались лишь в указанные 3 года и до увеличения веса отсутствовали. К жалобам относились: непреодолимое желание съесть дополнительную порцию пищи к основному рациону, особенно в вечернее время, преимущественная тяга к жареным блюдам и копченостям, постоянное чувство тревоги по поводу невозможности контроля объема съедаемой пищи, появление одышки и болей в коленных суставах при возобновлении физических нагрузок, вздутие живота после приема пищи и некоторые другие.

Самостоятельно неоднократно предпринимал попытки снижения веса в виде отказа от хлебобулочных изделий, увеличения физических нагрузок, а также интервального голодания по схеме из интернет-источников, которые не приносили значимых результатов и не уменьшали постоянного чувства голода.

На момент обращения имел ранее диагностированный гастроэнтерологом хронический панкреатит в стадии обострения, в связи с чем принимал пищеварительные ферментные препараты по рекомендуемой схеме.

Также был обследован эндокринологом, патологических изменений (кроме алиментарного ожирения) не было выявлено.

Объективно: масса тела — 98 кг, рост — 174 см, объем талии (ОТ) — 104 см, охват бедер (ОБ) — 97 см, ИМТ — 32,34 кг/м², ОТ/ОБ — 1,07.

Был выставлен диагноз:

Основной: ожирение 1-й степени, абдоминальная форма, алиментарно-конституционального генеза.

Сопутствующий: хронический панкреатит, стадия обострения.

На первичном приеме были даны следующие рекомендации:

1. Дальнейшее наблюдение гастроэнтерологом.
2. Диетотерапия согласно приказу Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»:
 - щадящая диета (диета с механическим и химическим щажением) — 2 мес. (показания — хронический панкреатит в стадии обострения);
 - далее высокобелковая диета (показания — хронический панкреатит в стадии ремиссии) — 1 мес.

Обращаем внимание коллег на то, что редукция рациона по калорийности в данном случае не требовалась, т. к., по предварительным оценкам дневника питания, предоставленного пациентом, который он вел в онлайн-формате, средняя калорийность ежедневно принимаемой пищи составляла более 4000 ккал. Назначение же истинного лечебного питания в виде щадящей диеты на 2480 ккал, а также высокобелковой диеты на 2690 ккал приводило к значимому снижению калорийности рациона. Диетотерапия в данном случае преследовала цель снижения выраженности симптомов панкреатита.

Краткая характеристика рациона приведена ниже.

3. Лечебная физическая культура в условиях специализированного отделения на базе лечебно-реабилитационного центра.
4. Ведение дневника питания с ежедневным отчетом.

Дневник питания был назначен для ведения в простой форме в виде 4 колонок: дата и время приема пищи, количество принятой пищи в граммах со способом кулинарной обработки, указание места и цели приема пищи (голод, скука, за компанию и др.) и симптомы со стороны органов ЖКТ (боли, вздутие, жидкий стул и т. п.). Дневник по рекомендации пациент вел и высылал на коррекцию ежедневно, записывая все употребленные продукты и блюда непосредственно после приема.

5. Диетресса по 2 таблетки 3 р./сут за 15–30 мин до еды (перед завтраком, обедом и ужином) на 3 мес.
6. Явка через 3 мес.

При повторном приеме пациент Б. отметил устойчивую тенденцию к снижению веса и тяги к пище, появилась чувство контроля объема принимаемой пищи («... я смог добровольно и без мучительного сожаления остановиться на середине порции»), значительное уменьшение одышки и интенсивности болей при выполнении физических нагрузок, отсутствие вздутия живота и нормализацию стула.

Объективно: масса тела — 91 кг, рост — 174 см, объем талии (ОТ) — 96 см, охват бедер (ОБ) — 92 см, ИМТ — 30,03 кг/м², ОТ/ОБ — 1,04.

