

И.А. Крылова*¹, В.И. Купаев¹, А.В. Лямин²¹ — ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра семейной медицины ИПО, Самара, Россия² — ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самара, Россия

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

I.A. Krylova*¹, V.I. Kupaev¹, A.V. Ljamin²¹ — Samara State Medical University, Department of Family Medicine, Samara, Russia² — Samara State Medical University, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara, Russia

Microbiological Characteristics of Intestinal Biocenosis of Ambulator Patients Having Behavioral Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases

Резюме

Наиболее ранняя коррекция поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний позволит снизить показатели преждевременной смертности населения. В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь измененного спектра микрофлоры кишечника при различных показателях субоптимального статуса здоровья и индекса массы тела. Находясь в состоянии субоптимального статуса здоровья, пациенты считают себя здоровыми и длительно не обращаются к врачу, что затрудняет реализацию ранних профилактических мероприятий у данной группы пациентов. **Цель.** Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема метапребиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктозу), у амбулаторных пациентов, имеющих поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний. **Материалы и методы.** Проведено обследование амбулаторных пациентов (114 чел.: 36 мужчин, 78 женщин в возрасте от 18 до 72 лет). Проведено обследование, включающее распрос с детализированным активным сбором жалоб (в том числе с помощью международного опросника SHSQ-25) и анамнеза и тщательный физикальный осмотр с антропометрическим исследованием. Методом MALDI-ToF масс-спектрометрии определены степень микробиотических нарушений, структура микрофлоры кишечника с идентификацией выделенных из фекалий микроорганизмов до приема и после приема курса метапребиотического комплекса при различных показателях субоптимального статуса и индекса массы тела. **Результаты.** Получены новые данные о биоценозе кишечника пациентов, считающих себя здоровыми, при различных уровнях субоптимального статуса. При применении метапребиотического комплекса, содержащего инулин и олигофруктозу, обнаружено улучшение состава микрофлоры кишечника за счет снижения частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов (медиана степени обсемененности: от 0,45 (0,3-0,98) до 0,3 (0,21-0,7) при низких показателях субоптимального статуса и от 0,5 (0,7-1,7) до 0,31 (0,2-1,3) при высоких), и повышения частоты выделения энтерококков (медиана степени обсемененности: от 5,58 (4,16-7,0) до 6,3 (4,8-7,8) при низких показателях субоптимального статуса и от 4,5 (2,8-6,3) до 5,1 (3,8-6,4) при высоких). **Заключение.** Доказана значимость изучения микробиотического комплекса кишечника при повышении показателей субоптимального статуса здоровья и индекса массы тела у пациентов, считающих себя здоровыми, что позволит проводить наиболее раннее выявление и рациональную индивидуальную профилактику хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метапребиотики, факторы риска заболеваний, микробиоценоз кишечника

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Ирина Александровна Крылова, e-mail: raznoe.2009@list.ru

*Contacts: Irina A. Krylova, e-mail: mitkhat@mail.ru; raznoe.2009@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам общей практики медучреждений Самарской области

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2021 г.

Принята к публикации 21.04.2021 г.

Для цитирования: Крылова И.А., Купаев В.И., Лямин А.В. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 217-224. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-217-224

