

*На правах рукописи*

Курмангулов Альберт Ахметович

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.  
ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **ДОРОДНЕВА Елена Феликсовна**

**Официальные оппоненты:**

**ДОЛГУШИНА Анастасия Ильинична**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ГАПОН Людмила Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая научным отделом клинической кардиологии филиала научно-исследовательского института кардиологии «Тюменский кардиологический центр»

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

Защита диссертации состоится «   » \_\_\_\_\_ 2016 г. в «   » часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru) и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.102.02,  
доктор медицинских наук, профессор



**ГРИШИНА**  
**Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Метаболический синдром (МС) является клинической концепцией, объединяющей в своей структуре абдоминальное ожирение, повышение уровня артериального давления (АД), а также нарушения липидного и углеводного обменов (Мелеховец Ю. В., 2015; Kastorini С. М., 2016). Однако в последние десятилетия другие патологические состояния, такие как хронические провоспалительные и протромботические процессы, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени, обструктивное апноэ/диспноэ сна и некоторые другие, стали рассматриваться как дополнительные компоненты синдрома, что акцентирует внимание на комплексный подход в понимании проблемы МС (Duseja А., 2015; Kataoka К., 2016).

В настоящее время ведется активный поиск общих патогенетических детерминант между МС и различными функциональными и органическими патологиями пищеварительной системы – заболеваниями печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, опухолями различных отделов кишечника и др. (Драпкина О. М., 2015; Dite P., 2015).

Известно о немаловажной роли в сложном многоуровневом процессе пищеварения микроорганизмов, заселяющих различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С конца XX века происходит смена микробиологической парадигмы – одноклеточные микроорганизмы стали рассматриваться не как отдельные клетки, а как целостные микробные ассоциации, выполняющие в организме человека функции отдельного органа – микробиоты (Sommer F., 2013). При условии нормального физиологического состояния взаимоотношения «организм человека – микробиота кишечника (МК)» имеют симбиотический характер и представляют единую макроэкологическую систему организма, которая сформировалась в процессе филогенетического развития самого человека и его микробиоты, и включает разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов.

Накопленные данные об участии микроорганизмов кишечника во многих метаболических процессах в организме человека позволяют предположить наличие взаимосвязи изменений МК и развитием и/или прогрессированием патологических состояний, в том числе и МС (Лазебник Л. Б., 2014; Singh V., 2015; Wang Y., 2016). Однако существующие методы исследования микроорганизмов кишечника посредством культурального микробиологического исследования кала показали свою низкую диагностическую ценность (Мескина Е. Р., 2013). Изучение стойких метаболитов микроорганизмов, среди которых короткоцепочные жирные кислоты (КЖК) занимают особое место, дает новые возможности количественной и качественной оценки МК (Ерофеев Н. П., 2015; Woting A., 2016). КЖК могут являться эффекторами, кофакторами и сигнальными молекулами, регулирующими скорость и выраженность протекания метаболических реакций как в норме, так и при МС. Обогащение рациона питания пищевыми волокнами (ПВ), в том числе в составе функциональных пищевых продуктов, открывает новые перспективы немедикаментозной коррекции как функциональной активности МК, так и компонен-

тов МС. Все вышеизложенное обуславливает актуальность настоящего диссертационного исследования

### **Цель исследования**

Выявить нарушения функциональной активности МК при МС, а также оценить возможности её немедикаментозной коррекции.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать особенности нутриционного статуса и клинικο-метаболических параметров у пациентов с различной степенью избытка массы тела при МС.
2. Выявить особенности процессов собственного и симбионтного пищеварения в кишечнике при МС с помощью адаптированного копрологического исследования.
3. Изучить метаболом микроорганизмов кишечника при МС с помощью хроматографического исследования КЖК в кале.
4. Установить взаимосвязи между параметрами хроматографического исследования КЖК в кале и основными компонентами МС.
5. Оценить эффективность немедикаментозного влияния на функциональную активность МК при МС путем дополнительного включения в диетическую программу продуктов питания с высоким содержанием ПВ.

