

Связь кишечного микробиома и метаболома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с динамикой лабораторных показателей после бариатрических вмешательств

© Е.А. Шестакова^{✉1}, Н.С. Клименко², Е.В. Покровская¹, М.С. Синеокая¹, С.И. Кошечкин², В.Е. Одинцова², М.В. Шестакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ООО «Нобиас Технолоджис», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обсуждение. Известно, что кишечное микробное сообщество оказывает существенное влияние на здоровье организма хозяина. В частности, показано, что изменения в составе и метаболическом потенциале микробиоты имеют место при ожирении и сахарном диабете (СД). Однако открытым остается вопрос о влиянии микробиоты на изменение метаболических показателей после бариатрических операций.

Цель. Изучить влияние состава микробиома кишечника пациентов с ожирением и СД 2-го типа (СД 2) на динамику лабораторных показателей заболевания после бариатрической операции.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с СД 2 и ожирением ≥ 2 -й степени, методом лечения которых выбрана бариатрическая операция (гастрошунтирование). До операции, а также через 6 и 12 мес у включенных пациентов исследованы антропометрические, лабораторные параметры, собран кал для исследования кишечной микробиоты. Состав микробиоты определен путем секвенирования гена 16S рРНК для образцов стула. Для ряда пациентов также исследован метаболом стула.

Результаты. После оперативного вмешательства наряду со снижением массы тела отмечались значимая положительная динамика гликемии, параметров липидного спектра, снижение инсулинорезистентности. По уровню 25(ОН) витамина D, кальция пациенты не достигли целевых значений. Найдены таксоны, представленность которых до операции ассоциирована с динамикой паратиреоидного гормона и 25(ОН) витамина D. Порядок *Verrucomicrobiales* отрицательно ассоциирован с положительной динамикой 25(ОН) витамина D, а порядок *Fusobacteriales*, включающий производителей сероводорода в кишечнике, – положительно с динамикой паратиреоидного гормона. Интересно, что данные бактерии также оказались повышены у пациентов с более высоким уровнем общего холестерина до вмешательства, а другие производители сероводорода в кишечнике – с уровнем С-пептида. Значимых ассоциаций между метаболомом и динамикой клинических показателей не получено, однако изучена корреляционная структура микробиомных и метаболомных данных у пациентов с ожирением.

Заключение. В исследовании выявлена ассоциация ряда представителей кишечной микробиоты и метаболических параметров после бариатрических вмешательств. Полученные результаты являются пилотными и при воспроизведении в будущем могут позволить прогнозировать эффекты хирургического лечения ожирения и СД 2 на основе состава микробиоты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, бариатрические операции, кишечная микробиота, метаболом, 25(ОН) витамин D, паратиреоидный гормон

Для цитирования: Шестакова Е.А., Клименко Н.С., Покровская Е.В., Синеокая М.С., Кошечкин С.И., Одинцова В.Е., Шестакова М.В. Связь кишечного микробиома и метаболома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с динамикой лабораторных показателей после бариатрических вмешательств. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):762–770. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203516

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Association of the gut microbiome and metabolome with the dynamics of laboratory parameters in individuals with type 2 diabetes and obesity after bariatric surgery

© Ekaterina A. Shestakova^{✉1}, Natalia S. Klimenko², Elena V. Pokrovskaya¹, Maria S. Sineokaya¹, Stanislav I. Koshechkin², Vera E. Odintsova², Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Nobias Technologies LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. It is known that the gut microbial community has a significant impact on the health of the host organism. It has been shown that changes in the composition and metabolic potential of the microbiota occur in people with obesity and diabetes type 2 (T2D). However, the impact of the microbiota on metabolic changes after bariatric surgery remains unclear.

Aim. To assess the influence of the gut microbiome composition on metabolic parameters in patients with obesity and T2D after bariatric surgery.

Materials and methods. The study included patients with T2D and obesity, who were treated with bariatric surgery (gastric bypass). Before surgery, as well as 6 and 12 months after surgery, the anthropometric, laboratory parameters were measured, feces were collected for analysis of the intestinal microbiota. The microbiota composition was determined through sequencing of the 16S rRNA gene from stool samples. For a subset of patients, the stool metabolome was also studied.

Results. After surgery, there was a significant positive trend in weight loss, glycemia, lipid spectrum parameters, and insulin resistance. However, patients did not achieve target levels of 25(OH) vitamin D and calcium. Taxa were identified whose abundance before surgery was associated with the dynamics of parathyroid hormone and vitamin D. The order *Verrucomicrobiales* was negatively associated with vitamin D dynamics, while the order *Fusobacteriales*, which includes hydrogen sulfide producers in the gut, was positively associated with the increase in parathyroid hormone. Interestingly, these bacteria were also elevated in patients with higher total cholesterol levels prior to intervention, whereas other H₂S producers in the gut correlated with C-peptide levels. No significant associations between the metabolome and clinical parameters were found; however, the correlation structure of microbiome and metabolome data in patients with obesity was examined.

Conclusion. The study revealed an association between several intestinal microbiota species and metabolic parameters after bariatric interventions. These results are pilot and, if reproduced, may allow the prediction of the bariatric surgery effects on weight and glycemia based on the composition of the gut microbiota.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, bariatric surgery, gut microbiota, metabolome, 25(OH) vitamin D, parathyroid hormone

For citation: Shestakova EA, Klimenko NS, Pokrovskaya EV, Sineokaya MS, Koshechkin SI, Odintsova VE, Shestakova MV. Association of the gut microbiome and metabolome with the dynamics of laboratory parameters in individuals with type 2 diabetes and obesity after bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):762–770. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203516

Введение

В последние годы быстрыми темпами развивается метаболическая (бариатрическая) хирургия как один из методов лечения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]. Бариатрические операции обладают высокой эффективностью в снижении массы тела и гликемии [2]. Эти эффекты достигаются за счет множества механизмов, обусловленных техникой операций, таких как уменьшение объема желудка и мальабсорбция. Однако выраженность изменения лабораторных показателей после операции очень индивидуальна, в связи с чем обсуждаются дополнительные механизмы, способные влиять на метаболические параметры после хирургического лечения. Одним из таких факторов является кишечная микробиота [3].

