

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ПАРАМЕТРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© 2019 г. И. И. Шантырь, Г. Г. Родионов, *Ю. А. Фоминых, С. С. Бацков, И. Э. Ушал,
Е. А. Колобова, Е. В. Светкина, М. В. Санников

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России,
г. Санкт-Петербург; *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Цель работы – оценить состояние пристеночной микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом. *Методы.* Обследованы 50 пациентов с метаболическим синдромом, постоянно проживающие в г. Санкт-Петербурге. Возраст обследованных 55–65 лет. Группу сравнения составили 129 пациентов аналогичного возраста без признаков метаболического синдрома. Количественный и качественный состав пристеночной микробиоты кишечника определен путем исследования микробных маркеров в образцах плазмы крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Для выявления проявлений оксидативного стресса дополнительно исследованы конечные продукты окисления белковых молекул и липидов (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин и малоновый диальдегид) и естественные антиоксиданты, содержащиеся в пищевых продуктах (витамин Е, ненасыщенные жирные кислоты, биоэлементы) методом хромато-масс-спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. *Результаты.* В пристеночном слое кишечника у лиц с метаболическим синдромом установлено повышение общего количества микробных маркеров за счет увеличения маркеров условно-патогенной флоры на фоне снижения маркеров полезной. В основной группе обследованных в два раза ниже коэффициент отношения полезной микрофлоры к условно-патогенной. У них обнаружено повышение на 48 % уровня малонового диальдегида, на 39 % уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина на фоне понижения в среднем на 42 % концентрации в плазме крови витамина Е и в 1,8 раза – цинка. *Выводы.* Изменения количественного и качественного состава микробных маркеров пристеночной микробиоты кишечника у лиц с метаболическим синдромом указывает на развитие у них дисбиоза кишечника. При этом дисбиоз кишечника сопровождается окислительным стрессом, о чем свидетельствует повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче, а также снижение уровня витамина Е и биоэлемента цинка в плазме крови.

Ключевые слова: микробиота, микробные маркеры, оксидативный стресс, масс-спектрометрия

INTESTINAL MICROBIOTA AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

I. I. Shantiy', G. G. Rodionov, *Yu. A. Fominykh, S. S. Batskov, I. E. Ushal,
E. A. Kolobova, E. V. Svetkina, M. V. Sannikov

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia;
*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Aim: To study intestinal microbiota and the parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome (MS). *Methods:* The sample consisted of 50 patients with MS aged 55–65 years and residing in Saint Petersburg. The reference group consisted of 129 individuals of similar age without MS. The quantitative and qualitative composition of parietal intestinal microbiota was studied by gas chromatography with mass spectrometry using microbial markers in plasma. Oxidative stress the final oxidation products of protein molecules and lipids including 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and malonic aldehyde were estimated. Nutritional antioxidants including vitamin E, unsaturated fatty acids etc. were assessed by chromatography mass spectrometry and mass spectrometry. *Results:* In the parietal layer of the intestine in individuals with MS, the total number of microbial markers is positively associated with the markers of the opportunistic microflora and lower levels of normal microflora. In MS patients, the ratio of normal microflora to conditionally pathogenic microflora is twice as low as in the reference group. Level of malonic dialdehyde and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine were 48 % and 39 % higher in the MS group. Moreover, plasma concentrations of vitamin E and zinc were lower by 42 % and 80 % in patients with MS compared to the reference group. *Conclusions:* The observed differences in the quantitative and qualitative composition of the parietal microbiota of the intestine in individuals with MS compared to the reference group suggest development of intestinal dysbiosis in MS patients. The intestinal dysbiosis is accompanied by oxidative stress manifested by an increase in the level of malonic dialdehyde in the blood plasma and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the urine, as well as a decrease in the level of vitamin E and zinc in the blood plasma.

Key words: microbiota, microbial markers, oxidative stress, mass spectrometry.

Библиографическая ссылка:

Шантырь И. И., Родионов Г. Г., Фоминых Ю. А., Бацков С. С., Ушал И. Э., Колобова Е. А., Светкина Е. В., Санников М. В. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом // Экология человека. 2019. № 6. С. 23–29.