Были даны рекомендации:

1. Наблюдение гастроэнтерологом в динамике.
2. Низкокалорийная диета.
3. Разгрузочный день 1 раз в неделю.
4. Плавание 2–3 раза в неделю по 40 мин в спокойном темпе.
5. Ведение дневника питания в самостоятельном режиме.
6. Продолжение приема препарата Диетресса по 2 таблетки 3 р./сут за 15–30 мин до еды (перед завтраком, обедом и ужином) до следующего визита.
7. Явка через 2 мес.

ЩАДЯЩАЯ ДИЕТА

Рекомендовано:

- ♦ Мясо, кроме жирных сортов: говядина, телятина, кролик, индейка, белое куриное мясо.
- ♦ Рыба нежирная (запрещена рыба жирная, жареная, копченая, соленая и консервы).
- ♦ Хлеб 1-го, 2-го сорта, подсушенный или вчерашний, или сухари (запрещены ржаной и свежий хлеб, изделия из сладкого и сдобного теста, а также хлебцы и лаваш).
- ♦ Макароны (только твердых сортов).
- ♦ Овощи (запрещены бобовые, капуста белокочанная, репа, баклажаны, редька, редис, лук, чеснок, щавель, шпинат, перец сладкий, грибы).
- ♦ Фрукты запеченные и протертые не кислые.
- ♦ Растительное масло любое, сметана только при приготовлении блюд.
- ♦ Сыр неострый до 40% жирности (твердый).
- ♦ Кисломолочные продукты не кислые низкожирные (кроме йогурта и «Снежжа»).
- ♦ Каши полужидкие и вязкие.
- ♦ Способы приготовления (любой, кроме жарки): отваривать, готовить на пару, тушить в собственном соку, запекать, гриль.

Исключить: острое, жирное, жареное, маринованное, копченое, приправы, газированные напитки, соусы, майонез, семечки, орехи, торты, пирожное, мороженое, колбасу, сосиски, шоколад.

ВЫСОКОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА

1. 60–70% белка за счет белков животного происхождения: нежирные творог, мясо и рыба, яйца.
2. Жиры снизить до 60–80 г (за счет тугоплавких, усиливающих диспептические расстройства, метеоризм, нарушения стула); сливочное масло (предпочтение отдавать сливочному несоленому); жир не в свободном виде, а «под прикрытием пищи», т. е. в блюда, гарниры, использовать при приготовлении пищи. 20% за счет растительных жиров (растительное масло при переносимости), равномерно распределить в течение дня (массивная разовая жировая нагрузка недопустима).
3. Углеводы снизить до 250–300 г (за счет рафинированных) с целью профилактики развития нарушений углеводного обмена: нужно равномерное их распределение в течение дня (хлеб, крупы, макароны, сладости).
4. Ограничить:
 - ♦ грубую клетчатку (бобовые, грибы, репа, редис, хлеб из муки грубого помола, крупа из цельного зерна, орехи);

♦ химические раздражители желудочной и панкреатической секреции:

- богатые экстрактивными веществами мясные и рыбные бульоны, отвары грибов и овощей;
- тушеные в собственном соку мясо и рыба;
- соусы мясные, рыбные, томатные, грибные;
- соленые и копченые мясные и рыбные продукты;
- соленые, маринованные и квашенные овощи и фрукты;
- закусочные консервы, особенно с томатной заливкой;
- яйца вкрутую;
- ржаной хлеб и изделия из сдобного теста;
- кислые и недоспелые фрукты и ягоды;
- пряные овощи, пряности, приправы;
- кисломолочные продукты с повышенной кислотностью, обезжиренное молоко, молочная сыворотка;
- несвежие и перегретые пищевые жиры;
- кофе и напитки с углекислотой, алкоголь;

♦ механические раздражители желудочной и панкреатической секреции (грубая клетчатка, мясо с фасциями и сухожилиями, кожа рыбы и птицы, жареные и запеченные блюда с «корочкой»).

5. Употреблять жидкую, желе-, пюреобразную и кашцеобразную пищу, оказывающую минимальное механическое воздействие.