### **Научная новизна исследования**

На основании комплексного исследования копрологических характеристик пищеварения и хроматографических показателей метаболома микроорганизмов в кале изучена функциональная активность МК у лиц с МС. Установлена высокая диагностическая информативность исследования КЖК в кале как маркера функциональной активности микроорганизмов в кишечнике. Доказано наличие корреляционных связей между степенью нарушения функциональной активности МК и клинικο-метаболическими параметрами МС, в том числе степенью избытка массы тела и окружностью талии (ОТ). Продемонстрирована существенная роль особенностей нутриционного статуса человека на качественные и количественные характеристики МК. Показан положительный эффект продуктов питания с высоким содержанием ПВ на метаболическую активность МК с улучшением клинικο-метаболических показателей МС.

### **Практическая значимость работы**

Полученные результаты о высокой распространенности нарушений МК среди лиц с МС определяют более пристальное внимание к диагностическому поиску нарушений собственного и симбионтного пищеварения при МС. Хроматографический анализ КЖК в кале является информативным критерием установления уровня функциональной активности МК, что предопределяет его проведение у пациентов с МС и клиническими признаками нарушения МК наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями. Немедикаментозную коррекцию МК с помощью обогащения пищевого рациона продуктами питания с высоким содержанием ПВ можно рассматривать как дополнительный этап комплексной программы лечения МС.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Снижение потребления ПВ и повышение энергетической ценности (ЭЦ) пищевого рациона пациентов с МС способствует дисфункции МК, проявляющейся различными диспептическими нарушениями.
2. Развитие МС характеризуется нарушением процессов собственного и симбионтного пищеварения, в том числе за счет нарушений функциональной активности МК.
3. Метаболические нарушения, усугубляющиеся при нарастании избытка массы тела у пациентов с МС, связаны с уровнем и профилем КЖК в кале, что свидетельствует о нарушении функциональной активности МК.
4. Дополнительное обогащение рациона питания пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ способствует нормализации функциональной активности МК при МС.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения эндокринологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №2» (625023; город Тюмень, ул. Мельникайте, 75); основные положения работы используются в учебном процессе в качестве дополнительного обучения для студентов лечебного факультетов на кафедре госпитальной терапии с курсом эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023; город Тюмень, ул. Одесская, 54).

Основные положения диссертационной работы доложены в виде устных докладов на 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых – Казань, 2015 (диплом за 1-е место в конкурсе молодых ученых); на VII Межрегиональном научно-практическом симпозиуме «Современные технологии профилактической и реабилитационной медицины» – Тюмень, 2015; на VIII терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» – Тюмень, 2015 (диплом за 1-е место в конкурсе молодых ученых); на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» – Москва, 2016 (диплом за 1-е место в конкурсе молодых ученых).

Апробация работы состоялась 16 марта 2016 года на заседании Проблемной научной комиссии «Внутренние болезни» при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертации имеется 16 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

### **Личное участие автора в полученных результатах**

Лично автором проведено обследование и лечение пациентов с МС, вошедших в исследование. Систематизированы литературные данные, изучена медицинская документация. Автор принимал непосредственное участие в сборе и подготовке биологического материала, в проведении хроматографического анализа и в интерпретации полученных результатов лабораторных тестов, в разработке алгоритма немедикаментозной коррекции МК у лиц с МС. Автором лично проведена статистическая обработка параметров, и на основании анализа полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа содержит 26 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 175 наименований, в том числе 74 отечественных и 101 зарубежных публикаций.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Проведенная научная работа носила характер открытого двухэтапного исследования пациентов с МС. Отбор исследуемых и их комплексное обследование проводились на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Тюменский институт терапии» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Медведева И. В.) в 2012-2013 годах. По результатам первичного амбулаторного приема из 250 человек было отобрано с учетом требований критериев включения и исключения 85 пациентов, которые и стали объектом исследования.

Критерием включения в исследование явилось наличие МС, верифицированного на основании установления минимум трех из пяти нижеперечисленных критериев: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ  $\geq$  80 см у женщин и  $\geq$  94 см у мужчин, повышенный уровень АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов; повышение уровня триглицеридов (ТГ)  $\geq$  1,7 ммоль/л или терапия гипертриглицеридемии; снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин  $\leq$  1,0 ммоль/л, у женщин  $\leq$  1,3 ммоль/л или терапия дислипидемии; глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов. В качестве базовой трактовки использовалось определение МС, указанное в согласительном документе (2009 г.) шести ведущих международных организаций по изучению проблемы МС (Международная диабетическая федерация; Национальный институт сердца, легких и крови; Американская ассоциация сердца; Всемирная федерация сердца; Международное общество атеросклероза и Международная ассоциация по изучению ожирения).