При ожирении наблюдаются снижение микробного генетического богатства [4], композиционные и функциональные изменения микробиоты. К ним в первую очередь относится снижение синтеза определенными типами бактерий короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что приводит к уменьшению действия инкретинов и увеличению проницаемости кишечной стенки. В этом случае бактерии, бактериальные эндотоксины и токсичные бактериальные продукты жизнедеятельности попадают в кровоток, что способствует состоянию вялотекущего воспаления, дальнейшему увеличению массы тела и повышению риска развития СД 2 [5, 6]. Таким образом, пациенты с ожирением и СД 2 имеют патологический состав кишечной микробиоты, способный предопределить исходы бариатрического вмешательства.

Цель исследования – определить, влияет ли исходный состав кишечной микробиоты на динамику лабораторных показателей у лиц с СД 2 и ожирением после бариатрических вмешательств.

Материалы и методы

Работа проведена в 2020–2022 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- СД 2;
- индекс массы тела – ИМТ ≥ 35 кг/м²;
- планируемое проведение бариатрической операции – гастрощунтирования;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- СД 1-го типа и другие специфические типы СД;
- наличие клинической картины острой декомпенсации углеводного обмена (выраженные полиурия и жажда, резкая потеря массы тела, тошнота, рвота, слабость, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, симптомы дегидратации и гиповолемии: резкое снижение АД, пониженный тургор кожи, тахикардия);
- острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последнего месяца;
- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность);
- оперативные вмешательства на тонкой и толстой кишке в анамнезе;

- беременность и лактация;
- онкологические заболевания;
- острые или хронические заболевания органов пищеварения, протекающие с хронической диареей;
- прием лекарственных препаратов: антибиотиков и антибактериальных средств (в том числе невсасывающихся препаратов – рифаксимина, солей висмута и др.), про-, пре-, метабиотиков за месяц до включения в исследование;
- ВИЧ, гепатит В, С.

Дизайн

Соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения пациенты, методом лечения которых выбрано хирургическое лечение (гастрощунтирование), включались в исследование при условии подписания информированного согласия. В рамках исследования до операции, а также через 6 и 12 мес после нее пациентам проводились клинико-лабораторное обследование, а также сбор кала для последующей оценки состава микробиоты и кишечного метаболома. Всем пациентам после оперативного вмешательства даны рекомендации по приему витаминно-минеральных комплексов.

Обследование пациентов до операции, через 6 и 12 мес после нее включало в себя сбор анамнестических и антропометрических данных, лабораторных показателей, а также анализ кишечной микробиоты.

Сбор образцов стула

Для анализа микробиома и метаболома пациентов в первой временной точке и поиска ассоциаций с клиническими показателями собраны образцы стула, затем заморожены при -80°C .

Пробоподготовка и секвенирование микробиомных образцов

Выделение ДНК из образцов кала проводилось с использованием набора Qiagen Power Fecal PRO в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию переменного участка V4 гена 16S рРНК проводили с использованием следующей системы праймеров: модификация 515 F (5'-GTGBCAGCMGCCGCGGTAA-3') [7] и Pro-mod-805 R (5'-GACTACNVGGGTTMTCTAATCC-3') [8]. Второй раунд амплификации проводился с использованием стандартных индексов Illumina с адаптерами. Оба раунда полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводились с использованием ПЦР буфера производства Евроген и амплификатора Bio-Rad CFX-96. Очистку ПЦР-продуктов проводили с помощью набора для выделения ДНК реакционных смесей Cleanup Mini (Евроген). Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit[®] (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT[™] dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Очищенные ампликоны смешивали эквимолярно в соответствии с полученными концентрациями. Дальнейшая подготовка образца к секвенированию и секвенирование пулированной библиотеки осуществляли с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (500 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя. Первичная обработка (экстракция баркодов) проведена, как описано ранее [9]. После обрезания по

баллу качества объединение ДНК-прочтений (ридов) проводилось с помощью пакета SeqPrep; итоговая длина ридов составила 252 пн.

Предобработка микробиомных данных

Данные секвенирования микробиома анализировали с помощью системы Knomics-Biota (<https://biota.knomics.ru>) [10] с использованием типа проекта «16S dada2 SILVA V4». Проведены: базовая фильтрация и оценка качества данных, профилирование таксономического состава и визуализация. Основные этапы анализа кратко описаны ниже.

Риды отфильтрованы с использованием алгоритма DADA2 [11] для получения ASV (вариантов последовательностей ампликонов). Таксономическая классификация ASV выполнена с использованием классификатора, реализованного в QIIME2 [12, 13] и обученного на базе данных SILVA v.138 [14], предварительно обработанной с использованием RESCRIPT [<https://github.com/bokulich-lab/RESCRIPT>, Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY 4.0)]. Последовательности 16S rPHK из базы данных обрезаны в соответствии с использованными праймерами и агрегированы с порогом сходства 99%. Таблицы относительной представленности на уровне видов, родов и т.д. получены путем суммирования значений их ASV. Редкие таксоны (с относительной представленностью <0,5% в >90% образцов) удалены из таблиц представленности.

Статистический анализ микробиомных данных

Статистический анализ выполнен в программе R версии 4.2.2. Полученные таблицы представленности таксонов являются композиционными данными [15], в связи с этим при анализе мы использовали статистические процедуры, учитывающие композиционность.

Ассоциации состава микробиома с клиническими данными оценивались с помощью метода dbRDA (аналог PERMANOVA для непрерывных факторов, функция *adonis2* пакета *vegan*) – с использованием расстояния Эйтчтисона. Предварительно отфильтрованы высококоррелирующие клинические показатели (по одному из каждой пары, для которой коэффициент корреляции Пирсона составил более 0,7). Поправка на множественное сравнение выполнялась методом Бенджамини–Хохберга (отдельно для каждого таксономического уровня). В случае установления значимых различий они интерпретированы с помощью метода ближайшего баланса (пакет *NearestBalance*, функция *nb_lm()* [16]). Метод позволяет найти соотношение таксонов (баланс), наиболее сильно связанный с исследуемым показателем. Баланс рассчитывается по формуле:

$$B(x_{num}, x_{den}) = \sqrt{\frac{k_{num} \cdot k_{den}}{k_{num} + k_{den}}} \cdot \log \left(\frac{\left(\prod_{i=1}^{k_{num}} x_i \right)^{\frac{1}{k_{num}}}}{\left(\prod_{j=1}^{k_{den}} x_j \right)^{\frac{1}{k_{den}}}} \right),$$

где k_{num} – количество компонент числителя баланса, k_{den} – количество компонент знаменателя баланса, x – относительные представленности таксонов: x_i – компоненты числителя баланса, x_j – компоненты знаменателя баланса [17]. Для получения достоверных результатов метод ближайшего баланса запущен 100 раз на 70% образцов, выбранных случайным образом. Таксоны, идентифицированные алгоритмом более чем в 90% итераций, считались достоверно ассоциированными с клиническими данными. Для анализа относительного вклада каждого элемента баланса также выполнен анализ для представленностей таксонов после clr-преобразования с помощью линейной модели. Clr-преобразование осуществлялось после замены всех нулей в таблицах представленности (каунтов) на псевдоотсчет (0.5).