Исключить: острые закуски, приправы, пряности; экстрактивные вещества мяса, рыбы, грибов (бульоны, соусы, мясо и рыба без отваривания); капустный отвар; тугоплавкие жиры; жареные и копченые изделия; эфирные масла (лук, чеснок, цитрусовые, пряные овощи); пряности, горчицу, кетчуп, майонез.

Блюда готовить в отварном, запеченном, тушеном виде, протертые или непротертые, на пару. При отсутствии обострений и хорошем общем самочувствии — пища без механического щажения.

Следует отметить рекомендацию специалиста — продолжать прием препарата Диетресса. Применение препарата приводит к уменьшению потребления пищи и массы тела без тормозящего либо стимулирующего влияния на ЦНС у лиц с избыточной массой тела и ожирением 1-й и 2-й степени. Центральные эффекты Диетресса сочетаются с периферическими — влиянием на СВ1-рецепторы адипоцитов, следствием чего является активация основного обмена.

Как было показано в работах Т.В. Решетовой и соавт. [45], на фоне терапии препаратом Диетресса наблюдается изменение пищевого поведения. По окончании 1-го мес. для 74% пациентов еда перестала быть основным источником удовольствия. Помимо снижения аппетита через 2–3 нед. приема препарата чувство насыщения возникало при употреблении небольшой порции некалорийной пищи. У 72% пациентов в следующие 6–8 мес. после отмены препарата сохранялся достигнутый эффект без рикошетного повышения аппетита и прибавки массы тела [45].

Модуляция функциональной активности ЭКС под влиянием препарата Диетресса регулирует энергетический и субстратный обмен и, что немаловажно, пищевое поведение. Это способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением [14, 17, 19, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из звеньев регуляции пищевого поведения человека является ЭКС. Ранняя медикаментозная коррекция ожирения может способствовать замедлению прогресси-

рования заболевания. Установлено, что препарат Диетресса на основе АО антител к СВ1-рецепторам способствует нормализации пищевого поведения без тормозящего и стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность, снижению массы тела пациентов посредством центральных и периферических механизмов повышения основного обмена, а также улучшению липидного и углеводного обмена без негативного влияния на ЦНС. Применение препарата Диетресса помогает решению проблемы ожирения и связанных с ним осложнений. Представленный клинический случай демонстрирует значимость комплексного подхода к коррекции ожирения наряду с диетотерапией. Диетресса дополняет рекомендованную диетотерапию и изменение образа жизни, клинически существенно снижает чувство голода у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "NPF «Materia Medica Holding» for the assistance in cooperation between the authors of this publication.

Literature/References

1. Moore J.B., Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):259–261. DOI: 10.1017/S0029665118002720.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377–1396. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30054-x.
3. Кардиоваскулярная профилактика — 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;6:7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. [Cardiovascular Prevention — 2017. Russian National Recommendations. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2018;6:7–122. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. [Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. ESC / EASD Guidelines for Diabetes Mellitus, Prediabetes and Cardiovascular Disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2020;25(4):3839 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839.
6. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник ВолГМУ.* 2017;1:61. [Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National Clinical Guidelines for Obesity: Concept and Perspective. *Vestnik VolGMU.* 2017;1:61 (in Russ.)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-1(61)-134-140.
7. Максимов М.Л., Дударева В.А. Лечение ожирения и метаболического синдрома: диетотерапия и фармакотерапия. Учебное пособие для врачей. Казань: ИД «МедДоК», 2020. [Maksimov M.L., Dudareva V.A. Treatment of obesity and metabolic syndrome: diet therapy and pharmacotherapy. Textbook for doctors. Kazan: Publishing House «MedDoK», 2020 (in Russ.)].
8. Popkin B.M., Du S., Green W.D. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews.* 2020;1–17. DOI: 10.1111/obr.13128.
9. Ritter A., Kreis N.-N., Louwen F., Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5793. DOI: 10.3390/ijms21165793.
10. Zhu L., She Z.-G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
11. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 2002;288(20):2579–2588. DOI: 10.1001/jama.288.20.2579.