Критериями исключения из исследования явились: возраст младше 18 лет или старше 50 лет; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; симптоматические варианты артериальной гипертензии; системные забо-

левания соединительной ткани; злокачественные новообразования; соматические заболевания в стадии декомпенсации; болезнь и синдром Иценко-Кушинга, адентия и другие тяжелые заболевания зубочелюстной зоны; острые заболевания с кишечной симптоматикой, перенесенные менее 3 месяцев назад; идиопатическая гипертермия за 3 месяца до исследования; лечение антимикробными препаратами в период за 3 месяца до исследования; отказ от участия в исследовании; предполагаемые затруднения последующего проспективного наблюдения.

Группа контроля (ГК) составила 20 человек из пациентов-добровольцев без МС со значениями индекса массы тела (ИМТ) в диапазоне 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, в соответствии с задачами и протоколом исследования все наблюдаемые пациенты с МС были разделены на 4 группы: 1-я группа – пациенты с МС в сочетании с избыточной массой тела (ИМТ =25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) по ВОЗ, n= 12 человек; 2-я группа – пациенты с МС в сочетании с ожирением 1-й степени (ИМТ =30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) по ВОЗ, n= 20 человек; 3-я группа – пациенты с МС в сочетании с ожирением 2-й степени (ИМТ =35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>) по ВОЗ, n= 32 человек; 4-я группа – пациенты с МС в сочетании с ожирением 3-й степени (ИМТ ≥40,0 кг/м<sup>2</sup>) по ВОЗ, n= 21 человек.

В ходе исследования проведено комплексное обследование 105 пациентов с заполнением на каждого участника индивидуальной регистрационной карты в бумажном и электронном видах. Комплексное обследование включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование по вопросам уровня физической активности и фактического питания (метод общей полуколичественной оценки потребления групп пищевых продуктов, пищевых веществ и энергии, научно-исследовательского института питания Российской академии наук), клинический осмотр, исследование антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, окружность бедер (ОБ), индекс талия-бедро (ИТБ), показателей углеводного (глюкоза крови натощак) и липидного (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, ТГ, расчет коэффициента атерогенности (КА) обменов, биохимическое исследование показателей функции печени (общий билирубин), почек (мочевины) и маркера системной воспалительной реакции организма (СРБ) в крови.

Специальное исследование представляло собой адаптированное копрологическое исследование и хроматографический анализ КЖК в кале. Исследуемые образцы фекалий подвергались макро- и микроскопическому, а также химическому исследованиям. Приготовленную каловую эмульсию наносили на реагентные полоски, по которым устанавливали уровень рН фекалий, а также белка, крови, стеркобилина, билирубина и лейкоцитов. Для микроскопического исследования кала подготавливали один нативный препарата и три средовых: с добавлением раствора Люголя (1% йода, 2% йодида калия, 3% воды и 94% глицерина), раствора 30% уксусной кислоты и 0,5% водного раствора тетраметилтионина хлорида тригидрата.

Учитывая важность получения максимально точных данных для последующей интерпретации результатов при микроскопическом исследовании используемый в рутинной практике анализ 4 условных полей зрения (метод крестов) допол-

нили еще 8 из других частей исследуемого образца. Обнаружение качественных показателей в одном поле зрения принималось за 1 единицу (ЕД), тем самым суммарные показатели изучаемых параметров могли принимать значения от 0 до 12 ЕД (0 ЕД – отсутствие признака в изучаемом образце, 12 ЕД – наличие признака во всех полях зрения изучаемого образца). Увеличение исследуемых участков образца фекалий (с 4 до 12) позволило получить градиентные значения исследуемых показателей. Авторская методика подобного анализа качественных показателей в кале соответствовала поставленным задачам исследования, что отразилось в названии метода – «адаптированное копрологическое исследование».

Среди качественных показателей копрологического исследования различали следующие элементы: остатки пищи, слизь, элементы слизистой оболочки кишечника, кристаллические образования, мышечные волокна, нейтральный жир, жирные кислоты и мыла, растительную клетчатку и крахмал, яйца гельминтов, простейшие, дрожжевые грибы и йодофильные микроорганизмы. В общей сложности, копрологическое исследование включало в себя изучение 33 показателей.