Abstract

The earliest correction of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases will reduce the rates of premature mortality of the population. Currently, the relationship between the altered spectrum of intestinal microflora in various indicators of suboptimal health status and body mass index is not sufficiently studied. When they are in a state of suboptimal health status, patients consider themselves healthy and do not go to the doctor for a long time, which makes it difficult to implement early preventive measures in this group of patients. Goal. To determine the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora before and 1 month after taking a metaprebiotic complex containing dietary fiber (inulin) and oligosaccharides (oligofructose) in outpatient patients who consider themselves healthy, have behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases or chronic non-communicable diseases in remission, and/or do not consult a doctor within the last 3 months. **Materials and methods.** Outpatient patients were examined (114 people: 36 men, 78 women aged 18 to 72 years). A survey was conducted, including a detailed active collection of complaints (including using the international SHSQ-25 questionnaire) and anamnesis, as well as a thorough physical examination with an anthropometric study. Using the MALDI-ToF mass spectrometry method, the degree of microbiotic disorders, the structure of the intestinal microflora were determined with the identification of microorganisms isolated from feces before and after taking the course of the metaprebiotic complex with various indicators of suboptimal status and body mass index. **Results.** New data were obtained on the intestinal biocenosis of patients who consider themselves healthy at different levels of suboptimal status. When using a metaprebiotic complex containing inulin and oligofructose, an improvement in the composition of the intestinal microflora was found due to a decrease in the frequency of release of conditionally pathogenic enterobacteria and other gram-negative microorganisms (median degree of contamination: from 0.45 (0.3-0.98) to 0.3(0.21-0.7) at low suboptimal status and from 0.5(0.7-1.7) to 0.31 (0.2-1.3) at high) and increase the frequency of enterococcal excretion (median degree of contamination: from 5,58 (4,16-7,0) to 6,3 (4,8-7,8) at low suboptimal status and from 0,45 (2,8-6,3) to 5,1 (3,8-6,4) at high). **Conclusion.** The importance of studying the microbiotic complex of the intestine in increasing the indicators of suboptimal health status and body mass index in patients who consider themselves healthy is proved, which will allow for the earliest detection and rational individual prevention of chronic non-communicable diseases.

Key words: *metaprebiotics, disease risk factors, the intestinal microbiota*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the general practitioners of medical institutions in the Samara region

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2021

Accepted for publication on 21.04.2021

For citation: Krylova I.A., Kupaev V.I., Ljamin A.V. Microbiological Characteristics of Intestinal Biocenosis of Ambulator Patients Having Behavioral Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 217-224. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-217-224

МПК — метапребиотический комплекс, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, SHS — субоптимальный статус

Введение

В структуре заболеваемости, ранней инвалидности и преждевременной смертности в России и других индустриально развитых странах ведущие позиции заняли социально-значимые хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) [1]. К социально-значимым ХНИЗ относят сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт) и желудочно-кишечные заболевания (язвенная болезнь желудка, панкреатит, гепатит, дисбактериоз, нарушение функции тонкого и толстого кишечника), онкологические,

нервно-психические, болезни органов дыхания и болезни обмена веществ (атеросклероз, избыточная масса тела, ожирение) [1]. Причинами их появления стали факторы риска (ФР): нездоровый образ жизни, экономические трудности и неблагоприятная окружающая среда [2]. Многие ФР ХНИЗ взаимосвязаны и усиливают влияние друг друга, повышая вероятность развития этих заболеваний [3]. Доказана взаимосвязь измененного спектра видового и количественного состава микробиома кишечника с наличием ФР ХНИЗ [4-6]. Различные представители нормальной микрофлоры динамично

стабильно взаимодействуют с макроорганизмом, а изменения в их составе часто являются вторичными и отражают изменения баланса внутри микробиоценоза. Нарушения в микробиоценозе кишечника проявляются дисбалансом количественного и качественного состава нормобиоты, создающего условия для чрезмерного развития микромицет, условно-патогенной и патогенной флоры [7]. Эти изменения индуцируют и поддерживают наличие «провоспалительной» среды, характерной для патологических процессов доклинической стадии заболеваний [3, 5], проявляются наличием субоптимального статуса (SHS) здоровья и становятся причиной развития функциональных диспепсий и различных заболеваний [8]. Пациенты, находящиеся в состоянии SHS, считают себя здоровыми и не обращаются к врачу [9].