Shantiy' I. I., Rodionov G. G., Fominykh Yu. A., Batskov S. S., Ushal I. E., Kolobova E. A., Svetkina E. V., Sannikov M. V. Intestinal Microbiota and Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2019, 6, pp. 23-29.

Научные исследования дают все больше оснований считать, что микробиота желудочно-кишечного тракта вносит значительный вклад в физиологию человека, в частности играет существенную роль в процессах пищеварения, метаболизма эндогенных и экзогенных соединений, участвует в реализации иммунологических защитных механизмов и предотвращении колонизации желудочно-кишечного тракта патогенными микроорганизмами. Микрофлора кишечника характеризуется определенным стабильным составом, которая называется ядром микробиоты [30].

Микробиом кишечника является своеобразным индикатором макроорганизма, реагируя на физиологические, диетические, климатогеографические факторы изменением его качественного и количественного состава. По мнению многих исследователей, не умаляя роли факторов наследственности и окружающей среды, именно кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирение, моделируя каскад ферментативных реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул [2]. В работе [20] отмечено активное участие микробиома кишечника в регулировании энергетического баланса организма человека и сделан вывод о возможности формирования метаболического синдрома в случае микробиологических нарушений. К аналогичному выводу пришли авторы, изучающие микрофлору кишечника у тучных людей [23]. Это нашло подтверждение в работе [19], авторы которой установили сопровождение метаболического синдрома микроэкологическим дисбалансом.

Способствовать развитию дисбаланса и/или усугублять его может оксидативный стресс, вызывающий, в свою очередь, нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий (синдром избыточного бактериального роста). Ему отводится значительная роль в патогенезе, например, неалкогольной жировой болезни печени и гиперхолестеринемии. Современная трактовка механизмов развития неалкогольного стеатогепатита рассматривается в рамках метаболического синдрома и оксидативного стресса [16]. Наблюдающееся при этом снижение численности и видового разнообразия многих полезных микроорганизмов, таких как бактерии, бифидобактерии, изменения со стороны доминирующих представителей кишечной микрофлоры дают понимание ограничения функциональности микрофлоры у лиц с подобными симптомами.

Цель исследования — изучить состояние пристеночной микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом.

Методы

Пятьдесят пациентов с метаболическим синдромом (согласно критериям диагностики, предписанным

рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома от 2009 г.), проживающие в г. Санкт-Петербурге, прошли амбулаторное обследование в научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России. Возраст обследованных 55–65 лет. Средний индекс массы тела составил 35,47 кг/м². Из гастроэнтерологических жалоб у 42 пациентов наблюдался абдоминальный болевой синдром, преимущественно в нижних отделах живота; 20 больных беспокоили поносы; 18 — запоры; 38 обследованных отмечали вздутие живота; 47 — урчание в животе; 9 — снижение аппетита.

Группой сравнения послужили 129 пациентов аналогичного возраста без признаков метаболического синдрома по результатам обследования пристеночной микробиоты кишечника. Проведение данного исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом.

О качественном и количественном составе пристеночной микробиоты кишечника можно судить по микробным маркерам в крови [10]. Кровь в количестве 6 мл отбиралась из локтевой вены в пробирки-вакутейнеры с К₃ЭДТА. Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием не превышал 30 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием на 3 000 об./мин в течение 10 мин.

Оценку состава пристеночной микробиоты кишечника по микробным маркерам в крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С» («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms (фирма «Agilent Technologies», США) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. В 2010 году Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010).

Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника (общее количество клеток, полезная микрофлора, условно-патогенная микрофлора) базировались на данных публикаций [10].

С целью определения проявлений оксидативного стресса у всех пациентов с метаболическим синдромом (50 человек) и у 26 пациентов без метаболического синдрома дополнительно проведены исследования конечных продуктов окисления белковых молекул и липидов (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин и малоновый диальдегид) [13] и естественных антиоксидантов, содержащихся в пищевых продуктах (витамин Е, ненасыщенные жирные кислоты, биоэлементы).