Хроматографическое исследование кала проводилось с образцом фекалий весом 1 г, помещенным в пробирку с коническим дном, с добавлением 2 мл дистиллированной воды и 1 мл раствора альфа-диметилмасляной кислоты (в качестве «внутреннего» стандарта). Центрифугирование пробы осуществлялось при 5000 об/мин. в течение 10 мин. Полученную надосадочную жидкость объемом около 1 мкл микрошприцем вводили в испаритель хроматографа с дефектором ионизации, снабженным кварцевой капиллярной колонкой длиной 36 м с внутренним диаметром 0,32 мм с неподвижной фазой в виде пленки толщиной 0,33 мкм. Режим работы хроматографа был изотермический, с температурой термостата 150 °С, температурой испарителя и детектора 230 °С. Газ-носитель – азот, с давлением на входе в колонку 1,8 атм. Расход газа-носителя – 2 мл/мин, воздуха 300 мл/мин. Соотношение потоков газа-носителя на сброс и в колонку – 50:1. Время хроматографирования одной пробы – около 8 минут.

Из полученных хроматограмм вычислялась общая концентрация кислот КЖК (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) (мг/г), а также относительного содержания C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> (уксусной, пропионовой, масляной) кислот, то есть долевого участия кислоты в общем пуле кислот с длиной цепи атомов углерода C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>:  $p_{Cn} = C_n / C_2 + C_3 + C_4$ .

В качестве метода выравнивания спектров по времени удерживания веществ был выбран метод параметрического сдвига, основанный на анализе пиков внутренних стандартов с точно известной массой и временем выхода. Содержание отдельной кислоты в мг/г образца определяли по формуле:

$$P_n = P^1 \times S_n \times K_n / S^1 \times P_o, \text{ где}$$

$P^1$  – вес «внутреннего стандарта» в анализируемом образце, мг,

$S_n$  – площадь пика анализируемой кислоты,

$S^1$  – площадь пика «внутреннего стандарта»,

$P_o$  – вес анализируемого образца, мг,

$K_n$  – весовые поправочные коэффициенты ( $K_2$ (уксусная кислота)=2,54 (±0,01);  $K_3$ (пропионовая кислота)=1,55 (±0,01);  $K_4$ (масляная и изомасляная)=1,19(±0,01).

Протеолитическую активность микроорганизмов оценивали по сумме кон-



центраций изокислот  $C_4$ - $C_6$  –  $\text{ИзоСп} \sum(\text{изоС}_4 + \text{изоС}_5 + \text{изоС}_6)$ , а также пропорции всех изокислот  $C_4$ - $C_6$  ко всем неразветвленным кислотам  $C_4$ - $C_6$  ( $\text{ИзоСп}/\text{Сп}$ ).

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника рассчитывался анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным:  $C_3 + C_4 / C_2$ .

На основании полученных результатов были выделены лица с МС с измененными характеристиками функциональной активности МК, и далее из данной когорты пациентов, применяя метод стратифицированной рандомизации были сформированы 3 группы для дальнейшего проспективного наблюдения:

- группа А (n=18) – применение диетической модели, основанной на классических принципах рационального питания. В качестве базы для модели брались Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (пересмотр 2012 г.) Европейского кардиологического общества и других обществ по профилактике ССЗ в клинической практике, Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика» (2011 г.) Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), а также рекомендаций ВНОК «Диагностика и лечение МС» (2009 г.). Основные положения диетотерапии заключались в следующем: умеренная редукция ЭЦ суточного пищевого рациона на 15-20 % от полученных расчетным путем значений с учетом пола, возраста и уровня физической активности; ограничение в рационе потребления жиров в пределах 20–30 % от калорийности; снижение менее 10% от калорийности доли насыщенных жирных кислот (НЖК); употребление пищевого холестерина менее 0,3 г/сутки; обеспечение белками 10–15 % суточной калорийности; снижение в рационе простых углеводов ниже 10% суточной калорийности.