11. Kruglikov I.L., Scherer P.E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity*. 2020;28:1187–1190. DOI: 10.1002/oby.22856.
12. Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes*. 2020;1–10. DOI: 10.1111/1753-0407.13052.
13. Sell H., Famulla S., Daniela L. et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Is a Novel Adipokine Potentially Linking Obesity to the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2011;60: A500–A501. DOI: 10.2337/db10-1707.
14. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л. и др. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. *PMЖ*. 2020;1:23–28. [Dudareva V.A., Shikaleva A.A., Maximov M.L. et al. The role of the endocannabinoid system in obesity pathogenesis. *RMJ*. 2020;1:23–28 (in Russ.).]
15. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
16. Argueta D.A., DiPatrizio N.V. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiol Behav*. 2017;151:32–39. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044.
17. Бирюкова Е.В. Ожирение: состояние проблемы и возможности терапии в XXI веке. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2019;15(41):42–40. [Biryukova E.V. Obesity: the state of the problem and the possibility of therapy in the XXI century. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. 2019;15(41):42–40 (in Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-41-32-40.
18. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения. *Вестник РАМН*. 2019;74(3):200–209. [Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. et al. The role of the endocannabinoid signaling system in the pathophysiology of bronchial asthma and obesity. *Vestnik RAMN*. 2019;74(3):200–209 (in Russ.).] DOI: 10.15690/vramn1133.
19. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы — нового препарата для лечения ожирения. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2011;5:12–20. [Mkrtyumyan A.M. The endocannabinoid system as a therapeutic target of Dietress, a new drug for the treatment of obesity. *Effektivnaya farmakoterapiya v endokrinologii*. 2011;5:12–20 (in Russ.).]
20. Zou S., Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):833. DOI: 10.3390/ijms19030833.
21. Leinwand K.L., Gerich M.E., Hoffenberg E.J., Collins C.B. Manipulation of the Endocannabinoid System in Colitis: A Comprehensive Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):192–199. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001004.
22. Chanda D., Neumann D., Glatz J.F.C. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;140:51–56. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.11.016.
23. Di Patrizio N.V., Piomelli D. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. *Trends Neurosci*. 2012;35:403–411. DOI: 10.1016/j.tins.2012.04.006.
24. Izzo A.A., Piscitelli F., Capasso R. et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol*. 2009;158:451–461. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00183.x.
25. Martin-Saldana S., Trinidad A., Ramil E. Spontaneous cannabinoid receptor 2 (CB2) expression in the cochlea of adult albino rat and its up-regulation after cisplatin treatment. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161954. DOI: 10.1371/journal.pone.0161954.
26. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev*. 2003;83:1017–1066. DOI: 10.1152/physrev.00004.2003.
27. Hashimoto-dani Y., Ohno-Shosaku T., Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist*. 2007;13:127–137. DOI: 10.1177/1073858406296716.
28. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M. et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54:2838–2843. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.2838.
29. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–1647. DOI: 10.1021/ja01062a046.
30. Alvhheim A.R., Malde M.K., Osei-Hyiaman D. et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2012;20:1984–1994.
31. Mazier W., Saucisse N., Gatta-Cherifi B., Cota D. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):524–537. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.007.
32. Zdanowicz A., Kaźmierczak W., Wierzbński P. The endocannabinoid system role in the pathogenesis of obesity and depression. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(229):61–66.
33. Basavarajappa B.S., Shivakumar M., Joshi V., Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2017;142(5):624–648. DOI: 10.1111/jnc.14098.
34. Di Marzo V., Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692–628. DOI: 10.1007/s13311-015-0374-6.
35. Huang W.J., Chen W.W., Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(4):2899–2903. DOI: 10.3892/mmr.2016.5585.
36. Patel S., Hill M.N., Cheer J.F. et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;76(PtA):56–66. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.033.