Концентрацию 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в утренней порции мочи, малонового диальдегида и витамина Е в плазме крови определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent

1200» масс-спектрометром с тройным квадруполом «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США) на колонке Zorbax Eclips Plus C18 Rapid Resolution 100 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм по разработанным нами методикам на основе публикаций [18, 24, 28].

Уровень ненасыщенных жирных кислот в плазме крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой DB-5ms (фирма «Agilent Technologies», США) длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм по разработанной нами методике на основе публикации [27].

Для выяснения возможного влияния недостаточного обеспечения организма биоэлементами, активно участвующими в антиоксидантной защите, провели исследование содержания в сыворотке крови железа, меди, селена и цинка на квадрупольном масс-спектрометре с аргоновой плазмой (Agilent 7900, США) в соответствии с методическими указаниями, утвержденными главным государственным санитарным врачом Российской Федерации [11].

Статистическую обработку всех полученных результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ Статистика 6.0, включающего описательную статистику, непараметрическое сравнение с использованием критериев Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни, многомерные регрессии и корреляции. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены медианы (Me) и 25–75 центильные интервалы (Q1–Q3) объединенных показателей пристеночной микробиоты кишечника в группах сравнения, которые наглядно демонстрируют ее статистически значимые различия. В пристеночном слое кишечника у лиц с метаболическим синдромом

в среднем повышено общее количество микробных маркеров на 37 %, условно-патогенной флоры на 64 %, за счет анаэробов на 30 %. При этом количество микробных маркеров полезной микрофлоры снижено на 23 %. Эти данные подтверждают уменьшение коэффициента отношения полезной микрофлоры к условно-патогенной в 2 раза и увеличение коэффициента анаэробной флоры к аэробной на 30 % у пациентов с метаболическим синдромом.

Между пациентами с метаболическим синдромом и группой сравнения выявлены различия в количественном и качественном составе отдельных представителей условно-патогенной флоры кишечника. Так, в группе лиц с метаболическим синдромом повышено количество микробных маркеров *Eubacterium lentum* в 12 раз, *Clostridium hystolyticum* и *Nocardia* в 2 раза, а микробных маркеров *Propionibacterium jensenii* снижено 3 раза.

Помимо этого обнаружены микробные маркеры *Clostridium propionicum*, *Bacillus cereus*, *Prevotella*, *сем. Enterobacteriaceae*, содержание которых в группе сравнения было ниже порога обнаружения используемого метода анализа (клеток/г×10⁵).

В табл. 2 отражены результаты анализа количества отдельных представителей полезной микрофлоры. У пациентов с метаболическим синдромом количество микробных маркеров *Eubacterium/Cl. Coccoides* было уменьшено в 6 раз, *Bifidobacterium* в 1,5 раза, на фоне увеличения количества маркеров *Propionibacterium/Cl. Subterminale* в 1,5 раза. При этом количество микробных маркеров *Lactobacillus* менялось незначительно.

Таблица 2

Количество представителей микробных маркеров полезной микрофлоры у обследуемых групп пациентов, клеток/г×10⁵

Группа и таксон микроорганизмов	Пациенты без метаболического синдрома (n=129)		Пациенты с метаболическим синдромом (n=50)		P (Манна – Уитни)
	Me	(Q1–Q3)	Me	(Q1–Q3)	
Lactobacillus	7380	4856–10058	7984	6711–11183	> 0,05
Eubacterium/Cl. Coccoides	5203	2995–9525	837	698–1168	< 0,05
Bifidobacterium	2349	1305–4568	1578	1130–2457	< 0,05
Propionibacterium/Cl. subterm.	1321	675–2077	2040	1503–3191	< 0,05