- группа Б (n=16) – применение диетической модели, основанной на классических принципах рационального питания, с дополнительным обогащением рациона ПВ в составе пищевых продуктов, которые по технологии создания делились на две группы. Первая группа была представлена продуктами, содержащими в нативном виде значительное количество преимущественно растворимых ПВ (рПВ): высушенные фрукты и ягоды (чернослив, курага, кишмиш, яблоки сушеные и др.), плоды растений семейства бобовых (фасоль, горох, чечевица и др.), морские растительные гидробионты (бурые водоросли и др.). Вторая группа представляла собой функциональные пищевые продукты, в которых технологическим способом осуществлялось увеличение содержания преимущественно нерастворимых ПВ (нПВ) (от 10 до 50% от суточной физиологической потребности) – отруби различных видов злаков (пшеница, ячмень, гречиха, овес, рожь, кукуруза и др.). Отруби представляли собой экструзионные продукты из цельнозерновой (обойной) либо обдирной муки грубого помола. Данные по содержанию ПВ в продуктах брались из общедоступной в системе Интернет информационно-аналитической системы – База данных «Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации» научно-исследовательского института Питания Российской Академии Медицинских Наук за 2014 год, а также из заявленных производителями данных на упаковке продукта. Продукты второй группы

не относились ни к лекарственным препаратам, ни к биологически активным добавкам, были полностью безопасны и предназначены для употребления в качестве продуктов питания. Подробная характеристика 10 вариантов обогащения рациона ПВ представлена в приложении А. Пациенты дополнительно употребляли ежедневно два вида продуктов, при этом суммарно получая от 11,8 г ПВ (10-й вариант) до 21,7г ПВ (1-й вариант).

- группу В (группа контроля) (n=16) составили исследуемые, по тем или иным причинам не прошедшие немедикаментозную коррекцию.

Период наблюдения составил 6 месяцев, по истечению которого проводилось повторное клинико-лабораторное обследование, включая адаптированное копрологическое и хроматографическое исследование КЖК в кале.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ. От каждого принимавшего в исследовании пациента получено информированное согласие на использование материалов обследования в научных исследованиях.

### **Статические методы обработки материала**

Анализ данных исследования проводился с использованием статистического пакета программы «STATISTICA» (версия 6.0). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2013. Тестирование параметров распределения переменных проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, по результатам которого делался вывод о соответствии выборки параметрам нормального распределения. В зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического) переменные были представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение) или в виде  $Me [25-75\%]$  (медиана и интерквартильный размах (25 и 75 перцентиль)). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались либо непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, либо непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) при ненормальном распределении. Для вычисления референсных значений показателей вычислялся доверительный интервал 95%:  $M \pm t^*m$ , где t – значения критерия Стьюдента, m- стандартная ошибка среднего. Оценка динамических изменений внутри групп для количественных признаков проводилась с применением непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин, для качественных бинарных признаков – критерия МакНемара  $\chi^2$ . При сравнении дискретных переменных использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Для анализа силы и направления связи количественных признаков выборочных данных из совокупностей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сравнение коэффициентов корреляции осуществлялось с помощью гипотезы о равенстве коэффициентов корреляции с помощью двустороннего теста. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ), тем самым минимальная достоверность различий составила 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст исследуемых составил  $40,5 \pm 4,44$  лет, с преобладанием во всех подгруппах лиц женского пола (МС – 77,6%, 66/85, ГК – 80%, 16/20). В ходе опроса и анкетирования у подавляющего числа исследуемых во всех группах исследования был установлен сниженный уровень физической активности как во время трудовой деятельности, так и в свободное от работы время.