Ранняя диагностика и коррекция изменений микрофлоры кишечника может стать дополнительным инструментом улучшения качества жизни амбулаторных пациентов в доклинической стадии заболеваний. Доказано, что применение пробиотических препаратов (содержащих бифидо- и лактобактерии) для коррекции микрофлоры недостаточно эффективно [10, 11]; выживаемость пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте животных не выше 0,0001%, а лактобактерий в желудочно-кишечном тракте человека не выше 0,000000008% [12]. Доказано наличие конкуренции пробиотических бактерий за питательный субстрат с собственной микробиотой, особенно в случае назначения препаратов без учета особенностей ее видового состава [13, 14]. Применение пробиотиков после лечения антибиотиками человека не всегда способствует восстановлению его собственной микробиоты, иногда даже препятствует этому [15], что может быть обусловлено штаммоспецифичностью видов микроорганизмов экосистемы конкретного пациента. Более эффективным методом коррекции нарушений микробиоты кишечника представляется создание благоприятной среды для их обитания и полноценного питания, применяя вещества, содержащие экзометаболиты (лактат кальция) и фруктополисахариды (инулин и олигофруктоза), являющиеся для них питательной средой.

В статье представлены результаты динамического изучения показателей качественного и количественного состава микрофлоры кишечника (культурома) амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми, при применении метапробиотического комплекса (МПК), содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза) (СТИМ Лакс, ООО В-МИН+, Россия).

Цель

Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема метапробиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктозу), у амбулаторных пациентов, имеющих поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты: 114 чел. (36 мужчин, 78 женщин в возрасте от 18 до 72 лет). Критерии включения в исследование: пациенты, считающие себя здоровыми и/или не обращавшиеся к врачу в течение последних 3 месяцев, имеющие поведенческие ФР социально значимых ХНИЗ или социально значимые ХНИЗ в стадии ремиссии, пришедшие в поликлинику по любой причине и/или приглашенные лечащим врачом общей практики на профилактический осмотр. Критерии исключения: клинически значимые нарушения здоровья (острые заболевания, ХНИЗ в стадии обострения или декомпенсированные состояния при ХНИЗ, наличие инфекционного или онкологического заболевания) и/или обращение к врачу в течение последних 3 месяцев. В соответствии с Хельсинской декларацией (1975г., 1983г., 1989г.) участники исследования ознакомлены с целями и основными положениями исследования, получено добровольное информированное согласие пациентов на медицинское исследование. Комитет по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол № 200 от 22.05.2019) одобрил протокол исследования.

Проведено классическое клиническое обследование, включающее расспрос с детализированным активным сбором жалоб (в том числе с помощью международного опросника SHSQ-25) [9] и анамнеза и тщательный физикальный осмотр с антропометрическим исследованием (измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер). Рассчитаны ИМТ, соотношение окружность талии / окружность бедер у всех пациентов в зависимости от пола и возраста и наличия субоптимального статуса здоровья. Другие ФР ХНИЗ в данной части исследования не учитывались. Для выявления и оценки взаимосвязи ФР ХНИЗ с наличием функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, не учитываемых в настоящее время в профилактике ХНИЗ, определен видовой состав микробиотического комплекса кишечника с идентификацией выделенных из фекалий микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Кал в количестве 2-3 г доставлялся в лабораторию в стерильном флаконе без консерванта в течение 2 часов с момента сбора. Культивирование посевов проводили на расширенном перечне искусственных питательных сред в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала осуществлен на 5% кровяной агар, висмут-сульфитный агар, SS-агар, селективную среду для выделения облигатно анаэробных микроорганизмов, универсальную хромогенную среду, маннитоловый агар, среды для селективного выделения клостридий, лактобактерий, бифидобактерий, среду Сабуро (HiMedia, Индия). Анаэробные условия созданы с использованием газогенерирующих пакетов (Анаэрогаз, Россия). Идентификация культур проведена на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Группа наблюдения — «условно здоровые» пациенты, находящиеся в состоянии субоптимального статуса. Группа сравнения — «условно здоровые» пациенты без