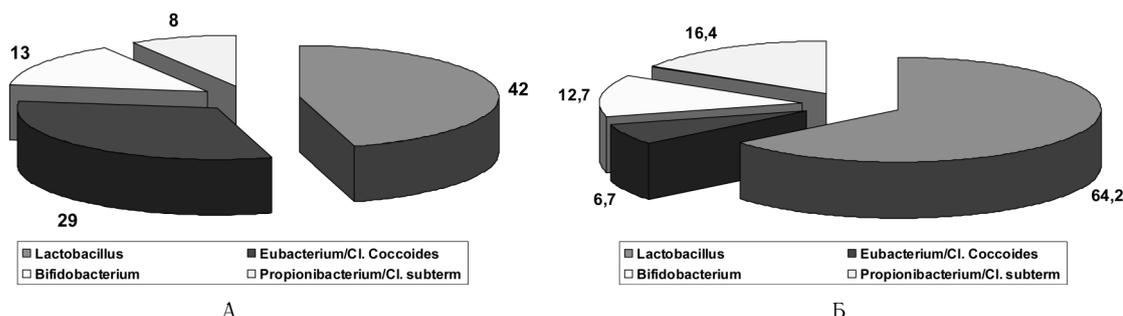
Таблица 1

Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника у обследуемых групп пациентов, клеток/г×10⁵

Показатель микрофлоры	Пациенты без метаболического синдрома (n=129)		Пациенты с метаболическим синдромом (n=50)		P (Манна – Уитни)
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Полезная (ПолФ)	17873	13196–23891	13630	9855–18006	< 0,05
Условно-патогенная (УПатФ)	20734	17230–25967	33856	26965–43895	< 0,05
ПолФ/УПатФ	0,81	0,64–1,06	0,40	0,37–0,43	< 0,05
Анаэробы	20582	14079–28874	26631	21098–35768	< 0,05
Аэробы	18155	13805–23328	20560	16257–27282	> 0,05
Анаэробы/Аэробы	1,01	0,81–1,47	1,30	1,21–1,44	< 0,05
Общее количество	42150	31876–53860	57671	44633–77104	< 0,05

Выявлено различие во взаимоотношении между отдельными представителями нормофлоры. В группе пациентов с метаболическим синдромом доля *Eubacterium/Cl. Coccoides* была ниже в 4 раза, а доля *Propionibacterium/Cl. Subterminale* и *Lactobacillus* выше в 2 и 1,5 раза соответственно (рисунок).

На фоне выраженных количественных и качественных различий состава пристеночной микробиоты кишечника в группе пациентов с метаболическим синдромом статистически значимо выше уровень малонового диальдегида в среднем на 48 % и уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина на 39 %



А) Доля отдельных представителей микроорганизмов в структуре нормобиоты кишечника у пациентов без метаболического синдрома; Б) Доля отдельных представителей микроорганизмов в структуре нормобиоты кишечника у пациентов с метаболическим синдромом

(табл. 3). Следовательно, антиоксидантная защита у лиц с метаболическим синдромом не справляется с прооксидантной активностью, что дополнительно подтверждается значимым снижением концентрации витамина Е в плазме крови в среднем на 42 % на фоне относительно равнозначных концентраций полиненасыщенных жирных кислот (табл. 4).

Таблица 3
Содержание конечных продуктов окисления молекул ДНК и липидов у обследуемых групп пациентов

Показатель	Пациенты без метаболического синдрома (n = 26)		Пациенты с метаболическим синдромом (n = 50)		P (Манна – Уитни)
	Me	(Q1–Q3)	Me	(Q1–Q3)	
8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, нг/мл	6,4	5,1–7,6	8,9	7,2–10,7	< 0,05
Малоновый диальдегид, мкг/мл	0,190	0,164–0,244	0,282	0,226–0,351	< 0,05

Таблица 4
Содержание полиненасыщенных жирных кислот и витамина Е в плазме крови у обследуемых групп пациентов, мкг/мл

Показатель	Пациенты без метаболического синдрома (n = 26)		Пациенты с метаболическим синдромом (n = 50)		P (Манна – Уитни)
	Me	(Q1–Q3)	Me	(Q1–Q3)	
Докозагексаеновая кислота	12,6	8,2–17,0	14,4	8,7–28,8	> 0,05
α-линоленовая кислота	9,4	7,2–14,9	10,2	7,8–14,7	> 0,05
Линолевая кислота	530,4	382,0–705,5	457,9	327,8–590,2	> 0,05
Арахидоновая кислота	29,8	17,2–39,2	32,6	21,2–51,7	> 0,05
Витамин Е	6,9	5,9–7,5	4,0	3,8–4,7	< 0,05

Содержание всех анализируемых биоэлементов, активно участвующих в антиоксидантной защите, у пациентов групп сравнения не показала значимых различий. Исключение составляет значимое сниженное содержание цинка в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом в среднем в 1,8 раза (табл. 5).

