

МУЛЬТИВАЛЕНТНОЕ ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА



© Н.Н. Сушенцева^{1*}, С.В. Апалько¹, Е.В. Васильев¹, Д.В. Гладышев¹, С.Н. Врублевская², В.В. Салухов², А.М. Сарана^{1,3}, С.Г. Щербак^{1,3}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Доказано, что положительный эффект бариатрической хирургии выражается не только в снижении массы тела, но и в улучшении функционирования организма в целом. С одной стороны, многочисленные исследования, посвященные изучению конкретных механизмов влияния бариатрического вмешательства на общее состояние организма, свидетельствуют о колоссальном интересе ученых к данной проблеме. С другой стороны, спектр изменений настолько обширен, что охватывает практически все физиологические и биохимические процессы. Наиболее заметен ответ на проведение бариатрической операции со стороны пищеварительной (в том числе – состав микробиоты), иммунной (снижение уровня системного и местного воспаления), сердечно-сосудистой (сокращение рисков атеросклероза и других заболеваний) систем. Также происходит частичная или полная компенсация сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома.

Среди многообразия данных вырисовывается следующая картина – недостаточно исследования лишь стандартных биомаркеров: лептин, С-реактивный белок, интерлейкин-6 и т.д. Необходимо развернутое изучение профилей как циркулирующих биомаркеров, так и локальных. В то же время необходимо продолжать накапливать доказательную базу по положительному эффекту бариатрических операций, поскольку данный тип хирургического вмешательства вошел в практику относительно недавно.

К сожалению, на данный момент в России бариатрическая хирургия не является доступным и популярным методом лечения морбидного ожирения (МО). Тем не менее крайне важно изменить текущую ситуацию, так как бариатрия является оптимальным и эффективным решением таких социально значимых заболеваний, как МО или сахарный диабет 2 типа (СД2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомаркеры; бариатрическая хирургия; потеря массы тела; ожирение; биопредикторы; бариатрия.

MULTIPLE EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON HUMAN BIOCHEMICAL STATUS

© Natalya N. Sushentseva^{1*}, Svetlana V. Apalko¹, Evgeny V. Vasiliev¹, Dmitriy V. Gladyshev¹, Stanislava N. Vrublevskaya², Vladimir V. Salukhov², Andrey M. Sarana^{1,3}, Sergey G. Scherbak^{1,3}

¹The Saint Petersburg State Health Care Establishment the City Hospital №40, Saint Petersburg, Russia;

²«Military Medical Academy named after SM Kirov» of the Russian Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia;

³Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Beneficial effect of bariatric surgery is expressed not only in reducing body weight, but also in improving the functioning of the body as a whole. On the one hand, numerous studies devoted to the investigations of specific mechanisms of the influence of bariatric surgery on the general condition of an organism testify to the enormous interest of scientists in this problem. On the other hand, the range of changes is so vast that it covers almost all physiological and biochemical processes. The most noticeable response to bariatric surgery is from the digestive (including the composition of the microbiota), immune (reducing the level of systemic and local inflammation), cardiovascular (reducing the risks of atherosclerosis and other diseases) systems. Partial or complete compensation of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome also occurs. Among the variety of data, there is insufficient research on only standard biomarkers: leptin, C-reactive protein, interleukin 6, etc. A detailed study of the profiles of both circulating biomarkers and local ones is necessary. At the same time, it is obligate to continue to accumulate evidence on the positive effect of bariatric surgery, since this type of surgical intervention has come into practice relatively recently. Unfortunately, at the present time in Russia bariatric surgery is not an affordable and popular treatment for morbid obesity (MO). Nevertheless, it is extremely important to change the current situation, since bariatric treatment is an optimal and effective solution to socially significant diseases such as MO or type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: biomarkers; bariatric surgery; weight loss; obesity; gastric bypass; bariatrics; biliopancreatic diversion.



ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия бариатрическая хирургия является единственным по-настоящему надежным инструментом для борьбы с морбидным ожирением (МО). При наличии у пациента МО консервативная терапия, как правило, недостаточно эффективна [1]. Несмотря на прогресс в начале лечения, достигнутый результат удается удержать лишь в 5–10% случаев. В настоящее время снижение массы тела (МТ) с применением консервативной терапии рассматривают как подготовительный этап к проведению хирургического вмешательства [2, 3].

По данным многолетних наблюдений [1, 4, 5], а также исходя из результатов метаанализов, большинство пациентов, прошедших через бариатрическое хирургическое вмешательство, получают в результате устойчивое снижение МТ и частичную или полную ремиссию сопутствующих заболеваний [6]. Оценка общей выживаемости пациентов с МО показывает, что общая смертность среди контрольной группы за период десятилетнего наблюдения значительно выше ($p > 0,001$), чем в группе перенесших операцию [7]. Несмотря на очевидные преимущества бариатрической хирургии перед консервативными методами снижения МТ, в России эта практика до сих пор не является доступной и повсеместной. При этом прогресс по внедрению за последние 15 лет – огромный [8], так, в 2011 г. были разработаны первые национальные рекомендации по лечению МО у взрослых, в которые наряду с консервативными методами вошла в том числе и бариатрическая хирургия [9]. В настоящее время проведение бариатрических операций рекомендовано и как часть стратегии лечения пациентов с СД2 [10]. Проведение хирургического вмешательства позволяет достигнуть устойчивого метаболического контроля, который практически недостижим для большинства пациентов в исходных условиях из-за неспособности кардинально изменить образ жизни и подход к потреблению пищи [11].