Понижение размерности микробиомных данных для поиска корреляций с метаболомом проведено путем поиска

кластеров сопредставленных микробных родов алгоритмом SPIEC-EASI [18] с методом Meinshausen–Bühlmann для обнаружения корреляций (другие параметры: количество подвыборок – 50, количество итераций лямбда – 10, минимальное значение лямбда – 0.2). Кластеры сопредставленных родов определены с помощью метода Лувиана [19]. Для анализа в композиционном ключе для каждого кластера строился баланс, включающий в числителе все таксоны из конкретного кластера, а в знаменателе – все остальные таксоны.

Пробоподготовка образцов метаболома

Для экстрагирования метаболитов к 20 мкг образца добавляли 500 мкл экстрагирующей смеси (ацетонитрил: изопропанол:вода, 3:3:2, объемные доли), центрифугировали, декантировали и высушивали досуха в центрифужном испарителе. Далее проводили повторную экстракцию, добавляя к сухому остатку 500 мкл смеси ацетонитрил: вода (1:1, объемные доли), после чего повторяли процедуры центрифугирования и высушивания надосадочной жидкости.

Чтобы избежать артефактов на хроматограммах (например, в результате кето-енольной таутомеризации, циклизации сахаров и декарбоксилирования α -кето кислот), проведена метоксимация. К каждому высушенному досуха образцу добавляли 10 мкл раствора MeOX в пиридине (20 мг/мл) и далее перемешивали в термощейкере (90 мин, 30°C).

В качестве внутренних стандартов использовали смесь метиловых эфиров жирных кислот. К каждому образцу после метоксимации добавляли 91 мкл смеси FAME/MSTFA. Смесь получали добавлением 1 мкл MSTFA к 10 мкл FAME. После добавления силилирующего агента и внутреннего стандарта к исследуемым образцам пробирки с реакционной смесью перемешивали в термощейкере (30 мин, 37°C), переносили в инактивированные стеклянные вставки и направляли на хромато-масс-спектрометрический анализ.

Оценка метаболома с помощью хромато-масс-спектрометрического профилирования

Для метаболомного профилирования использован прибор LECO Pegasus BT-4D. Конфигурация прибора включает двумерный газовый хроматограф Agilent 7890B, времяпрелетный масс-спектрометр субноминального разрешения и магистральный пробоотборник L-PAL3. Двумерная хроматография подразумевает сочетание двух хроматографических колонок разной селективности, за счет чего многократно возрастает пиковая емкость системы и улучшается разделение компонентов. В рамках данного эксперимента использована комбинация низкополярной (Rxi-5MS, длина – 29,69 м, внутренний диаметр – 250 мкм, Restek) и среднеполярной (Rxi-17Sil MS, длина – 1,95 м, внутренний диаметр – 250 мкм, Restek) колонок.

Хромато-масс-спектрометр управлялся с помощью ПО ChromaTOF (v.5.51.06.0.64572). Перед экспериментом проведены процедура калибровки с помощью стандарта перфтортрибутиламина (PFTBA, FC43) и тесты на отсутствие течей разного рода (leak check).

Эксперимент проводился в двух технических повторениях для каждого образца. Образец (1 мкл) подавался в хроматограф через нагретый до 250°C инжектор в split-режиме (на 100 частей He 99,9999% подается 1 часть образца). Стартовая температура в хроматографической печи составляла 60°C и поддерживалась в течение минуты, далее начинался температурный градиент (10°C/мин, 12 мин). Период модуляции составлял 4 с (горячий пульс – 1,2 с, холодный пульс – 0,8 с).

Температура трансферной линии между газовым хроматографом и масс-спектрометром поддерживалась на уровне 280°C. Ионизацию элюирующих соединений

Таблица 1. Динамика антропометрических и лабораторных параметров в контрольных точках исследования

Table 1. Change of antropometric and laboratory parameters at study visits

Показатель	До операции (n=48)	6 мес (n=37)	12 мес (n=36)	P (Friedman ANOVA)
ИМТ, кг/м ²	48,4 [43,0; 52,0]	35,5 [31,6; 38,5]	31,9 [28,0; 34,6]	0,000001
Масса тела, кг	136,5 [120,5; 150,2]	96,0 [82,3; 115,8]	87,0 [76,8; 103,0]	0,000001
HbA _{1c} , %	6,9 [6,3; 7,9]	5,5 [5,1; 5,8]	5,6 [5,2; 5,9]	0,000001
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7 [5,7; 8,8]	5,4 [4,8; 5,9]	5,2 [4,6; 5,8]	0,0015
Креатинин, мкмоль/л	70,5 [63,5; 84,2]	65,6 [59,5; 69,4]	62,4 [57,5; 68,7]	0,00061
Общий холестерин, ммоль/л	4,99 [4,17; 5,81]	3,93 [3,3; 4,47]	4 [3,4; 4,62]	0,000001
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,0 [2,33; 3,7]	2,28 [1,69; 2,83]	2,26 [1,8; 2,8]	0,000001
Триглицериды, ммоль/л	2,23 [1,86; 3,05]	1,25 [1,04; 1,5]	1,0 [0,87; 1,2]	0,000001
Кальций/альбумин, ммоль/л	2,3 [2,26; 2,38]	2,26 [2,22; 2,32]	2,21 [2,15; 2,28]	0,00057
C-пептид, нг/мл	4,85 [3,81; 6,02]	2,83 [2,05; 3,58]	2,63 [2,0; 3,19]	0,00002
НОМА-IR	8,33 [4,85; 12,96]	2,0 [1,5; 3,2]	1,9 [1,34; 2,62]	0,000001
25(OH) витамин D, пг/мл	17,6 [10,2; 24,8]	26,0 [15,5; 41,3]	29,75 [25,0; 40,73]	0,00008
ПТГ, пг/мл	40,96 [28,3; 57]	47,2 [35,26; 58,4]	47,1 [37,4; 60,6]	0,18469

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ПТГ – паратиреоидный гормон.
Note. HbA_{1c} – glycosylated haemoglobin, ПТГ – parathyroid hormone.