наличия субоптимального статуса здоровья. Определена степень микробиотических нарушений [«Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004-2003], сравнивались относительные величины (наличия или отсутствия) отдельных групп микроорганизмов в пересчете на 1 грамм кишечного содержимого и микробное разнообразие у пациентов с низким и высоким показателем субоптимального статуса здоровья в зависимости от длительности приема МПК. Указанные показатели определялись до приема МПК и у 78 чел. из них через 1 мес. после курса (в дозе 3 таблетки в сутки в течение 2 мес.) МПК. В зависимости от длительности приема метапребиотического комплекса СТИМ Лакс выделены 3 группы пациентов: 1-я группа 61 чел. — полный курс приема МПК (2 мес.), 2-я группа 32 чел. — неполный курс (от 1 мес. до 2 мес.), 3-я группа — 21 чел. — курс менее 1 мес. Длительность приема МПК определялась желанием пациентов. Частичный или полный отказ от применения МПК связан с причинами: хорошим самочувствием (пациенты считали себя здоровыми), активной социальной жизнью и нежеланием посещать амбулатории, менять стиль жизни и принимать препарат, экономическими причинами. Рассчитаны показатели субоптимального статуса (SHS: при сумме баллов SHSQ-25 равном и более 13, определено наличие состояния субоптимального статуса, требующее дальнейшего обследования пациента) [9] и индекса массы тела (ИМТ по формуле: масса тела, в кг/рост, в м²;

степень ожирения оценивалась по критериям ВОЗ, 1997); количественные показатели видового разнообразия микробиома кишечника и его микробной нагрузки. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13,3 (Statsoft, США) с оценкой на нормальность распределения. Расчет необходимого числа наблюдений рассчитан по формуле: $N = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, где N — число наблюдений, t — доверительный коэффициент, зависящий от заданного уровня вероятности (p=95%) конечного результата, σ — среднее квадратичное отклонение, Δ — предельная ошибка. Проверка нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилка, различия между группами оценены с помощью непараметрического анализа (критерии Манна-Уитни, Краскела — Уоллиса) с достоверностью при уровне значимости p<0,05. Клиническое исследование соответствовало принципам Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и принципам «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В соответствии с целями и задачами исследования рассчитаны ИМТ и соотношение окружность талии / окружность бедер во всей когорте пациентов в зависимости от пола и возраста. Другие ФР ХНИЗ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table1. General characteristics of patients

Признак / Sign	SHS n=114*		Достовер- ность / Reliability**	ИМТ/ Overweight n=114*		Достовер- ность / Reliability**
	Группа сравнения / Comparison group, SHS <13 Mean + Std n=49 (Me(IQR))	Группа наблюдения / Observation group, SHS ≥13 Mean + Std n=65 (Me(IQR))		<24,9 n=61	≥25,0 n=53	
Средний возраст медиана / Age (Me(IQR)) n=114	42,0 (25,3-47,4) n=49	46,1 (34,4-62,7) n=65	z=4,15; p=0,003	47,0 (31-57) n=61	43,5 (35-57) n=53	z=3,3; p=0,007
Мужчин медиана возраст/ Male age (Me(IQR)) n=62	42,5 (32,0-58,0) n=30	48,0 (29,0-52,1) n=32	z=3,8; p=0,028	41,0 (31,0-47,0) n=48	45,6 (33,0-48,0) n=14	z=0,71; p>0,05
Женщин медиана возраст/ Women age (Me(IQR)) n=52	35,1 (23,0-49,0) n=19	44,0 (38,5-56,5) n=33	z=4,003; p=0,0004	38,5 (30,0-48,0) n=13	43,2 (24,0-51,0) n=39	z=4,74; p=0,045
Мужчин медиана соотношение окружность талии / окружность бедер / Waist-hip ratio in men (Me(IQR)) n=62	0,85 (0,83-0,92) n=30	0,94 (0,91-0,96) n=32	u=6,0; z=0,0; p=1,0	0,83 (0,80-0,87) n=48	0,93 (0,90-0,95) n=14	u=0,0; z=0,0; p=1,0
Женщин медиана соотношение окружность талии / окружность бедер / Waist-hip ratio in women (Me(IQR)) n=52	0,77 (0,75-0,89) n=19	0,82 (0,79-0,91) n=33	u=0,0; z=0,0; p=1,0	0,75 (0,67-0,79) n=13	0,95 (0,88-0,99) n=39	u=0,0; z=0,0; p=1,0