Важно отметить, что влияние бариатрической операции на человеческий организм объясняется не только рестриктивным и мальабсорбтивным эффектами. В ходе бариатрических операций производится масштабное реконструирование желудочно-кишечного тракта и, как следствие, – глобальное изменение физиологических процессов организма.

Основными видами бариатрических операций являются следующие.

1. Установка внутрижелудочного баллона (ВЖБ). В основном этот метод рассматривается как дополнительный этап подготовки к хирургическому вмешательству в тяжелых случаях МО (индекс массы тела (ИМТ) > 50 кг/м²). Эта малоинвазивная процедура позволяет значительно уменьшить время достижения оптимальной для проведения операции массы тела. По результатам исследования с участием 114 пациентов с МО (37 пациентов с ИМТ > 50 кг/м² и 77 пациентов с ИМТ < 50 кг/м²) было показано, что в 78% случаев у пациентов со сверхожирением установка ВЖБ позволяет добиться значительного снижения рисков при проведении хирургической операции [12].
2. Регулируемое бандажирование желудка заключается в наложении ограничительной системы, отделяющей небольшой (15–50 мл) отдел желудка для поступаю-

щей пищи. Из-за того, что при данном виде вмешательства ограничивается поступление твердой пищи, пациенты вынуждены постоянно соблюдать специальную диету, исключая жидкие продукты питания.

3. Гастропластика: продольная резекция желудка (ПРЖ) либо гастропликация. ПРЖ заключается в формировании из желудка узкой трубки по его малой кривизне. При продольной резекции проводится отсечение основного тела желудка, что делает это вмешательство крайне травматичным. Гастропликация – обратимое вмешательство, в ходе которого производится формирование желудочной трубки небольшого диаметра за счет наложения нескольких рядов швов по большой кривизне желудка. На данный момент пликация является наименее распространенным, но довольно перспективным вариантом гастропластики.
4. Гастрошунтирование (ГШ) в данный момент считается золотым стандартом бариатрической хирургии. Суть операции состоит в формировании «малого желудка» объемом 20–50 мл, соединяемого с проксимальным либо дистальным отделом тощей кишки. Помимо рестриктивного действия, данный тип вмешательства оказывает также мальабсорбтивное действие за счет выключения из процесса всасывания всей двенадцатиперстной и части тощей кишки. Чаще всего ГШ проводится в варианте формирования Y-образного анастомоза по Ру, но в последнее время набирает популярность менее радикальное мини-гастрошунтирование – желудочное шунтирование с одним анастомозом.
5. Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) – наиболее эффективная в отношении снижения МТ и компенсации СД2 бариатрическая операция, хотя и наиболее сложная. При БПШ формируется желудочная трубка (как и в случае гастропластики) объемом до 150 мл, которая соединяется с тощей кишкой. Также формируется билиопанкреатический лимб, по которому пищеварительные соки отводятся в область тощеподвздошного анастомоза. В результате обеспечивается мощный мальабсорбтивный эффект за счет отсутствия взаимодействия химуса, пищеварительных ферментов и желчных кислот на большем протяжении тонкого кишечника.

В результате бариатрических операций происходит резкое снижение потребления пищи и, как следствие, – постепенное устойчивое снижение МТ. Именно с ограничением потребления питательных веществ связаны некоторые негативные последствия хирургического лечения МО и СД2. До хирургического вмешательства дефицит микроэлементов (в частности – железа и кальция) и витаминов (особенно D, B₁₂, E и C) у лиц с ожирением часто связан с преимущественным потреблением высококалорийных продуктов с низким содержанием необходимых веществ [13, 14]. После проведения бариатрических операций дефицит витаминов и микроэлементов связан с резким урезанием количества потребляемой пищи и уменьшением зоны всасывания [15]. При этом он наиболее выражен после БПШ [16]. Особенно часто нуждаются в коррекции уровень витамина D как фактор развития ятрогенных поражений скелета [14, 17] и содержание железа. В случае наступления беременности перенес-