В ходе анализа клинических проявлений нарушенного пищеварения удалось установить, что исследуемые с МС независимо от значений ИМТ имеют более выраженную симптоматику нарушенного пищеварения по сравнению с ГК ( $p < 0,05$ ). Наиболее измененные характеристики (распространенность, степень выраженности, характер и др.) субъективных ощущений по сравнению с ГК отмечены при МС с ожирением 3-й степени – дискомфорт в животе у 62%, метеоризм и флатуленцию у 48%, запор у 43% ( $p < 0,05$ ). МС с выраженным ожирением (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) характеризуется болезненностью отделов толстого кишечника (57%), урчанием живота (48%) и уплотнением петель кишечника (62%), что превышает соответствующие значения из ГК ( $p < 0,05$ ). Установление прямых корреляционных связей различной силы выраженности между значением ИМТ и частотами встречаемости признаков нарушенного пищеварения (дискомфорт в области живота ( $r = 0,278$ ,  $p < 0,01$ ), запор ( $r = 0,345$ ,  $p < 0,001$ ), болезненность отделов толстой кишки ( $r = 0,448$ ,  $p < 0,001$ ), уплотнений петель кишечника ( $r = 0,509$ ,  $p < 0,001$ ); метеоризм и флатуленция ( $r = 0,246$ ,  $p < 0,05$ ) и вздутия кишечника ( $r = 0,233$ ,  $p < 0,05$ ) может свидетельствовать о прогрессировании нарушений собственного и симбионтного пищеварения с увеличением значений ИМТ при МС.

Анализ параметров нутриционного статуса выявил его высокую ЭЦ у пациентов с МС ( $2257,9 \pm 353,5$  ккал/сут) по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). ЭЦ рациона при МС у мужчин ( $2357 \pm 281$  ккал.) и у женщин ( $2216 \pm 353$  ккал.) не различалась ( $p > 0,05$ ). По макронутриентным показателям выявлено: превышение 10% суточной калорийности доли простых углеводов во всех группах исследования, с дифференциацией причинных продуктов питания по гендерному признаку; превышение 30% суточной калорийности доли жиров во всех группах исследования с более высоким содержанием ПЖК ( $14,2 \pm 2,7\%$  от ЭЦ) в когорте мужчин с МС ( $p < 0,05$ ).

Суточное употребление ПВ во всех группах с МС ( $15,4 \pm 6,1$  г) оказалось ниже референсных значений ( $31,6 \pm 4,9$  г), рассчитанных по методике Американского Института Медицины (АИМ), с достижением максимальных различий при МС и ожирении 3-й степени ( $p < 0,001$ ). Установлено, что при МС со снижением суточного потребления ПВ в составе пищевого рациона повышается значение ИМТ ( $r = -0,283$ ;  $p < 0,01$ ), повышается ЭЦ рациона ( $r = -0,188$ ;  $p < 0,05$ ) и повышается употребление простых углеводов ( $r = -0,228$ ;  $p < 0,05$ ).

В ходе анализа основных биохимических констант крови удалось установить, что МС сопровождается нарушением углеводного, липидного и пуринового обменов. Уровень СРБ статистически значимо отличался от ГК при МС независимо от степени избытка массы тела, при этом была установлена прямая корреляция

умеренной силы между значениями ИМТ и уровнем СРБ ( $r=0,486$ ,  $p<0,001$ ). Учитывая природу СРБ и его патофизиологическую функцию можно констатировать, что у людей с МС при повышении массы тела возрастает системный воспалительный процесс, достигая максимальных значений при ожирении 3-й степени. Значения мочевой кислоты также имели корреляцию средней силы со значениями ИМТ ( $r=0,320$ ,  $p<0,001$ ). Значения мочевой кислоты при МС статистически значимо отличались от ГК только при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Значения уровня глюкозы крови закономерно повышались с увеличением значений ИМТ ( $r=0,418$ ,  $p<0,001$ ), достигая в когорте с МС в целом 6,3 [5,8-6,8] ммоль/л, что укладываются в патогенетическую концепцию МС с наличием нарушений углеводного обмена в критериях постановки диагноза МС. Нарушения липидного обмена при МС проявлялись в увеличении ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ в группах с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p<0,05$ ). При этом статистически значимую корреляцию со значениями ИМТ удалось установить только с показателями ЛПВП ( $r=-0,198$ ,  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=0,255$ ,  $p<0,01$ ) и ИА ( $r=0,259$ ,  $p<0,01$ ). У исследуемых с МС с избытком массы тела (ИМТ=25-30 кг/м<sup>2</sup>) различия в липидограмме от ГК оказались статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