Примечание:
*n — число наблюдений
** u — критерий Манна-Уитни; z — число стандартных отклонений от среднего значения точки данных; p- уровень статистической значимости
Note:
*n — number of observations
** u — the Mann-Whitney test; z — the number of standard deviations from the average value of the data point; p- the level of statistical significance

в данной части исследования не учитывались. Повышенный ИМТ чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин (39 чел., 34,1% и 14 чел., 12,3%, соответственно), при высоких показателях субоптимального статуса здоровья (женщины с высоким SHS — 33 чел., 28,9%; женщины с низким SHS — 19 чел., 16,7%). Достоверных отличий в группах по соотношению окружность талии / окружность бедер обнаружено не было. Известно, что чем лучше самочувствие человека, тем ниже значение субоптимального статуса здоровья, определяемого по шкале SHSQ-25. Значительная часть пациентов (65 чел., 57,0%), считающих себя здоровыми, имела повышенные значения субоптимального статуса здоровья и составила группу наблюдения. Пациенты с повышенными показателями субоптимального статуса здоровья были старше и характеризовались повышенными показателями ИМТ ($p < 0,05$).

Таблица 2. Микробный состав (медиана степени обсемененности) до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса
Table 2. Microbial composition (median degree of contamination) before and after taking Mc*, depending on the suboptimal status

Признак/ Attribute		Bcero/ Total n=114 (100%)*			
		Группа сравнения / Comparison group, SHS <13 n=49 (43,0%)		Группа наблюдения / Observation group, SHS ≥13 n=65 (57,0%)	
		До приема МПК/ Before taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	После приема МПК/ After taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	До приема МПК/ Before taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))	После приема МПК/ After taking Mc** Mean + Std (Me(IQR))
Бифидобактерии/ Bifidobacteria	p>0,05***	3,1 (2,8-3,89)	3,4 (3,1-3,9)	3,0 (2,6-3,3)	3,23 (2,5-3,34)
Лактобактерии/ Lactobacilli	p>0,05	5,3 (4,8-5,6)	5,8 (5,4-6,7)	5,5 (4,8-5,4)	5,6 (5,2-6,1)
Молочнокислый стрептококк/ Lactic acid streptococcus	p>0,05	0,1 (0,05-0,11)	0,12 (0,06-0,14)	0,08 (0,05-0,1)	0,06 (0,04-0,09)
Клостридии/ Clostridium	p>0,05	0,09 (0,03-0,1)	0,2 (0,1-0,5)	0,4(0,2-0,45)	0,6(0,4-0,9)
Эшерихии/ Escherichia	p>0,05	4,1(3,3-4,3)	5,2(3,4-6,1)	4,6(4,1-5,2)	5,3(3,9-5,4)
Условно-патогенная флора/ Opportunistic flora	p>0,05	0,8 (0,56-1,7)	0,6 (0,4-1,2)	0,9 (0,6-1,84)	0,8 (0,5-1,4)
Грамотрицательная флора/ Gram-negative flora	p<0,05	0,45 (0,3-0,98)	0,3 (0,21-0,7)	0,5(0,7-1,7)	0,31(0,2-1,3)
Золотистый стафилококк/ Staphylococcus aureus	p>0,05	0,3(0,15-0,45)	0,0	0,54(0,3-0,9)	0,0
Другие стафилококки/ Other staphylococci	p>0,05	0,2(0,0-1,1)	0,3(0,0-0,05)	0,1(0,0-1,3)	0,2(0,1-0,9)
Энтерококки/ Enterococci	p<0,05	5,58(4,16-7,0)	6,3(4,81-7,79)	4,5(2,75-6,25)	5,1(3,75-6,44)
Дрожжи/ Yeast	p>0,05	0,4(0,0-0,81)	0,3(0,0-0,5)	0,7(0,0-1,4)	0,4(0,0-1,36)
Плесневые грибы/ Mold fungi	p>0,05	0,2(0,0-0,43)	0,0	0,31(0,0-0,81)	0,0

Примечание:
*n — число наблюдений
** МПК — метапребиотический комплекс
***p — уровень статистической значимости
Note:
*n — number of observations
**Mc — Metaprebiotics complex
***p — the level of statistical significance