шие операцию пациентки имеют высокий риск развития железодефицитной анемии, причем по истечении 4 лет после вмешательства выраженность симптомов резко возрастает. Этот факт рекомендуется учитывать при приеме пищевых добавок, особенно в I триместре [18]. Из-за высокого риска развития демпинг-синдрома метаболические хирургические операции у детей и подростков проводятся лишь в исключительных случаях, причем в большинстве стран – при условии частичного или полного закрытия зон роста. В Российской Федерации бариатрические операции обычно проводят пациентам, достигшим возраста 18 лет [19].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Уменьшение поступления простых углеводов в большинстве случаев приводит к быстрому снижению концентрации глюкозы в крови до нормального уровня и компенсации СД2. Тот факт, что после БПШ полная компенсация симптомов СД2 наступает в большем проценте случаев, чем после ГШ, может быть следствием того, что главную роль в этом процессе играет мальабсорбция липидов и углеводов [20]. Помимо этого, свой вклад в компенсацию СД2 вносит и инкретиновый эффект. На фоне мальабсорбтивного эффекта ГШ и БПШ концентрация триглицеридов и углеводов в химусе возрастает. Из-за гиперстимуляции L-клеток подвздошной кишки повышается секреция глюкагоноподобного пептида (GLP-1), что способствует сенситизации бета-клеток поджелудочной железы к действию глюкозы и повышению выработки инсулина [21, 22]. В результате иногда развивается такой нежелательный эффект, как устойчивая гипогликемия, которая может продолжаться от месяца до года. Для стимуляции секреции GLP-1 без развития мальабсорбции возможно проведение оперативного вмешательства под названием илеотранспозиция, заключающегося в проксимальном перемещении участка подвздошной кишки. Однако из-за недостаточности доказательной базы в отношении эффективности данной процедуры ее применение не входит в рекомендации по хирургическому лечению ожирения и СД2. При этом концентрация GLP-1 в крови людей с ожирением без проведения хирургического вмешательства имеет меньшую, по сравнению с людьми с нормальной МТ, тенденцию к повышению после употребления углеводов [23]. В настоящее время проходят клинические испытания препараты для медикаментозной имитации эффекта стимуляции L-клеток у пациентов с СД2 [24].

Повышение уровня секреции глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP-1) отмечается у пациентов после ГШ и БПШ. Причем значимое ($p=0,047$) изменение его концентрации в крови детектируется уже через 3 мес после проведения операции [25].

После бариатрических операций у пациентов показано постепенное восстановление суточного ритма секреции лептина, что играет важную роль в нормализации питания [26]. Как правило, при метаболическом синдроме (МС) индекс свободного лептина (рассчитывается как отношение концентрации лептина в нг/мкл к концентрации рецептора лептина в нг/мкл, умноженное на 100) значительно повышается. Этот эффект достигается за счет снижения концентрации растворимого

рецептора лептина, коррелирующей со степенью абдоминального ожирения. У пациентов с МС индекс свободного лептина в 15 раз больше, чем у пациентов группы сравнения, имеющих ИМТ ~ 27 кг/м². В группе с МС наблюдается большой разброс значений индекса свободного лептина в зависимости от пола, у женщин этот показатель значительно выше, чем у мужчин [27].

Неоднократно проводились доклинические и клинические исследования эффективности терапии лептином, в том числе в сочетании с другими анорексигенными пептидами (РYY, амилин и др.). В ходе этих испытаний получены данные об эффективном синергическом действии лептина и амилина. В условиях опыта на крысах с ожирением было показано, что при введении амилина и лептина (в дозировках 50 и 125 мкг/кг/сут соответственно) уже через 4 нед животные весили на 12,5% меньше, чем получавшие плацебо или монотерапию лептином, и на 9,5% меньше получавших монотерапию амилином. Также у группы животных с комбинированной терапией по сравнению с другими группами выявлено: снижение уровней глюкозы на 55%, триглицеридов на 19% и инсулина – на 57%, увеличение экспрессии генов стеарил-CoA десатуразы, снижение экспрессии генов адипонектина, синтазы жирных кислот, липопротеинлипазы [28]. Подобное исследование, проведенное ранее Roth и соавт. [29], также показало эффективность комбинированной терапии в отношении крыс с ожирением. В этом исследовании была продемонстрирована сенситизация амилином гипоталамических лептин-чувствительных центров. Помимо данных доклинических исследований, авторы работы приводят результаты 24-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования действия аналога амилина – прамилинтида и препарата рекомбинантного лептина метрелептина с участием 117 здоровых добровольцев с ИМТ в диапазоне от 27 до 35 кг/м². В результате показано, что применение комбинированной терапии (360 мкг/сут прамилинтида и 5 мкг/сут метрелептина) на фоне 20% дефицита калорийности рациона более эффективно, чем использование монотерапии каждым из препаратов или плацебо ($p<0,05$).

ЦИТОКИНЫ, АДИПОКИНЫ

Общеизвестно, что ожирение сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов [30]. Адипоциты также активно продуцируют адипокины. К ним относятся IL-6, TNF- α , MCP-1, лептин, PAI-1, адипонектин, апелин, хемерин, RBP-4, висфатин, оментин, васпин, програнулин. После хирургического вмешательства уровень многих цитокинов снижается пропорционально потере жировой массы. В ходе недавнего исследования Hagman и соавт. [31] показали, что после проведения бариатрической операции в первый же месяц наряду со значительным снижением массы тела ($13,5\pm 4,4$ кг, $p<0,001$) происходит заметная компенсация инсулинорезистентности – снижение уровня инсулина (с $11,3$ ($9,6\text{--}17,5$) мкМЕд/л до $9,6$ ($6,1\text{--}10,9$); $p=0,090$) и глюкозы в плазме натощак (с $5,7$ ($5,2\text{--}6,0$) ммМ/л до $5,1$ ($5,0\text{--}5,6$); $p=0,109$). При этом значимые изменения в провоспалительном статусе проявляются лишь спустя год после операции. Выражаются они в снижении уровня CRP (с $4,6$ до $1,5$ нг/мл; $p=0,002$),