Таблица 5
Статистические показатели содержания отдельных эссенциальных биоэлементов в сыворотке крови у обследуемых групп пациентов, мкг/мл

Биоэлемент	Пациенты без метаболического синдрома (n = 26)		Пациенты с метаболическим синдромом (n = 50)		P (Манна – Уитни)
	Me	(Q1–Q3)	Me	(Q1–Q3)	
Железо	7,23	3,83–12,80	8,18	4,61–18,20	> 0,05
Медь	1,03	0,80–1,23	1,09	0,64–1,87	> 0,05
Селен	0,14	0,07–0,22	0,14	0,06–0,20	> 0,05
Цинк	2,90	1,20–4,20	1,63	0,45–2,67	< 0,05

Обсуждение результатов

Согласно литературным данным [6], у лиц старшей возрастной группы, к которым относятся все обследованные нами пациенты, наблюдается рост общего содержания микробных клеток в кишечнике.

В пристеночном слое кишечника людей с метаболическим синдромом увеличено количество микроорганизмов условно-патогенной флоры, прежде всего *Eubacterium lentum*, *Clostridium histolyticum* и *propionicum*, *Nocardia*, *Bacillus cereus*, *Prevotella*, *сем. Enterobacteriaceae*. Полученные результаты нашли отражение в работах ряда авторов [21, 25].

У лиц с метаболическим синдромом в данном исследовании выявлено общее суммарное повышение микробных маркеров за счет увеличения условно-патогенной микрофлоры на фоне уменьшения количества полезной.

Выраженное снижение количества микробных маркеров нормобиоты *Eubacterium/Cl. Coccoides* на фоне компенсированного увеличения микробных маркеров *Propionibacterium/Cl. subterm.* и *Lactobacillus* в группе лиц с метаболическим синдромом согласуется с данными других авторов [29]. М. В. Маевский, 2000, и G. R. Gibson, 1995 [4] отмечают, что именно *Eubacterium* и *Bifidobacterium* участвуют в синтезе витаминов, стимулируют иммунные функции, снижают уровень холестерина и подавляют рост экзогенных и/или вредных бактерий, а их снижение у обследованных нами пациентов, вероятно, и обуславливает развитие метаболического синдрома, несмотря на некоторую компенсацию функции указанной нормобиоты со стороны *Lactobacillus*.

Результаты оценки конечных продуктов окислительного стресса у пациентов с метаболическим синдромом однозначно свидетельствуют о наличии у них дисбаланса между уровнем образования кислородных радикалов и потенциалом антиоксидантной системы организма, что может служить объяснением причин развития различных патологических состояний [3, 9].

Имеются работы, показывающие роль оксидативного стресса в развитии воспаления жировой ткани, которое является связующим звеном между ожирением и сахарным диабетом 2 типа. На внутриклеточном уровне воспаление жировой ткани нарушает функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы и способствует прогрессированию снижения секреции инсулина, что играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности [17].

По данным ряда исследователей [7, 12], оксидативный стресс нарушает качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, что играет значительную роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, гиперхолестеринемии, запоров и наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом.

Жирорастворимые антиоксиданты (альфа-токоферол и каротиноиды) играют главную роль в защите основных структурных компонентов биомембран клеток, таких как фосфолипиды и погруженные в липидный слой белки. Витамин Е способен гасить активные формы кислорода [8], взаимодействовать с гидроксильным радикалом и восстанавливать липидные радикалы структуры $R\cdot$ и $ROO\cdot$ [22]. Наиболее активно в липидном бислое α -токоферол восстанавливает пероксильные радикалы [26].

Установленное статистически значимое снижение уровня витамина Е в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом указывает либо на его повышенный расход для компенсации свободно-радикальных реакций организма, либо на недостаточное поступление в организм с пищей, либо на нарушение всасывания и усвоения в желудочно-кишечном тракте, что, в свою очередь, может быть обусловлено изменениями в составе пристеночной микробиоты кишечника, обнаруженными в ходе исследования.