Показатели микробной нагрузки в исследуемых группах пациентов представлены в таблице 2. При первичном обследовании пациентов выявлен уменьшенный количественный состав популяций микроорганизмов. При сравнении микробного состава до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса обнаружены достоверные отличия в группах грамотрицательной флоры, представленной неферментирующими грамотрицательными бактериями, и энтерококков. Получены данные отличия микробного разнообразия в группах пациентов в зависимости от длительности приема МПК (табл.3), не зависящие от показателей субоптимального статуса здоровья. Уже на этапе диагностики выделились 3 группы пациентов, сопоставимые по клиническим характеристикам: пациенты, максимально выполняющие рекомендации врача; пациенты,

частично выполняющие рекомендации, и пациенты, не выполняющие рекомендации по различным причинам. При использовании пациентами полного курса МПК, улучшенные микробиологические показатели сохранялись и по его окончании.

Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК представлены в таб-

лице 4. Выявлены достоверные различия во всех в группах пациентов: общий показатель субоптимального статуса здоровья снизился во всех возрастных группах, что указывает на улучшение показателей здоровья исследуемых. При этом наилучшие показатели получены при применении полного курса МПК в течение двух месяцев.

Таблица 3. Микробное разнообразие биоценоза кишечника в зависимости от длительности приема МПК
Table 3. Microbial diversity of intestinal biocenosis depending on the duration of Mc* intake

Показатель/ Indicator	До приема МПК/ Before taking Mc* n=114**			После приема МПК/ After taking Mc* n=114**			Достоверность / Reliability***		
	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60	Группа 1 / Group 1. n=26	Группа 2 / Group 2 n=28	Группа 3 / Group 3 n=60
Микробное разнообразие/ Microbial diversity Mean + Std (Me(IQR))	7,8 (7,2-8,8)	9,1 (8,5-9,4)	9,2 (7,3-9,6)	8,1 (7,2-9,1)	9,45 (8,5-9,73)	9,78 (8,62-11,3)	z=0,1; p=0,93	z=4,73; p=0,042	z=4,12; p=0,003

Примечание:
* МПК — метапребиотический комплекс
** n — число наблюдений
*** z — число стандартных отклонений от среднего значения точки данных; p — уровень статистической значимости
Note:
*Mc — Metaprebiotics complex
**n — number of observations
*** z — the number of standard deviations from the average value of the data point; p — the level of statistical significance

Таблица 4. Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК
Table 4. Differences in suboptimal status indicators before and after the course intake of Mc*

Подгруппа/ Subgroup	SHS до курса МПК/ SHS before the Mc course Mean + Std (Me(IQR))	SHS после курса МПК/ SHS after the Mc course Mean + Std (Me(IQR))	Достоверность/ Reliability***
Все пациенты/ All patients n=114	19,3 (10,8-25,6)	11,2 (7,4-16,9)	p <0,0001
Женщины/ Women n=78	19,1 (11,4-25,8)	11,8 (8,3-17,1)	p <0,0001
Мужчины/ Men n=36	13,5 (5,9-19,7)	9,2 (7,7-14,2)	p=0,0004
Пациенты до 30 лет/ Patients under 30 years of age n=22	14,8 (9,6-17,3)	11,2 (8,7-14,6)	p=0,0052
Пациенты старше 30 лет/ Patients over 30 years of age n=91	19,5 (14,3-22,4)	11,6 (10,9-19,8)	p <0,0001
Прием МПК менее 1 мес./ Receiving Mc less than 1 month n=22	14,9 (12,5-16,8)	14,6 (12,1-16,4)	p=0,23**
Прием МПК от 1 мес. до 2 мес./ Receiving MC from 1 month to 2 months n=30	18,6 (12,7-23,4)	12,1 (8,2-15,9)	p <0,0001
Прием МПК полный курс (2 мес.)/ Admission of Mc full course (2 months) n=61	17,9 (11,8-26,1)	9,7 (6,7-13,9)	p <0,0001