IL-6 (с 1,8 до 1,4 пг/мл; $p=0,183$) и повышении уровня адипонектина (с 4,608 до 5,807 пг/мл; $p=0,003$) в плазме крови. Любопытно, что значимого изменения уровня экспрессии мРНК генов *IL6*, *CRP*, *IL1B* и *ADIPOQ* отмечено не было. Также в рамках данной работы выявлено значительное ($p>0,001$) увеличение популяции $CD15^+CD16^+$ нейтрофилов в жировой ткани уже через месяц после операции, что указывает на улучшение состояния иммунитета и стабилизацию тканевой оксигенации.

Исследования по изучению влияния бариатрического вмешательства на экспрессию мРНК различных генов позволяют получить комплексное представление об изменениях провоспалительного и метаболического статуса не только в организме в целом, но и локально – в жировой ткани. Так, исследование Edwards и соавт. [32] показало, что содержание мРНК гена *LEP*, кодирующего лептин, в крови пациентов с СД2 значительно (в 1,37 раза) выше, чем у пациентов со «здоровым» ожирением. При этом после операций ГШ или бандажирования желудка уровень содержания мРНК лептина нормализуется уже через 3 мес. Также бариатрическое хирургическое вмешательство провоцирует изменение уровней содержания мРНК следующих генов: *CPT1A* (карнитин-пальмитоилтрансфераза I, 2,45-кратное снижение), *IL1A* (1,79-кратное снижение), *RETN* (резистин, 1,76-кратное снижение), *FASN* (синтаза жирных кислот, 1,59-кратное снижение), *TNF* (1,54-кратное снижение), *IDE* (insulin degrading protein, 1,49-кратное повышение), *FABP2* (intestinal fatty acid binding protein, 1,42-кратное повышение). Менее значимое изменение (в сторону увеличения) отмечено для мРНК *PARG* и *PLIN*. Данные из упомянутой работы Edwards хорошо коррелируют с опубликованными Kircher с коллегами [33] результатами исследования по влиянию ГШ и низкокалорийного рациона на степень метилирования промоторов генов *PPARGC1A*, *PDK4*, *TFAM*, *IL1B*, *IL6* и *TNF*. Было выяснено, что уже в течение 2 дней после операции изменяется уровень метилирования промоторов этих генов (кроме *PDK4*). Любопытно, что схожий эффект наблюдается после удаления желчного пузыря. Увеличенная степень метилирования промоторов *PDK4*, *IL1B*, *IL6* и *TNF* сохраняется не менее 12 мес после оперативного вмешательства. При сравнении уровней экспрессии мРНК воспалительных маркеров в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани после бариатрической операции на фоне приема метформина было обнаружено значительное влияние препарата на изменение воспалительного статуса. У пациентов, не принимавших метформин, в подкожной жировой ткани был отмечен более высокий уровень экспрессии мРНК *IL6* и *TNF* по сравнению с пациентами, получавшими препарат. В то же время значительное снижение уровня экспрессии мРНК *TNF*, *FASN*, *CASP3* в подкожном жире относительно висцерального было выявлено лишь в группе пациентов, принимавших метформин. Таким образом, при МО с СД2 трехмесячная терапия метформином после бариатрической операции снижает уровень экспрессии мРНК провоспалительных агентов в подкожной жировой клетчатке [34].

Одним из кандидатов в биомаркеры компенсации СД2 является плазменный кальпротектин (S100A8/A9). Lylloff и соавт. показали, что именно его уровень наряду

с IL-6 коррелирует с основными показателями улучшения метаболизма углеводов (инсулин и глюкоза в крови натощак и др.) [35].

Помимо проектов, посвященных изучению влияния бариатрического хирургического вмешательства на профиль биомаркеров, существует множество исследований «маркеров похудения», позволяющих не только оценить динамику избавления от излишней жировой массы, но и контролировать наличие метаболических улучшений. Зачастую данные таких исследований имеют большое значение при изучении влияния хирургического лечения ожирения на биохимические показатели пациентов.