осуществляли методом электронного удара (EI, 70 eV). Масс-спектры (200 спектров в секунду) регистрировались в диапазоне массово-зарядных чисел m/z от 35 до 700. Выдержана 350-секундная отсрочка в записи GC×GC-MS файла для выхода неинформативных соединений (силилирующие агенты, пиридин) из хроматографической колонки.

Всего выполнены 36 технических повторений хромато-масс-спектрометрического эксперимента, а также серия холостых экспериментов.

Обработка сырых данных хромато-масс-спектрометрического профилирования

Полученные хромато-масс-спектрометрические данные обработаны (обнаружение и выравнивание пиков) в программе ChromaTOF (LECO). Времена удерживания, величины m/z и интегрированные площади пиков скорректированы. Метаболиты идентифицированы на основе их масс-спектров и времени удерживания с использованием библиотек Национального института стандартов и технологий (NIST), библиотек Mainlib и Feihn, а также открытого репозитория PubChem в Национальном институте здравоохранения США. Для дальнейшей интерпретации выбрали идентификации с показателями similarity более 700 (т.е. те, времена удерживания и спектры электронной ионизации которых надежно согласовывались с библиотечными данными). Для каждого образца сформирован список метаболитов, обнаруженных в обеих технических повторностях. Отфильтрованы соединения, которые априори не имеют отношения к биологическим процессам (например, разнообразные силосаны, являющиеся компонентами хроматографической колонки). Идентифицированные соединения соотносены с базой данных метаболома человека (HMDB, <https://hmdb.ca/>).

Предобработка метаболомных данных

Для каждого вещества, соотношенного с базой HMDB, значения площади пика переведены в значения концентраций с использованием информации о площади пиков стандарта (метилового эфира додекановой кислоты) в каждом запуске. Значения концентраций усреднены между техническими повторностями. Для соединений соотношенных с одним метаболитом из HMDB концентрации суммированы.

Редкие метаболиты, детектированные менее чем в 3 образцах, исключены из анализа. Также исключены метаболиты, которые встречались только в образцах, собранных в 2021 г. или только в 2022–2023 гг. После фильтрации нулевые значения заменены на псевдоотсчеты, соответствующие минимальной концентрации по всем метаболитам всех образцов, деленной на 2. Далее значения концентраций трансформированы с помощью clr-преобразования. Параллельно мы выполнили такие альтернативные трансформации, как центрирование, автошкалирование, однако результаты различались незначительно.

Статистический анализ метаболомных данных

Анализ ассоциаций метаболома с клиническими данными выполнен для сокращенного списка показателей ввиду малого количества образцов. Для данных анализов выбраны только показатели, значимо ассоциированные с составом и динамикой микробиома. Анализ ассоциаций выполнен таким же образом, как для состава микробиома.

Понижение размерности метаболомных данных для поиска корреляций с микробиомом проведено путем поиска кластеров метаболитов при помощи алгоритма WGCNA [20]. Путем построения графика сравнения топологии с безмасштабной сетью выбрана степень 4. Полученные с помощью WGCNA собственные значения для каждого модуля соединений использовались в дальнейшем анализе для поиска корреляций кластеров с микробиомом. Для характеристики модулей проанализировали обогащение в них метаболитических путей. Для этого идентификаторы метаболитов в HMDB переведены в идентификаторы соединений по базе KEGG, принадлежность соединений метаболитическим путям установлена с использованием функции keggLink (пакет KEGGREST). Значимо обогащенные пути идентифицированы при помощи гипергеометрического теста, в качестве фона (background) использовались все соединения, найденные в анализируемых образцах.

Поиск ассоциаций между метаболомом и составом микробиома в первой временной точке

Корреляция между составом микробиоты и метаболомом в целом проанализирована с помощью теста Мантелла

Таблица 2. Значимые ассоциации между исходным составом микробиоты и изменением метаболических показателей через 6 и 12 мес после вмешательства

Table 2. Significant associations between the baseline composition of the microbiota and the change in metabolic parameters at 6 and 12 months after the intervention

Показатель	Таксономический уровень	Количество образцов	Уровень значимости (p)	Уровень значимости после поправки (FDR)	Размер эффекта R ²	Временной промежуток, мес
Общий холестерин	Фил	22	0,0042	0,0126	15,3	6
Креатинин	Фил	25	0,0007	0,0378	17,3	6
ПТГ	Вид	22	0,0064	0,001	13,7	12
ПТГ	Род	22	0,0064	0,010	13,1	12
ПТГ	Семейство	22	0,0112	0,010	14,0	12
25(OH) витамин D	Порядок	23	0,0328	0,0472	12,7	12
ПТГ	Порядок	22	0,0328	0,0472	12,8	12

с расстояниями Эйтчисона. Также мы проанализировали корреляции представленности кластеров встречающихся микроорганизмов и собственных значений модулей метаболитов с помощью линейной модели. Поправка на множественное сравнение выполнялась методом Бенджамини-Хохберга.

Результаты и обсуждение

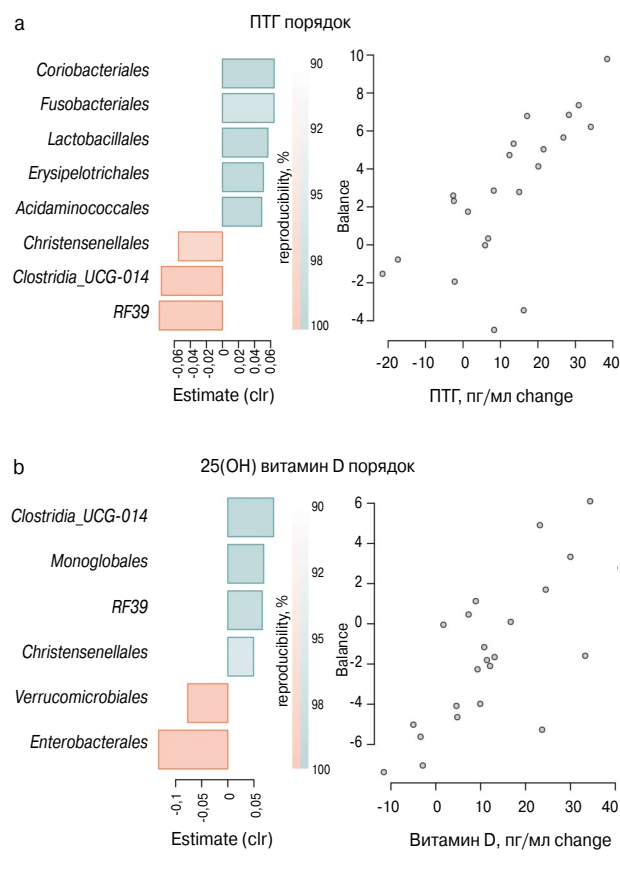
Оперативное вмешательство проведено у 48 пациентов, контрольное обследование через 6 и 12 мес – у 37 и 36 пациентов соответственно. В табл. 1 представлены исходные характеристики пациентов, а также динамика показателей после хирургического лечения.