Примечание:
*МПК — метапребиотический комплекс
** нет значимого отличия
*** p — уровень статистической значимости
Note:
*Mc — Metaprebiotics complex
** no significant difference
*** p — the level of statistical significance

Обсуждение

Снижение смертности от ХНИЗ в два и более раз достигается с помощью ранней диагностики, выявления и коррекции индивидуально значимых поведенческих ФР [1-3] в амбулаторных условиях. Значительная группа (57%) приглашенных врачом пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу, имела ФР ХНИЗ и находилась в состоянии субоптимального статуса здоровья. Доказано, что повышенная масса тела является одним из важнейших ФР ХНИЗ, увеличивающих вероятность развития метаболического синдрома [2, 3]. Многочисленными исследованиями доказано влияние изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры на утилизацию питательных веществ и защиту от агрессивного воздействия окружающей среды, повышая или снижая риски возникновения метаболического синдрома и развития коморбидной патологии [4-6]. Многие (45,6%) из пациентов, принявших участие в нашем исследовании, имели повышенный ИМТ с измененными количественными и качественными показателями кишечной микрофлоры. В научных исследованиях показано, что состав микробиоты кишечника может играть решающую роль в развитии ожирения [4-6], а микробиологический феномен дисбактериоза является начальным этапом формирования многих соприродных заболеваний, усугубляющим течение основного патологического процесса [15]. Имеются противоречивые сообщения о взаимосвязи между групповыми различиями в структуре микробиоты кишечника (например, представленность *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) и ИМТ хозяина. Однако, таксономические профили имеют различные картины для тучных и худых пациентов [4-6]. В нашем исследовании обнаружены различия микробиотического статуса у амбулаторных пациентов в зависимости от их массы тела и наличия субоптимального статуса здоровья, а также выявлены отличия показателей нормы микробиоты кишечника от принятых норм. Критериями нормы кишечной флоры принято считать суммарное количество микроорганизмов, превышающее 10^7 (Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская, 1970 г.) или выше 10^8 (В.М. Бондаренко и соавт., 1995 г.). Значительная группа обследованных нами пациентов (57%), находящихся в состоянии субоптимального статуса здоровья, характеризовалась по этим критериям недостаточным суммарным количеством микрофлоры (до 10^7). При применении МПК получены положительные результаты коррекции биоценоза кишечника и улучшение показателей субоптимального статуса здоровья.

Заключение

Полученные данные обнаружили качественные и количественные изменения в микрофлоре кишечника амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев. Гипотеза о возможной роли

микробиома кишечника в регуляции экспрессии генов человека (в том числе генов, связанных с метаболизмом липидов, ожирением и воспалением), позволила проводить научные исследования, выявляющие участие микробиоты в патогенезе и саногенезе важнейших неинфекционных заболеваний человека [16]. Приведенными данными доказана зависимость различий микробиотического статуса амбулаторных пациентов от массы тела и наличия субоптимального статуса здоровья, что определяет необходимость наиболее ранней диагностики индивидуальных особенностей микрофлоры кишечника при активном скрининге ФР ХНИЗ и необходимость определения критериев изменений микрофлоры кишечника при наличии социально значимых ХНИЗ. Важность разработки современных стандартов нормы микробиоценоза кишечника активно обсуждается в научной литературе [16]. Репрезентативность выборки принявших участие в исследовании пациентов позволяет утверждать, что такие стандарты особенно актуальны для категории пациентов, находящихся в состоянии субоптимального статуса здоровья. В нашем исследовании доказана значимость применения полного курса МПК для длительного поддержания высокого популяционного уровня нормальной микрофлоры при нарушениях биоценоза кишечника в рамках комплексной коррекции поведенческих факторов риска при повышенных показателях субоптимального статуса здоровья, что позволит предупреждать возникновение ожирения и ассоциированных с ним заболеваний в данной категории пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией и согласны на ответственность за все аспекты работы.