Так, Blüher и соавт. представили результаты мониторинга изменения уровня основных метаболических биомаркеров в ходе двухлетнего исследования DIRECT (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial [36]) с участием 322 добровольцев с ИМТ ≥ 27 кг/м². В ходе первых 6 мес добровольцы теряли вес с помощью диеты, а затем наблюдались еще в течение полутора лет. Исследуемые маркеры в итоге разделились на 2 группы: в первую вошли инсулин, хемерин (RARRES2), MCP-1, лептин и RBP4 (retinol binding protein 4), во вторую – адипонектин, фетуин-А, програнулин, С-реактивный белок, васпин и HDL-холестерин. Уровень биомаркеров 1-й группы напрямую отражает динамику потери веса и демонстрирует резкое снижение в фазе ухода веса и частичное или полное (хемерин и MCP-1) возвращение к исходным значениям после прекращения процесса похудения. Биомаркеры 2-й группы демонстрируют устойчивую тенденцию к изменению своего уровня после этапа снижения веса, вне зависимости от того, удерживает ли испытуемый результаты похудения или же частично возвращает массу [37]. Еще одним биомаркером, отражающим скорость снижения веса, считают адипоцитарный белок, связывающий жирные кислоты (A-FABP, FABP4), уровень которого после операции бандажирования желудка в первые 3 мес значимо возрастает ($p\leq 0,05$), а затем к 12-му месяцу практически возвращается на исходный уровень [38].

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

Растворимый лиганд CD40 (sCD40L), повышение концентрации которого рассматривается как фактор риска развития инфаркта миокарда и других опасных патологий сердечно-сосудистой системы, также может служить биомаркером улучшения общего состояния пациентов после бариатрического вмешательства. По данным Scherthaner и соавт., его уровень достоверно ($p>0,001$) снижается с $3,7\pm 1,5$ нг/мл до $2,5\pm 0,7$ нг/мл после снижения веса пациента в среднем на $33,1\pm 18,4$ кг. В данном исследовании изменение содержания sCD40L в крови коррелирует с MCP-1 и CRP [39].

Vila и соавт. сообщают о необычном измерении уровня GDF-15 (MIC-1), предиктора риска заболеваний сердечно-сосудистой системы: в целом его уровень в популяции прямо коррелирует с возрастом и ИМТ, но в первые месяцы после бариатрического хирургического вмешательства он значительно увеличивается [40]. Это явление можно объяснить тем, что содержание GDF-15 повышается в процессе потери веса, независимо от исходного ИМТ, в том числе у здоровых добровольцев с нормальным ИМТ и больных нервной анорексией.

ПЕЧЕНОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Ангиопоэтин-подобные белки – циркулирующие протеины, относящиеся к семейству факторов роста. Они вырабатываются в печени и оказывают значительное влияние на липидный метаболизм. Однако влияние бариатрической хирургии на уровни их экспрессии изучено довольно слабо. Группа чешских исследователей провели работу по изучению связи концентрации циркулирующего ангиопоэтин-подобного белка 6 (ANGPTL6), а также уровня экспрессии его мРНК с алиментарным статусом, ИМТ и нарушениями метаболизма. В исследовании приняли участие 23 пациента с МО без отягощения, 40 пациентов с СД2, из которых 13 перенесли бариатрическое хирургическое вмешательство, 22 пациента с нервной анорексией и 37 здоровых добровольцев в качестве контроля. Выяснилось, что ANGPTL6 в группе с нервной анорексией в среднем выше ($110,2 \pm 13,3$ нг/мл) в сравнении с контролем ($68,6 \pm 9,9$ нг/мл) и уменьшается до $73,6 \pm 7,1$ нг/мл ($p=0,004$) после частичного восстановления алиментарного статуса. Базовый уровень маркера в группе с МО, независимо от наличия СД2, не отличается от контрольного. Бариатрическая операция вызывает временное повышение экспрессии мРНК *ANGPTL6* в подкожной жировой клетчатке, но в течение 12 мес он снова достигает базового значения [41]. Исследование другого белка этого класса – *ANGPTL8* показало явное ($p>0,001$) изменение уровня циркулирующего продукта через год после проведения бариатрических операций у пациентов с МО и СД2. С $6,76$ ($3,83-10,80$) нг/мл его концентрация увеличивается до $10,55$ ($7,47-14,38$) нг/мл [42].

Нарушения метаболизма в печени и скелетной мускулатуре ведут к изменению спектра экскретируемых продуктов. К метаболомным исследованиям можно отнести хроматографический анализ пациентов с МО до и после бариатрической операции в сравнении со здоровым контролем. Исследование метаболома мочи методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) показало большой потенциал внедрения данной методики для неинвазивного экономически выгодного скрининга состояния обмена веществ после проведения хирургического вмешательства [43]. Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями и их метаболиты, определяемые в плазме и сыворотке крови методом ЯМР, могут быть довольно эффективными предикторами развития инсулинорезистентности [44].

ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Известно, что состав кишечной микрофлоры также в значительной мере коррелирует с ИМТ [45] и очень чувствителен к изменению объема и состава содержимого ЖКТ после проведения бариатрических операций [46]. При метаболическом синдроме в большей степени наблюдается снижение активности продуцентов молочной кислоты и в меньшей степени – короткоцепочечных жирных кислот [47]. Со снижением активности кишечной биоты также связывают увеличение количества безводной желчи в нижних отделах кишечника и, как следствие, – усиление пролиферации слизистой оболочки и увеличение риска возникновения новообразований [48].