Как следует из табл. 1, в ходе оперативного вмешательства отмечалось значимое снижение массы тела, что сопровождалось улучшением показателей гликемии, липидного спектра, снижением инсулинорезистентности. К 12 мес после операции у пациентов регистрировались низкий уровень общего кальция (с поправкой на альбумин), нецелевое значение уровня 25(OH) витамина D. Отмечалась тенденция к увеличению уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), не достигшая статистической значимости.

Если положительные метаболические характеристики оперативного вмешательства являются его ожидаемым эффектом, то влияние на метаболизм кальция и 25(OH) витамин D напрямую зависят от приверженности пациентов приему витаминно-минеральных комплексов. Согласно текущим рекомендациям после бариатрических операций (особенно с шунтирующим компонентом) требуется на постоянной основе восполнение дефицита витаминов, микро- и макронутриентов под контролем лабораторных показателей [21]. Однако по результатам исследований у многих пациентов еще до хирургического лечения может отмечаться дефицит 25(OH) витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, которые усиливаются в случае несоблюдения пациентом рекомендаций по приему заместительной витаминной терапии [22]. В целом долгосрочная приверженность витаминно-минеральной поддержке после бариатрических операций остается низкой [23].

Рис. 1. Балансы таксонов, ассоциированные с изменениями метаболических показателей через 12 мес после операции: а – ПТГ; б – 25(OH) витамин D. Голубой цвет означает элементы числителя баланса (положительно ассоциированные таксоны), а красный – знаменателя (отрицательно ассоциированные таксоны). Интенсивность цвета пропорциональна воспроизводимости таксона. Справа показана зависимость между значением баланса и динамикой показателя.

Fig. 1. Taxonal balances associated with changes in metabolic parameters 12 months after surgery: a – PTH; b – 25(OH) vitamin D. Blue represents the elements of the balance numerator (positively associated taxa) and red represents the elements of the balance denominator (negatively associated taxa). The color intensity is proportional to the taxon reproducibility. The relationship between the balance value and the change of the indicator is shown on the right.



Ассоциации между составом микробиома и динамикой метаболических и антропометрических показателей

В ходе исследования проанализировано, имеется ли зависимость между составом микробиома в исходной точке и изменениями лабораторных показателей по прошествии 6 и 12 мес после вмешательства. Для этого для каждого из анализируемых показателей рассчитана дельта между значениями в 6 мес и исходными значениями, а также в 12 мес и исходными значениями. Для поиска ассоциаций данных разностей с исходным составом микробиома использовался метод dbRDA с поправкой на год сбора образца после удаления аутолаеров по значениям анализируемых показателей. Установлено, что исходный состав микробиома на уровнях вида, рода, семейства и порядка значимо влиял на изменения ПТГ и на уровне порядка – 25(OH) витамина D через 12 мес после вмешательства, а также на уровень общего холестерина и креатинина через 6 мес после вмешательства (FDR<0,05); табл. 2.

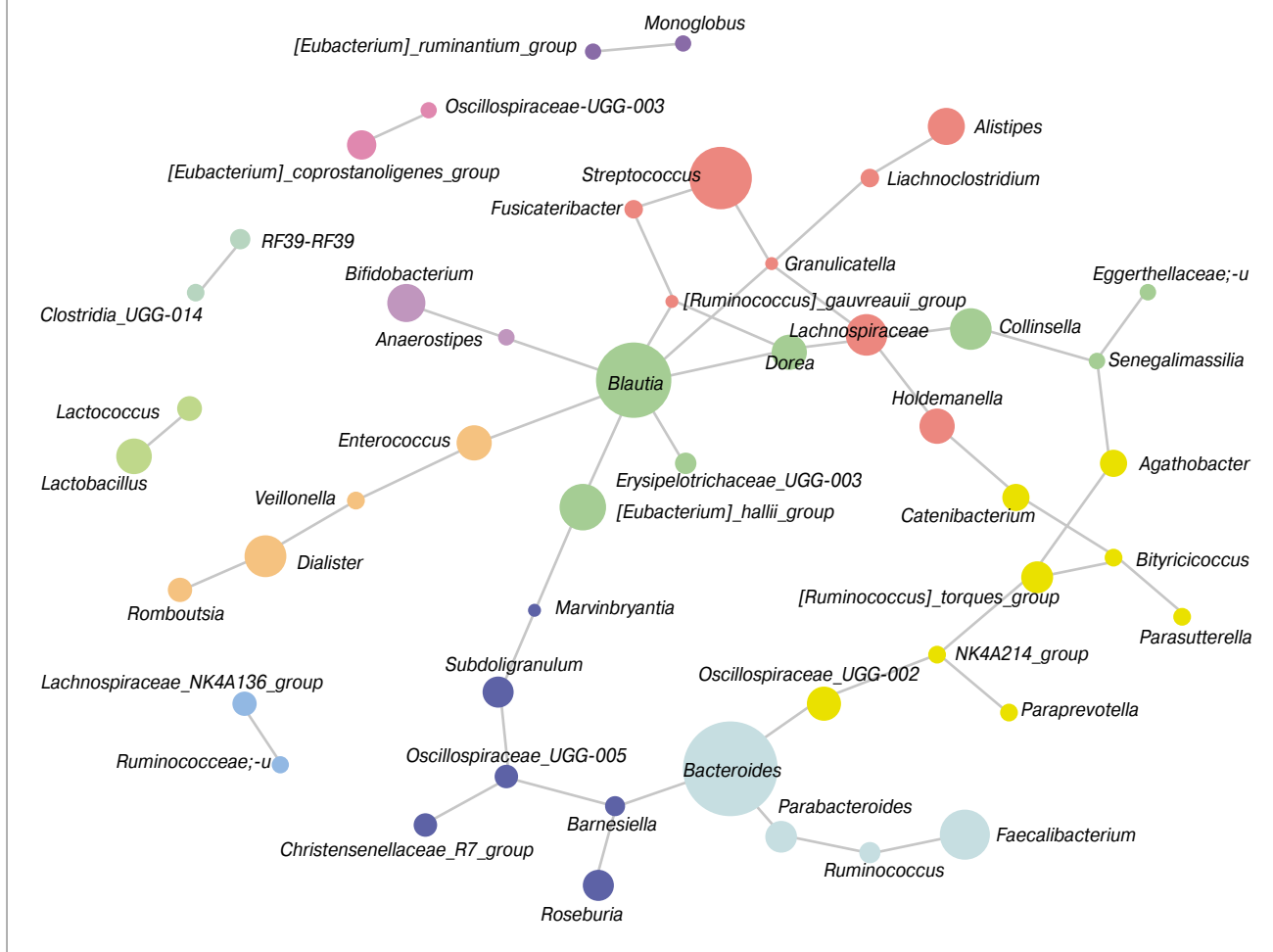
Уровень креатинина и общего холестерина за время наблюдения снизились сильнее у людей с изначально большей представленностью *Fusobacteriota* и *Bacteroidota* в