Крылова И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>): концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста статьи, редактирование, перевод резюме на английский язык, размещение статьи на сайте журнала

Купаев В.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>): концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи

Лямин А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication and agree to take responsibility for all aspects of work

Krylova I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>): research concept and design, data collection and statistical data processing, writing article, article editing, translation of the resume in English, placing an article on the journal site.

Kupaev V.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>): concept and design of study, editing of the test article

Ljamin A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>): research concept and design, data collection and processing, writing article, article editing.

Список литературы/ References:

- Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en. (date of the application: 27 Jan 2021)
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42–52. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
Balanova Ju.A., Koncevaja A.V., Shal'nova S.A. i dr. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE study. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2014; 5: 42–52. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. [In Russian].
- Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K. et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A metaanalysis of 50 studies and 534,906 individuals. JACC. 2011; 57: 1299–313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073.
- Tsai Y.T., Cheng P.C., Pan T.M. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. Microbiol Biotechnol. 2014; 98(1): 1–10. doi:10.1007/s00253-013-5346-3.
- Greenblum S., Turnbaugh P.J., Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109: 594. doi:10.1073/pnas.1116053109.
- Zupancic ML, Cantarel BL, Liu Z et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. PLoS One. 2012; 7(8):e43052. doi:10.1371/journal.pone.0043052
- Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Гумбатова З.Ф. и др. Эволюция развития науки от микробиоты и микробиома — к метаболу, от пробиотиков — к метабитотикам. Вопросы практической педиатрии. 2017; 2(12): 47–57. doi: 10.20953/1817-7646-2017-2-47-57.
Aminova A.I., Abdullaeva G.D., Gumbatova Z.F. i dr. Evolution of the development of science from microbiota and microbiome — to the metabolome, from probiotics — to metabiotics. 2017; 2(12): 47–57. doi: 10.20953/1817-7646-2017-2-47-57. [In Russian].
- Bruno G, Zaccari P, Rocco G et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol. 2019; 25(22): 2706–2719. doi:10.3748/wjg.v25.i22.2706.
- Wei Wang, Yu-Xiang Yan. Suboptimal Health: a new health dimension for translational medicine. Clinical and translational medicine. 2012; 1(28): 2–6. doi:10.1186/2001-1326-1-28.
- Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2000_2015/en. (date of the application: 27 Jan 2021)
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell. 2018; 6(174): 1388–1405. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041.
- Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell. 2018; 6(174): 1406–1423. doi:10.1016/j.cell.2018.08.047.
- Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П. и др. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных. Журнал инфектологии. 2012; 1(4): 68–74. doi:10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74
Darmov I.V., Chicherin I.Ju., Pogorel'skij I.P. i dr. Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals. Zhurnal infektologii. 2012; 1(4): 68–74. doi:10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74. [In Russian].
- Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.Г. и др. Сравнительная оценка выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов при транзите по желудочно-кишечному тракту экспериментальных животных и людей-добровольцев. Инфекционные болезни. 2016; 3(14): 37–48. doi:10.20953/1729-9225-2016-3-37-48.
Chicherin I.Ju., Pogorel'skij I.P., Lundovskih I.G. i dr. Comparative assessment of the survival and survival rate of probiotic microorganisms during transit through the gastrointestinal tract of experimental animals and human volunteers. Infectious disease. 2016; 3(14): 37–48. doi:10.20953/1729-9225-2016-3-37-48. [In Russian].
- Abbasi J. Are Probiotics Money Down the Toilet? Or Worse? JAMA. 2019; 321(7): 633–635. doi: 10.1001/jama.2018.20798.
- Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. Future Sci OA. 2017; 3(3): FSO207. doi: 10.4155/fsoa.2017-0046.



Уважаемые коллеги!

Поздравляем Вас с профессиональным праздником!

Ваша профессия — необходимая и важная, ваши талантливые руки дарят людям радость исцеления и вселяют надежду на дальнейшую жизнь.

Желаем, чтобы радость от занятия любимым делом приносила Вам вдохновение и стимул, чтобы каждый рабочий день был шагом в сторону профессионального роста и развития. Будьте счастливы, здоровы и успешны!

*Коллектив журнала
«Архив внутренней медицины»*