Так, некоторые исследования показали увеличение риска возникновения колоректального рака у пациентов, перенесших вмешательство [49, 50]. Эта статистика в какой-то мере противоречит известному факту, что для людей с избыточной массой тела общий риск возникновения онкологических заболеваний уменьшается по мере нормализации веса [51]. Доподлинно известно, что в период постменопаузы высокий индекс массы тела (ИМТ) является дополнительным фактором риска развития гормонозависимых опухолей: в первую очередь рака молочной железы, рака яичников и рака эндометрия.

Уже через год после оперативного вмешательства происходит снижение концентраций биомаркеров, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, таких как VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D (факторы роста эндотелия сосудов), PLGF (плацентарный фактор роста), эндоглин, IL-6, IL-18, IL-8, TNF- α , TGF- α , sCD40L (растворимый лиганд CD40), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), EGF (эпидермальный фактор роста), HB-EGF (гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста), IGFBP-1 (инсулиноподобный фактор-связывающий протеин – 1), sFASL (растворимый рецептор Fas-лиганда), пролактин [52]. Стоит отметить, что в данном исследовании применен метод мультиплексного анализа биомаркеров, что позволило получить сопоставимые результаты без дополнительной верификации методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению влияния бариатрической хирургии на организм человека, понимание механизмов развития как положительных, так и отрицательных эффектов остается на уровне гипотез и допущений.

Анализ изменения уровней верифицированных и потенциальных биомаркеров различных патологических состояний (гипертония, СД2, ожирение, МС, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, неврологические расстройства, онкология, воспалительный процесс, аутоиммунная реакция) в системном кровотоке – наиболее очевидный путь для исследования механизма метаболических изменений. К сожалению, данный подход не дает возможности выделить набор селективных маркеров, позволяющих сделать долгосрочный прогноз в лечении пациентов с МО. Большой потенциал у исследований, которые направлены на сравнение динамики изменения концентраций биомаркеров у группы пациентов после бариатрических операций и контрольной группы, в которой потеря веса осуществляется с помощью консервативных методов лечения ожирения. Данный тип исследований может позволить выделить группу биомаркеров, изменение концентрации которых обусловлено рестриктивным эффектом хирургического вмешательства и/или коррелирует с количеством жировой ткани и скоростью ее потери [37]. Интересный опыт применения в качестве контроля пациентов с нарушениями пищевого поведения (нервная анорексия) открывает возможности для вычленения некоторых биомаркеров, изменение уровня которых не может быть однозначно интерпретировано как сдвиг в сторону улучшения или ухудшения метаболического состояния. Ярким примером можно считать упомянутое исследование

Vila и соавт. [40], в котором было показано, что предиктор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы GDF-15, уровень которого в популяции прямо коррелирует с ИМТ, значительно увеличивается в первые месяцы после бариатрической операции (несмотря на снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний), а также у больных анорексией.

Исходя из опыта многих исследователей, очевидно, что изучение лишь циркулирующих биомаркеров не позволяет получить полной информативной картины о транскриптомных, протеомных, метаболомных и микробиомных изменениях, которые происходят в организме после бариатрической операции. Расширение спектра анализируемого биоматериала – также очень важный шаг на пути к пониманию особенностей локального течения процессов, сопровождающих изменения, спровоцированные хирургическим вмешательством. Сравнение динамики профилей концентраций маркера в различных биологических матрицах может иметь как фундаментальную, так и практическую ценность, поскольку многие исследования показывают, что системный и локальный ответ значительно разнятся. Вышеупомянутый кальпротектин является продуктом нейтрофильных гранулоцитов. Как правило, его определение проводят в кале при подозрении на воспалительный процесс в кишечнике. Открытие факта, что определенный в крови кальпротектин отражает степень компенсации СД2, – наглядный пример того, что расширение спектра анализируемого материала является перспективным путем в исследовании механизмов действия бариатрических операций.

Введение в исследовательскую практику новых методов, позволяющих получать большие объемы сопоставимых результатов, – также один из вероятных выходов в поиске потенциальных биомаркеров. Очень мощный потенциал имеет методика мультиплексного определения аналитов. Современные платформы позволяют одновременно определять до 500 целевых веществ в образце клинического материала минимального объема. При этом данные по концентрациям аналитов, полученные с использованием мультиплексных панелей, являются

максимально информативными, поскольку их источником служит одна и та же порция биоматериала.

Таким образом, комплексное изучение развернутого профиля потенциальных биомаркеров в различных типах биоматериала с использованием современных методов анализа имеет огромное значение в уточнении реального дерева процессов у пациентов, перенесших бариатрическую операцию. На данный момент большинство работ, посвященных исследованию механизмов действия бариатрической хирургии, ограничивается измерением содержания в крови хорошо изученных биомаркеров, таких как IL-6, С-реактивный белок, PAI-1, лептин, резистин и др. [53]. Вопрос разработки комплексных аналитических программ (в том числе – мультиплексных панелей реагентов) является крайне актуальным, поскольку их наличие позволит производить максимально полную оценку состояния метаболизма пациента в постоперационный период. Внесение корректировок в референсные значения аналитов в зависимости от стадии нормализации массы тела – еще одна важная задача таких исследований.