Таблица 3. Значимые ассоциации между составом микробиоты и метаболическими показателями в первой временной точке
 Table 3. Significant associations between the microbiota composition and metabolic parameters at the first time point

Показатель	Таксономический уровень	Количество образцов	Уровень значимости p	Уровень значимости после поправки (FDR)	Размер эффекта R ²
Общий холестерин	Класс	40	0,0042	0,0442	8,1
С-пептид	Класс	40	0,0052	0,0442	7,6

Рис. 2. Кластеры совстречающихся микроорганизмов. Цветом обозначены найденные кластеры. Размеры кругов пропорциональны средней представленности таксонов. Серые линии соединяют таксоны, корреляции между которыми детектированы при помощи алгоритма SPIEC-EASI.

Fig. 2. Clusters of coinciding microorganisms. The color indicates the found clusters. The sizes of the circles are proportional to the mean abundance of the taxa. Gray lines connect taxa with correlations detected using the SPIEC-EASI algorithm.



микробиоме. Для ПТГ более выраженные изменения показателей ассоциированы с повышенной начальной представленностью неклассифицированных *Fusobacterium*, (микроб, характерный для ротовой полости); рис. 1. Наиболее типичный представитель *Fusobacterium* в организме человека, *Fusobacterium nucleatum*, играет роль в развитии колоректального рака [24], в том числе путем производства сероводорода – H₂S [25, 26]. Порядок *Christensenellales* ассоциирован с более выраженным ростом уровня 25(OH) витамина D и менее выраженным ростом ПТГ (см. рис. 1). Для представителя данного порядка *Christensenella* ранее показана связь с нормальным ИМТ [27]. При этом порядок *Verrucomicrobiales* отрицательно ассоциирован с увеличением 25(OH) витамина D. Наиболее распространенный представитель данного порядка в кишечном микробиоме – *Akkermansia muciniphila* – также ассоциирована с благоприятными метаболическими показателями, в частности

с нормальным ИМТ [28], и известна своей способностью питаться муцином.

Ассоциации между составом микробиома и метаболическими показателями в первой временной точке

Мы исследовали, имеются ли ассоциации между составом микробиома и собранными метаданными в первой временной точке (N=40 образцов). Значимые ассоциации методом dbRDA получены для общего холестерина (на уровне класса) и С-пептида (на уровне класса; FDR<0,05); табл. 3.

Уровень общего холестерина отрицательно ассоциирован с представленностью *Actinobacteria*. Наиболее типичные представители данного класса – *Bifidobacteriaceae* и *Coriobacteriaceae* – являются нормофлорой кишечника человека, ассоциированы со здоровым состоянием организма хозяина и посредством кросс-финдинга участвуют

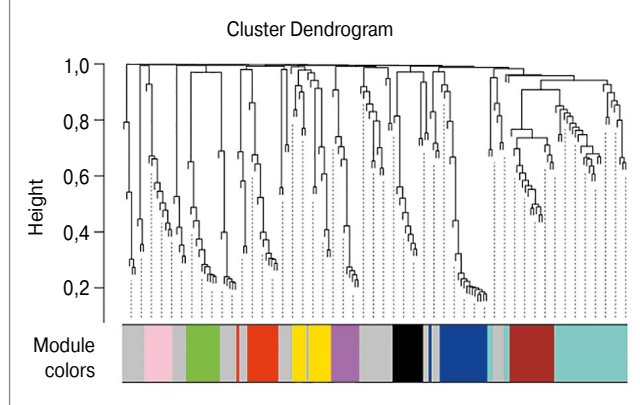
Таблица 4. Метаболиты, вошедшие в модули, значимо ассоциированные с микробиомом

Table 4. Metabolites included in modules significantly associated with the microbiome

Модуль	Метаболиты	Кластер бактерий	Направление ассоциации
ME2	Cellobiose; Fumaric acid; Malic acid; Phenylalanine; L-Threonine; Histidine; myo-Inositol; Succinic acid; Pyroglutamic acid; Urocanic acid; 2-Hydroxy-3-methylbutyric acid; L-Cysteine; Citrulline; Hydroxyphenyllactic acid; L-Valine; 1-Hexadecanol; p-Synephrine; MG(18:0/0:0/0:0)	<i>Subdoligranulum</i> ; <i>Roseburia</i> ; <i>Christensenellaceae_R-7_group</i> ; <i>Barnesiella</i> ; <i>Marvinbryantia</i> ; <i>Oscillospiraceae-UCG-005</i>	+
ME4	Oleic acid; 3-(3-Hydroxyphenyl)propanoic acid; Caprylic acid; Linoleic acid; 4-Hydroxycyclohexylcarboxylic acid; 11Z-Eicosenoic acid; Nervonic acid; Diethanolamine; Alanylglycine; 5,8,11-Eicosatrienoic acid; Palmitelaidic acid; Norvaline; Ricinoleic acid	<i>Rambousta</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Enterococcus</i>	+
		[<i>Eubacterium</i>] <i>_hallii_group</i> <i>Eggerthellaceae</i> ; <i>Blautia</i> ; <i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i> ; <i>Senegalimassilia</i> ; <i>Collinsella</i> ; <i>Dorea</i>	+
		<i>Catenibacterium</i> ; <i>Paraprevotella</i> ; [<i>Ruminococcus</i>] <i>_torques_group</i> ; <i>Oscillospiraceae-UCG-002</i> ; <i>Butyricoccus</i> ; <i>Parasutterella</i> ; <i>Agathobacter</i> ; <i>NK4A214_group</i>	-
ME5	Epinephrine; Glycerol; Indoleacetic acid; Palmitic acid; Urea; 5-Hydroxy-L-tryptophan; Malonic acid; Valeric acid; 2-Pyrrolidinone; Cadaverine; (2R*,3R*)-1,2,3-Butanetriol; 1-Deoxy-D-ribitol	<i>Rambousta</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Enterococcus</i>	-
ME6	p-Hydroxyphenylacetic acid; Pipcolic acid; gamma-Aminobutyric acid; L-Alanine; D-Maltose; Inosine; Sphingosine; 3-Amino-2-piperidone; Gluconic acid; Ketoleucine; L-Tryptophan; 1,3-Butanediol	<i>Bacilli RF39</i> ; <i>Clostridia_UCG-014</i>	+