Вопреки ожидаемому нами не выявлено значимых различий в сравниваемых группах концентрации эссенциальных биоэлементов, активно участвующих окислительно-восстановительных реакциях. Исключение составляет только цинк, концентрация которого у пациентов с метаболическим синдромом значимо ниже. Вероятно, это можно объяснить тем, что элементный состав крови находится под жестким влиянием систем, регулирующих гомеостаз организма, и при дефиците длительное время поддерживается за счет их вымывания из депо [5]. Исключение составляет содержание цинка, запасы которого в организме практически отсутствуют, чем и объясняется необходимость его систематического поступления с пищей для поддержания гомеостаза.

Цинк как биоэлемент обладает сильным антиоксидантным действием за счет нескольких механизмов. Цинк защищает сульфгидрильные группы белков и ферментов от «атак» свободных радикалов и противодействует окислительно-восстановительным реакциям с участием переходных металлов. Цинк является одним из важных внутриклеточных медиаторов апоптоза благодаря цито- и иммунопротективным свойствам: индукции меди, цинк-зависимой супероксиддисмутазы, защите ДНК и многочисленных транскрипционных факторов от свободнорадикального повреждения, ингибиции протеиназ. Механизм действия цинка заключается в его способности индуцировать синтез металлопротеинов, которые могут повышать клеточную выживаемость путем предотвращения апоптоза [5, 15].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются наиболее важными питательными веществами человеческого рациона и имеют особое значение для структур клеточной оболочки (формируют клеточную мембрану), ее функционирования и для местной «гормональной» передачи сигналов. Незаменимые жирные кислоты, полученные только из пищи, преобразуются в местные гормональные медиаторы, которые принимают участие в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, процессе свертывания крови, всех стадий воспаления и др. Полученные в нашем исследовании данные о незначимых различиях в концентрациях ПНЖК и большинства биоэлементов в сравниваемых группах, по нашему мнению, можно объяснить особенностями питания и курсовыми приемами лицами пожилого возраста препаратов, содержащих витамины, биоэлементы и ПНЖК, что и было подтверждено при их дополнительном опросе.

Выявленный характер изменения количественного и качественного состава микробиоты кишечника у лиц с метаболическим синдромом указывает на развитие у них изменений, соответствующих дисбиозу кишечника 3 степени [1, 14], о чем свидетельствует увеличение общего количества микробных маркеров и условно-патогенной флоры на фоне значительного снижения содержания *Eubacterium* и *Bifidobacterium* при выраженных клинических проявлениях дисфункции кишечника.

Диагностированный дисбиоз кишечника сопровождается окислительным стрессом, на что указывает повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче на фоне снижения уровня витамина Е и биоэлемента цинка в плазме крови.

Авторство

Шантырь И. И. внес существенный вклад в разработку концепции исследования, интерпретацию полученных данных, составил первый вариант статьи и утвердил присланную в редакцию рукопись; Родионов Г. Г. внес значительный вклад в планирование исследования, интерпретацию полученных данных, работу с рукописью статьи и утвердил присланную в редакцию рукопись; Фоминых Ю. А. внесла существенный вклад в получение и анализ данных, работу с рукописью статьи и утвердила присланную в редакцию рукопись; Бацков С. С. внес существенный вклад в разра-

ботку дизайна исследования, работу с рукописью статьи и утвердил присланную в редакцию рукопись; Ушал И. Э. внесла существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию данных, работу с рукописью статьи и утвердила присланную в редакцию рукопись; Колобова Е. А. внесла существенный вклад в получение лабораторных данных, их статистический анализ, работу с рукописью статьи и утвердила присланную в редакцию рукопись; Светкина Е. В. внесла существенный вклад в получение лабораторных данных, их статистический анализ, работу с рукописью статьи и утвердила присланную в редакцию рукопись; Санников М. В. внес существенный вклад в интерпретацию данных исследования, работу с рукописью статьи и утвердил присланную в редакцию рукопись.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Шантырь Игорь Игнатьевич – SPIN 8038-2999