В настоящее время в биобанке СПб ГБУЗ «Городская больница №40» идет активный набор клинического материала от пациентов с МО, в том числе – перенесших бариатрическое вмешательство. Отбор проб ведется в динамике, чтобы обеспечить возможность не только для изучения генома, но и отслеживания изменений профиля экспрессии различных генов, состава микробиоты, циркулирующих и локальных биомаркеров в течение длительного времени после операции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600869>
- Ершова Е.В., Трошина Е.А., Федорова О.С., и др. Морбидное ожирение возможности консервативной терапии. // Ожирение и метаболизм. — 2010. — Т. 7. — №4. — С. 40-43. [Ershova EV, Troshina EA, Fedorova OS, et al. Morbidnoe ozhirenie - vozmozhnostikonservativnoy terapii. *Obesity and metabolism*. 2010;7(4):40-43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5087>
- Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения. // Ожирение и метаболизм. — 2011. — Т. 8. — №1. — С. 51-56. [Savel'eva LV. Sovremennaya kontseptsiya lecheniya ozhireniya. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):51-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5191>
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567-1576. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200225>
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-2013. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401329>
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
- Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015;313(1):62-70. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16968>
- Яшков Ю.И. Хирургия ожирения: современное состояние и перспективы. // Ожирение и метаболизм. — 2005. — Т. 2. — №2. — С. 11-16. [Yashkov YI. Khirurgiya ozhireniya: sovremennoe sostoyaniye i perspektivy. *Obesity and metabolism*. 2005;2(2):11-16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4925>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №1. С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al.

- Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — 8-й выпуск. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
11. Бордан Н.С., Яшков Ю.И. Интервенционные методы лечения сахарного диабета 2-го типа и морбидного ожирения. // Поликлиника. — 2017. — № 1-2. — С. 46-52. [Bordan NS, Yashkov YI. Interventional treatment of diabetes mellitus type 2 and obesity. *Poliklinika*. 2017;(1-2):46-52. (In Russ.)]
12. Яшков Ю.И., Синеокая М.С., Данюшин В.М. Применение внутрижелудочных баллонов с целью предоперационной подготовки больных со сверхожирением. // Ожирение и метаболизм. — 2009. — Т. 6. — №2. — С. 29-33. [Yashkov YI, Sineokaya MS, Danyushin VM. The use of intragastric balloons for preoperational treatment in patients with superobesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):29-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5315>
13. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1105-1121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.002>
14. Мельниченко Г.А., Мамедова Е.О. Итрогенные поражения скелета. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №2. — С. 41-47. [Melnichenko GA, Mamedova EO. Iatrogenic lesions of the skeleton. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):41-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016241-47>
15. Бодунова Н.А., Хатьков И.Е., Сабельникова Е.А., и др. Изменение концентрации витаминов после бариатрических операций. // Медицинский Вестник Северного Кавказа. — 2015. — Т. 10. — №4. — С. 348-352. [Bodunova NA, Khatkov IE, Sabelnikova EA, et al. Vitamins concentration after bariatric surgery. *Medical news of North Caucasus*. 2015;10(4):348-352. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10085>
16. Aasheim ET, Bjorkman S, Sovik TT, et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27583>
17. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev*. 2013;14(1):52-67. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01050.x>
18. Nomura RM, Dias MC, Igai AM, et al. Anemia during pregnancy after silastic ring Roux-en-Y gastric bypass: influence of time to conception. *Obes Surg*. 2011;21(4):479-484. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0376-3>
19. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Дедов И.И. Бариатрическая хирургия в лечении морбидного ожирения у подростков (обзор литературы). // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 25-32. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Dedov II. Bariatric surgery in the treatment of morbid obesity in adolescents (literature review). *Problems of endocrinology*. 2016;62(3):25-32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662325-32>
20. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. // Ожирение и метаболизм. — 2012. — Т. 9. — №2. — С. 3-10. [Dedov II, Yashkov YI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric operations. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):3-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet201223-10>
21. Craig CM, Liu LF, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2017;60(3):531-540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4179-x>
22. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-463. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
23. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, et al. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*. 1996;38(6):916-919. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.38.6.916>
24. Boettcher BR. Gastric bypass surgery mimetic approaches. *Drug Discov Today*. 2017;22(8):1242-1249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.009>
25. Ершова Е.В., Трошина Е.А., Яшков Ю.И. Динамика показателей липидного обмена и их взаимосвязь с секрецией глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №3. — С. 38-44. [Ershova EV, Troshina EA, Yashkov YI. Lipid metabolism and production of incretins in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion in Hess-Marceau modification at the early stages of follow-up. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):38-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016338-44>
26. Costa Justus JF, Ligocki Campos AC, Figueroa AL, et al. Early Effect of Bariatric Surgery on the Circadian Rhythms of Adipokines in Morbidly Obese Women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0051>
27. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 30-34. [Smirnova EN, Shulкина SG. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):30-34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017130-34>
28. Trevaskis JL, Lei C, Koda JE, et al. Interaction of leptin and amylin in the long-term maintenance of weight loss in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):21-26. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.187>
29. Roth JD, Roland BL, Cole RL, et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(20):7257-7262. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0706473105>
30. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950-955. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0643-y>
31. Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans. *Metabolism*. 2017;70:12-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.030>
32. Edwards C, Hindle AK, Fu S, Brody F. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1962-1968. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1494-z>
33. Kirchner H, Nylen C, Laber S, et al. Altered promoter methylation of PDK4, IL1 B, IL6, and TNF after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(4):671-678. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.12.019>
34. Garrido-Sanchez L, Tome M, Santiago-Fernandez C, et al. Adipose tissue biomarkers involved in early resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.03.010>
35. Lylloff L, Bathum L, Madsbad S, et al. S100A8/A9 (Calprotectin), Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Obesity and Diabetes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Facts*. 2017;10(4):386-395. doi: <https://doi.org/10.1159/000478097>
36. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229-241. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
37. Bluher M, Rudich A, Kloting N, et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. *Diabetes Care*. 2012;35(2):342-349. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1267>
38. Engl J, Ciardi C, Tatarczyk T, et al. A-FABP—a biomarker associated with the metabolic syndrome and/or an indicator of weight change? *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1838-1842. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.273>
39. Scherthaner GH, Kopp HP, Krzyzanowska K, et al. Soluble CD40L in patients with morbid obesity: significant reduction after bariatric surgery. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(6):395-401. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01649.x>