Рис. 3. Модули совстречающихся метаболитов, определенные при помощи алгоритма WGCNA. Цветом обозначены найденные кластеры. Серым цветом обозначены некластеризованные метаболиты.

Fig. 3. Modules of concurrent metabolites determined using the WGCNA algorithm. The color indicates the found clusters. Gray indicates non-clustered metabolites.



в производстве масляной кислоты [29]. В то же время наблюдалась положительная ассоциация уровня общего холестерина с классом *Fusobacteriia*, включающим производителей H_2S .

Уровень С-пептида положительно ассоциирован с классом, включающим других широко распространенных в кишечнике производителей H_2S – *Desulfovibrionia*.

Результаты анализа метаболомных данных

Ассоциации между метаболизмом и метаболитическими показателями в первой временной точке

Ввиду того, что количество образцов (N=11), для которых получен метаболом, оказалось ниже количества образцов, для которых проводилось секвенирование микробиома, мы проанализировали связь метаболома и метаданных в первой временной точке только для факторов, значимо ассоциированных с составом микробиома, а именно с общим холестерином и С-пептидом. Значимых

ассоциаций для данных факторов не обнаружено ($p>0,05$; N=10 образцов).

Сравнение состава микробиома и метаболома образцов

Согласно тесту Мантела расстояния между образцами, полученные с использованием информации о составе микробиома и о метаболоме, значимо коррелировали в первой временной точке ($p=0,0208$).

Ввиду того, что и метаболомные, и микробиомные данные характеризуются высокой размерностью, мы исследовали корреляции между компонентами данных после операций уменьшения размерности. Для уменьшения размерности микробиомных данных использовали метод поиска сопредставленных групп бактерий SPIEC-EASI, а для метаболомных данных – модулей метаболитов с помощью алгоритма WGCNA. Обнаружено 7 групп сопредставленных бактерий (рис. 2) и 8 модулей сопредставленных метаболитов (рис. 3). Для кластеризации мы использовали все образцы, имеющиеся для каждого из анализов. Для интерпретации модулей метаболитов проанализировано обогащение в них метаболитических путей. Значимое обогащение наблюдалось в модуле M2 (пути биосинтеза фенолпропаноидов – ko01061, биосинтеза алкалоидов, полученных из шикиматного пути – ko01063, цикла цитрата – TCA ko00020, биосинтеза алкалоидов, полученных из гистидина и пурина – ko01065, центрального углеродного обмена при раке – ko05230 и биосинтеза терпеноидов и стероидов – ko01062), а также в модуле M4 (биосинтез ненасыщенных жирных кислот – ko01040).

После получения кластеров и модулей мы проассоциировали их между собой с использованием линейной модели в первой временной точке. Найдено несколько значимых зависимостей ($FDR<0,05$). Установлено, что модуль M4, в котором обогащен путь биосинтеза ненасыщенных жирных кислот, положительно коррелирует с кластерами микроорганизмов, в которых доминируют *Dialister* и *Enterococcus* (коричневый; см. рис. 2), а также кластером, где доминирует *Blautia* (зеленый). При этом отрицательно – с кластером, где доминируют [*Ruminococcus*]*_torques_group* и *Oscillospiraceae-UCG-002* (желтый). Модуль M2, в котором обогащен ряд путей, в том числе синтеза алкалоидов, положительно коррелировал с кластером микроорганиз-

мов, в котором доминируют *Christensenellaceae_R-7_group*, *Roseburia* и *Subdoligranulum* (синий). Кластер, где доминируют *Dialister* и *Enterococcus* (коричневый), также отрицательно коррелировал с модулем M5, для которого не нашлось значимо обогащенных путей. Его составили 12 метаболитов (табл. 4). Кластер, где доминирует микроорганизм RF39, коррелировал положительно с модулем ME6, для которого также не найдено значимо обогащенных путей (см. табл. 4).

Заключение

Данное исследование посвящено выявлению взаимосвязи между кишечным микробиомом и динамикой лабораторных показателей у лиц с СД 2 после бариатрических вмешательств. По результатам исследования у пациентов наряду с уменьшением массы тела отмечалось снижение гликемии, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, уровня триглицеридов. Показателями, динамика которых связана с исходным кишечным микробиомом, оказались уровень общего холестерина, креатинин, 25(ОН) витамин D, ПТГ. Полученная взаимосвязь требует аккуратной интерпретации в силу малой выборки. При подтверждении результатов в последующих исследованиях состав микробиома может потенциально использоваться для предварительной оценки эффективности бариатрического вмешательства.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.А. Шестакова – методология, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Н.С. Клименко – программное обеспечение, написание – первоначальный вариант; Е.В. Покровская – методология, курация данных, исследование, написание – первоначальный вариант; М.С. Синеокая – исследование, написание – рецензирование и редактирование; С.И. Кошечкин – методология, написание – рецензирование и редактирование; В.Е. Одинцова – валидация, написание – рецензирование и редактирование; М.В. Шестакова – разработка концепции исследования, методология, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Е.А. Shestakova – methodology, formal analysis, writing – original draft; Н.С. Klivenko – software, writing – original draft; Е.В. Pokrovskaya – methodology, data curation, investigation, writing – original draft; М.С. Sineokaya – investigation, writing – review & editing; С.И. Koshechkin – methodology, writing – review & editing; В.Е. Odintsova – validation, writing – review & editing; М.В. Shestakova – conceptualization, methodology, writing – review & editing.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (НИОКР №123021300168-7).