37. Matias I., Petrosino S., Racioppi A. et al. Dysregulation of peripheral endocannabinoid levels in hyperglycemia and obesity: Effect of high fat diets. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286: S66–78. DOI: 10.1016/j.mce.2008.01.026.
38. Alvhheim A.R., Torstensen B.E., Lin Y.H. et al. Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids*. 2014;49:59–69. DOI: 10.1007/s11745-013-3842-y.
39. Iannotti F.A., Piscitelli F., Martella A. et al. Analysis of the “endocannabinoidome” in peripheral tissues of obese Zucker rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;89:127–135. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.06.002.
40. Hirsch S., Tam J. Cannabis: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2019;15(5):275. DOI: 10.3390/toxins11050275.
41. Koch M., Varela L., Kim J.G. et al. Hypothalamic pomc neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*. 2015;519:45–50. DOI: 10.1038/nature14260.
42. Ma L., Jia J., Niu W. et al. Mitochondrial CB1 receptor is involved in aca-induced protective effects on neurons and mitochondrial functions. *Sci. Rep*. 2015;5:12440. DOI: 10.1038/srep12440.
43. Hebert-Chatelain E., Desprez T., Serrat R. et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature*. 2016;539:555–559. DOI: 10.1038/nature20127.
44. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40–66. DOI: 10.1159/000496183.
45. Решетова Т.В., Жигалова Т.Н. Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2013;3:100–102. [Reshetova T.V., Zhigalova T.N. Alimentary obesity and eating disorders: diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2013;3:100–102 (in Russ.).]
46. Гурьянова Н.Н., Дугина Ю.Л., Жавберт Е.С., Эпштейн О.И. Перспективы применения диетрессы, нового препарата на основе антител к каннабиноидному рецептору 1 типа, в лечении ожирения. *Вестник Международной академии наук (русская секция)*. 2012;1:34–38. [Guryanova N.N., Dugina Yu.L., Zhavbert E.S., Epshtein O.I. Prospects for the use of dietress, a new drug based on antibodies to the type 1 cannabinoid receptor, in the treatment of obesity. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektiya)*. 2012;1:34–38 (in Russ.).]
47. Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Воробьева Т.М. и др. Экспериментальное исследование эффектов Диетрессы — нового препарата для лечения ожирения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(9):290–293. [Kheifets I.A., Bugaeva L.I., Vorobieva T.M. and others. Experimental study of the effects of Dietress — a new drug for the treatment of obesity. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011;152(9):290–293 (in Russ.).]
48. Multicenter Double-blind Placebo-controlled Randomized Parallel-group Clinical Trial of Safety and Efficacy of Various Dosage Schedules for Dietress Drug in Treatment of Obese Patients. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01535014?term=dietress&cond=Obesity&draw=2&rank=1>. Access date: 19.07.2020.
49. Matias I., Gatta-Cherifi B., Tabarin A. et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity. *PLoS One*. 2012;7: e42399. DOI: 10.1371/journal.pone.0042399.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дударева Виктория Андреевна — ассистент кафедры здорового образа жизни и диетологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-5132-924X.

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Дядикова Ирина Глебовна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой здорового образа жизни и диетологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-0327-8350.

Звегинцева Альбина Айратовна — аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

Вовк Валерий Олегович — врач-кардиолог, ГБУ РО «РОКБ» Минздрава России; 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170; ORCID iD 0000-0003-0324-2702.

Шикалева Анастасия Алексеевна — аспирант кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-1798-0490.

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.09.2020, поступила после рецензирования 28.09.2020, принята в печать 04.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Viktoriya A. Dudareva — Assistant of the Department of Healthy Lifestyle & Dietetics, Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5132-924X.

Maksim L. Maksimov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Irina G. Dydikova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Healthy Lifestyle & Dietetics, Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0327-8350.

Albina A. Zvyagintseva — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

Valeriy O. Vovk — cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital, 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0324-2702.

Anastasiya A. Shikaleva — postgraduate student of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1798-0490.

Contact information: Maksim L. Maksimov, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.09.2020, revised 28.09.2020, accepted 04.10.2020.