Родионов Геннадий Георгиевич – SPIN 6471-3933

Фоминых Юлия Александровна – SPIN 3758-9875

Бацков Сергей Сергеевич – ID270701

Ушал Инна Эдвардовна – SPIN 4726-8832; ORCID 0000-0001-5857-3627

Колобова Екатерина Алексеевна – SPIN 6323-8882; ORCID 0000-0001-6369-4511

Светкина Екатерина Владимировна – SPIN 4224-5518

Санников Максим Валерьевич – SPIN 3663-4650

Список литературы

1. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
2. Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 19–28.
3. Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. 2013. № 1. С. 14–22.
4. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. 276 с.
5. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.
6. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. 208 с.
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 183 с.
8. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., 2006. 556 с.
9. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. Н. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
10. Методика масс-спектрометрии как способ оценки пристеночной микробиоты кишечника при заболеваниях органов пищеварения / под ред. Г. А. Осипова, В. П. Новиковой. СПб., 2013. 96 с.
11. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой: методические рекомендации. Утверждены ФЦГСЭН МЗ РФ 26.03.2003 / Л. Г. Подунова [и др.]. М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2006. 24 с.
12. Немцов В. И. Нарушения состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром // Клиничко-лабораторный консилуим. 2010. № 1. С. 4–13.
13. Окислительный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / под ред. О. Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса. СПб., 2012. 340 с.
14. Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника» ОСТ 91500.11.0004–2003 дисбактериоз кишечника (утв. Приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231).
15. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., 2004. 216 с.
16. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. 2003. № 3 (13). С. 9–17.
17. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Ч. 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 5. С. 43–48.
18. Bartosińska E., Buszewska-Forajta M., Siluk D. GC-MS and LC-MS approaches for determination of tocopherols and tocotrienols in biological and food matrices // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2016. Vol. 127. P. 156–169.
19. Cani P. D., Amor J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. Vol. 56, N 7. P. 1761–1772.
20. Cani P. D., Delzenne N. M. The role of gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15, N 13. P. 1546–1558.
21. Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. 2001. Vol. 48. P. 198–205.
22. Lee J., Koo N., Min D. B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2004. Vol. 3, N 1. P. 21–33.
23. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444. P. 1022–1023.
24. Lovric J., Mesic M., Macan M., Koprivic M., Kelava M., Bradamante V. Measurement of malondialdehyde (MDA) level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods // Periodicum Biologorum. 2008. Vol. 110, N 1. P. 63–67.
25. Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health // Journal of Industrial Microbiology. 1990. Vol. 6, Iss. 4. P. 263–267.
26. Pekiner B. D. Vitamin E as an antioxidant // Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2003. Vol. 32, N 4. P. 243–267.
27. Ren J., Mozurkewich E. L., Sen A., Vahratian A. M., Ferreri T. J., Morse A. N., Djuric Z. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability // Current Pharmaceutical Analysis. 2013. Vol. 9, N 4. P. 331–339.
28. Wang C. J., Yang N. H., Chang C. C., Liou S. H., Lee H. L. Rapid and simple on-step membrane extraction for the determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human plasma by a combination of on-line solid phase extraction and LC-MS/MS // Journal of Chromatography B. 2011. Vol. 879, Iss. 30. P. 3538–3543.
29. Woodmansey E. J., McMurdo M. E. T., Macfarlane G. T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects // Applied and Environmental Microbiology. 2004. Vol. 70, N 10. P. 6113–6122.
30. Zoetendal E. G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota // Gut. 2008. Vol. 57, N 11. P. 1605–1615.