Funding source. The study was supported by the Governmental Task of the Ministry of Health of Russia (No. 123021300168-7).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (№1 от 22.01.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Center (Minutes No. 1 dated 22.01.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й вып. М., 2025 [Algorithm spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, OYu Sukharevoi. 12-y vyp. Moscow, 2025 (in Russian)].
2. Cui BB, Wang GH, Li PZ, et al. Long-term outcomes of Roux-en-Y gastric bypass versus medical therapy for patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(7):1334-43. DOI:10.1016/j.soard.2021.03.001
3. Liu C, Xu Q, Dong S, et al. New mechanistic insights of anti-obesity by sleeve gastrectomy-altered gut microbiota and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1338147. DOI:10.3389/fendo.2024.1338147
4. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-6. DOI:10.1038/nature12506
5. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):97-104 [Demidova TYu, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778. EDN KEIMGW
6. Gibiino G, Binda C, Cristofaro L, et al. Dysbiosis and Gastrointestinal Surgery: Current Insights and Future Research. *Biomedicine.* 2022;10(10):2532. DOI:10.3390/biomedicine10102532
7. Hugerth LW, Wefer HA, Lundin S, et al. DegePrime, a program for degenerate primer design for broad-taxonomic-range PCR in microbial ecology studies. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(16):5116-23. DOI:10.1128/AEM.01403-14
8. Merkel AYU, Tarnovetskii IYu, Podosokorskaya OA, Toshchakov AV. Analysis of 16S rRNA Primer Systems for Profiling of Thermophilic Microbial Communities. *Microbiology.* 2019;88:671-80. DOI:10.1134/s0026261719060110
9. Fadrosh DW, Ma B, Gajer P, Sengamaly N, et al. An improved dual-indexing approach for multiplexed 16S rRNA gene sequencing on the Illumina MiSeq platform. *Microbiome.* 2014;2(1):6. DOI:10.1186/2049-2618-2-6
10. Efimova D, Tyakht A, Popenko A, et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min.* 2018;11:25. DOI:10.1186/s13040-018-0187-3
11. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581-3. DOI:10.1038/nmeth.3869
12. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37(8):852-7. DOI:10.1038/s41587-019-0209-9
13. Bokulich NA, Kaehler BD, Rideout JR, et al. Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin. *Microbiome.* 2018;6(1):90. DOI:10.1186/s40168-018-0470-z
14. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D590-6. DOI:10.1093/nar/gks1219
15. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. *Front Microbiol.* 2017;8:2224. DOI:10.3389/fmicb.2017.02224
16. Odintsova VE, Klivenko NS, Tyakht AV. Approximation of a Microbiome Composition Shift by a Change in a Single Balance Between Two Groups of Taxa. *mSystems.* 2022;7(3):e0015522. DOI:10.1128/msystems.00155-22
17. Rivera-Pinto J, Egozcue JJ, Pawlowsky-Glahn V, et al. Balances: a New Perspective for Microbiome Analysis. *mSystems.* 2018;3(4):e00053-18. DOI:10.1128/mSystems.00053-18
18. Kurtz ZD, Müller CL, Miraldi ER, et al. Sparse and compositionally robust inference of microbial ecological networks. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(5):e1004226. DOI:10.1371/journal.pcbi.1004226
19. Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R, Lefebvre E. Fast Unfolding of Communities in Large Networks. *J Stat Mech Theory Experiment.* 2008;10:P10008. DOI:10.1088/1742-5468/2008/10/P10008
20. Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics.* 2008;9:559. DOI:10.1186/1471-2105-9-559
21. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. *Вестник репродуктивного здоровья.* 2025;4(2):14-30 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Klinicheskie rekomendatsii "Ozhirenie" Minzdrava Rossii. Versia 2024 goda. *Vestnik reproduktivnogo zdorovia.* 2025;4(2):14-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/brh12763

22. Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., и др. Нарушения метаболизма кальция в отдаленном периоде после бариатрических операций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:27-32 [Mazurina NV, Oгнева NA, Troshina EA, et al. Narusheniia metabolizma kaltsiia v otdalennom periode posle bariatricheskikh operatsii. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2013;12:27-32 (in Russian)]. EDN SZUUGZ
23. Smelt HJM, Pouwels S, Smulders JF, Hazebroek EJ. Patient adherence to multivitamin supplementation after bariatric surgery: a narrative review. *J Nutr Sci*. 2020;9:e46. DOI:10.1017/jns.2020.41
24. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(11):690-704. DOI:10.1038/s41575-019-0209-8
25. Romanov VA, Karasev IA, Klimenko NS, et al. Luminal and Tumor-Associated Gut Microbiome Features Linked to Precancerous Lesions Malignancy Risk: A Compositional Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5207. DOI:10.3390/cancers14215207
26. Lin H, Yu Y, Zhu L, et al. Implications of hydrogen sulfide in colorectal cancer: Mechanistic insights and diagnostic and therapeutic strategies. *Redox Biol*. 2023;59:102601. DOI:10.1016/j.redox.2023.102601
27. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.053
28. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017;106:171-81. DOI:10.1016/j.micpath.2016.02.005
29. Rivière A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*. 2016;7:979. DOI:10.3389/fmicb.2016.00979

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шестакова Екатерина Алексеевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: katiashestakova@mail.ru

Клименко Наталья Сергеевна – канд. биол. наук, биоинформатик ООО «Нобиаз Технолджис»

Покровская Елена Владиславовна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Синеокая Мария Сергеевна – канд. мед. наук, бариатрический хирург ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Косечкин Станислав Игоревич – канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Нобиаз Технолджис»

Одинцова Вера Евгеньевна – рук. отд. биоинформатики ООО «Нобиаз Технолджис»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

✉ **Ekaterina A. Shestakova** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851

Natalia S. Klimenko – Cand. Sci. (Biol.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0001-9640-0102

Elena V. Pokrovskaya – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-5268-430X

Maria S. Sineokaya – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0009-0009-7343-687X

Stanislav I. Koshechkin – Cand. Sci. (Biol.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0002-7389-0476

Vera E. Odintsova – chief bioinformatician, Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0003-1897-4033

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Статья поступила в редакцию / Submitted: 04.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 01.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025