40. Vila G, Riedl M, Anderwald C, et al. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. *Clin Chem*. 2011;57(2):309-316. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153726>
41. Cinkajzlova A, Lacinova Z, Klouckova J, et al. Angiopoietin-like protein 6 in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, and anorexia nervosa: The influence of very low-calorie diet, bariatric surgery, and partial realimentation. *Endocr Res*. 2017;42(1):22-30. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1169544>
42. Ejarque M, Borlaug M, Vilarrasa N, et al. Angiopoietin-like protein 8/betatrophin as a new determinant of type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Transl Res*. 2017;184:35-44 e34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.03.001>
43. Friedrich N, Budde K, Wolf T, et al. Short-term changes of the urine metabolome after bariatric surgery. *OMICS*. 2012;16(11):612-620. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2012.0066>
44. Roberts LD, Koulman A, Griffin JL. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: progress from the metabolome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):65-75. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70143-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70143-8)
45. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 16-19. [Kurmangulov AA, Dorodneva EF, Isakova DN. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):16-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016116-19>
46. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
47. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Jr., et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra141. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687>
48. Anhe FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes*. 2017;41(4):439-447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.02.002>
49. Derogar M, Hull MA, Kant P, et al. Increased risk of colorectal cancer after obesity surgery. *Ann Surg*. 2013;258(6):983-988. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318288463a>
50. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgrad Med J*. 2013;89(1055):519-533. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-304701rep>
51. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1063-1072. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01464.x>
52. Farey JE, Fisher OM, Levert-Mignon AJ, et al. Decreased Levels of Circulating Cancer-Associated Protein Biomarkers Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017;27(3):578-585. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2321-y>
53. Netto BD, Bettini SC, Clemente AP, et al. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. *Obes Surg*. 2015;25(6):1010-1018. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1484-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Сушенцева Наталья Николаевна [Natalya N. Sushentseva]**; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9 [address: 9 Borisova street, 197706 Sestroretsk, St. Petersburg, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5100-5229>; eLibrary SPIN: 5187-2286; e-mail: sushentsevan@gmail.com

Апалько Светлана Вячеславовна, к.б.н. [Svetlana V. Apalko, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3853-4185>;
eLibrary SPIN: 7053-2507; e-mail: svetlana.apalko@gmail.com

Васильев Евгений Владимирович [Evgeny V. Vasiliev, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0064-0465>;
eLibrary SPIN: 1563-9310; e-mail: vasiliev@yandex.ru

Гладышев Дмитрий Владимирович, к.м.н. [Dmitriy V. Gladyshev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-2619>;
eLibrary SPIN: 9959-6891; e-mail: gladyshev@gmail.com

Врублевская Станислава Николаевна, ординатор [Stanislava N. Vrublevskaya, MD, resident];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0300-3277>; eLibrary SPIN: 8241-5927; e-mail: stanislava.vrublevskaya@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1851-0941>;
eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Sarana, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5047-2792>; eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: sgsherbak@mail.ru

*Авторы, ответственные за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сушенцева Н.Н., Апалько С.В., Васильев Е.В., Гладышев Д.В., Врублевская С.Н., Салухов В.В., Сарана А.М., Щербак С.Г. Мультивалентное влияние бариатрического вмешательства на биохимический статус организма человека // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №3. — С.3-10. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9754>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sushentseva NN, Apalko SV, Vasiliev EV, Gladyshev DV, Vrublevskaya SN, Salukhov VV, Sarana AM, Scherbak SG. Multiple effects of bariatric surgery on human biochemical status. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):3-10. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9754>