References

1. Bondarenko V. M., Matsulevich T. V. *Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoyanie problem* [Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem]. Moscow, 2007, 304 p.
2. Borshchev Yu. Yu., Ermolenko E. I. Metabolic syndrome and microecology of the intestine. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine]. 2014, 1, pp. 19-28. [In Russian]
3. Bulaeva N. I., Golukhova E. Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative cardiology]. 2013, 1, pp. 14-22. [In Russian]
4. *Disbioz kishechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Disbiosis of the intestine. Guide to diagnosis and treatment]. 2nd edition, revised and updated. Eds. E. I. Tkachenko, A. N. Suvorov. Saint Petersburg, 2009, 276 p.
5. Kudrin A. V., Gromova O. A. *Mikroelementy v immunologii i onkologii* [Microelements in immunology and oncology]. Moscow, 2007, 544 p.
6. Lazebnik L. B., Drozdov V. N. *Zabolevaniya organov pishchevareniya u pozhilykh* [Diseases of the digestive system in the elderly]. Moscow, 2003, 208 p.
7. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. *Metabolicheskii sindrom i organy pishchevareniya* [Metabolic syndrome and digestive organs]. Moscow, 2009, 183 p.
8. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z. *Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants]. Moscow, 2006, 556 p.
9. Men'shchikova E. B., Zenkov N. N. *Okislitel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress: pathological conditions and diseases]. Novosibirsk, 2008, 284 p.
10. A method of mass spectrometry as a method for assessing the parietal microbiota of the intestine in diseases of the digestive system. Eds. G. A. Osipov, V. P. Novikova. Saint Petersburg, 2013, 96 p. [In Russian]
11. Approved by The Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of the Russian Federation has been approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 26.03.2003. L. G. Podunova [et. al]. Moscow, 2006, 24 p. [In Russian]
12. Nemtsov V. I. Disorders of the composition of the intestinal microflora and metabolic syndrome. *Kliniko-laboratornyi konsilium* [Clinical laboratory consultation]. 2010, 1, pp. 4-13. [In Russian]
13. *Oksidativnyi stress i vospalenie: patogeneticheskoe partnerstvo* [Oxidative stress and inflammation: pathogenetic partnership]. Eds. O. G. Khurtsilava, N. N. Pluzhnikov, Ya. A. Nakatis. Saint Petersburg, 2012, 340 p.
14. Protocol of management of patients. «Dysbacteriosis of the intestine» industry standard 91500.11.0004-2003 intestinal dysbacteriosis. Approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 9, 2003 No. 231. [In Russian]
15. Skalny A. V. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow, 2004, 216 p.
16. Fadeenko G. D. «Fatty liver»: etiopathogenesis, diagnosis, treatment. *Suchasna gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2003, 3 (13), pp. 9-17. [In Russian]
17. Shvarts V. Inflammation of adipose tissue. Pt. 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009, 5, pp. 43-48. [In Russian]
18. Bartosińska E., Buszewska-Forajta M., Siluk D. GC-MS and LC-MS approaches for determination of tocopherols and tocotrienols in biological and food matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016, 127, pp. 156-169.
19. Cani P. D., Amor J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007, 56 (7), pp. 1761-1772.
20. Cani P. D., Delzenne N. M. The role of gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009, 15 (13), pp. 1546-1558.
21. Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*. 2001, 48, pp. 198-205.
22. Lee J., Koo N., Min D. B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2004, 3 (1), pp. 21-33.
23. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006, 444, pp. 1022-1023.
24. Lovric J., Mesic M., Macan M., Koprivic M., Kelava M., Bradamante V. Measurement of malondialdehyde (MDA) level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods. *Periodicum Biologorum*. 2008, 110 (1), pp. 63-67.
25. Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health. *Journal of Industrial Microbiology*. 1990, 6 (4), pp. 263-267.
26. Pekiner B. D. Vitamin E as an antioxidant. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2003, 32 (4), pp. 243-267.
27. Ren J, Mozurkewich E. L., Sen A., Vahratian A. M., Ferreri T. J., Morse A. N., Djuric Z. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2013, 9 (4), pp. 331-339.
28. Wang C. J., Yang N. H., Chang C. C., Liou S. H., Lee H. L. Rapid and simple on-step membrane extraction for the determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human plasma by a combination of on-line solid phase extraction and LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. 2011, 879 (30), pp. 3538-3543.
29. Woodmansey E. J., McMurdo M. E. T., Macfarlane G. T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004, 70 (10), pp. 6113-6122.
30. Zoetendal E. G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008, 57 (11), pp. 1605-1615.

Контактная информация:

Родионов Геннадий Георгиевич — доктор медицинских наук, доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России

Адрес: 190044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2

E-mail: rodgengeor@yandex.ru