Копрологическое исследование продемонстрировало, что значения уровня рН кала имеет обратную корреляцию умеренной силы со значением ИМТ ( $r=-0,570$ ;  $p<0,001$ ) (Таблица 1). Процессы ассимиляции белков (определение мышечных волокон с исчерченностью и без нее, соединительной ткани в кале) и жиров (определение нейтрального жира, жирных кислот в кале) в исследовательских группах с МС при любой степени избытка массы тела статистически значимо не отличаются от ГК ( $p>0,05$ ), что, при умеренном поступлении протеинов и липидов в составе суточного рациона, может свидетельствовать о достаточной функциональной активности желудочных и поджелудочных клеток, а также об адекватном уровне поступления желчных кислот в просвет кишечника. В группе МС с ожирением 3-й степени установлена интенсификация бродильного типа метаболизма МК: значения рН кала в резко кислой среде (5,8 [5,5-6,0] ЕД) с внутригрупповым отличием не только от ГК, но и от групп с 1-й ( $p<0,001$ ) и 2-й степенями ожирения ( $p<0,001$ ); повышения обнаружения йодофильных микроорганизмов по сравнению с ГК ( $p<0,001$ ).

Таблица 1

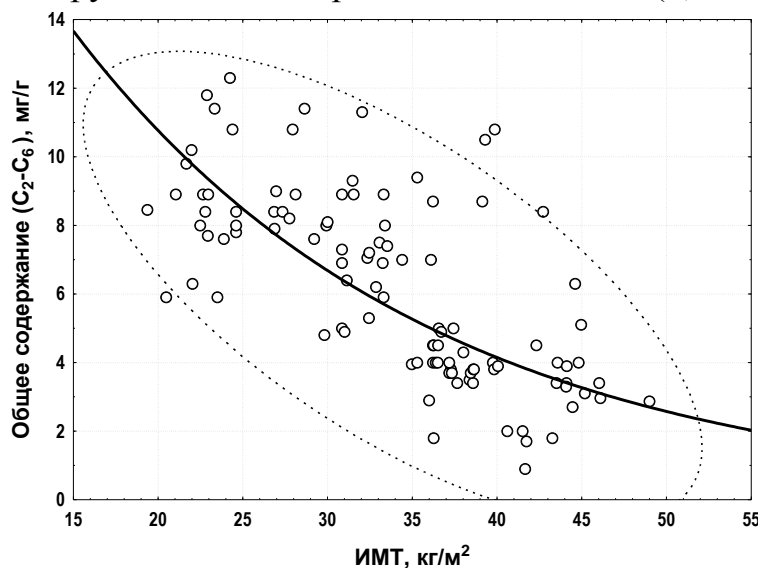
**Взаимосвязь параметров адаптированного копрологического исследования со значением ИМТ**

Коррелируемые параметры		r	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Консистенция и форма, тип	$r=-0,196$	$p<0,05$
	Реакция рН, ЕД, степень числа 10	$r=-0,570$	$p<0,001$
	Соли жирных кислот, ЕД	$r=0,197$	$p<0,05$
	Растительная клетчатка неперевариваемая, ЕД	$r=-0,272$	$p<0,01$
	Йодофильные микроорганизмы, ЕД	$r=0,296$	$p<0,01$

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность коэффициента корреляций

При этом наблюдается нетипичный для данного состояния констипационный синдром, подтвержденный помимо клинической картины изолированным обнаружением солей жирных кислот – 1,0 [1,0-4,0] ЕД ( $p < 0,05$ ), а также снижением количества неперевариваемой клетчатки при МС с ожирением 2-й (0,0 [0,0-2,5] ЕД) и 3-й (0,0 [0,0-1,0] ЕД) степеней ( $p < 0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о переходе МС с высокими значениями ИМТ на качественно иной уровень нарушений пищеварения в кишечнике. Предполагаемая зависимость между количеством употребляемых с пищей ПВ и обнаружением неперевариваемой клетчатки в кале не прослеживается ( $p > 0,05$ ). При этом обратная взаимосвязь обнаружения неперевариваемой клетчатки в кале была установлена между суточным потреблением как простых углеводов ( $r = -0,204$ ,  $r < 0,05$ ), так и углеводов в целом ( $r = -0,226$ ,  $r < 0,05$ ). Сравнение двух коэффициентов корреляции статистически значимой разницы не выявило ( $p > 0,05$ ).

В ходе хроматографического исследования метаболитов микроорганизмов (КЖК) в кале удалось установить статистически значимые различия в профиле и в концентрации КЖК лиц с МС как по сравнению с ГК, так и в сравнении с группами с разными значениями ИМТ. Независимо от степени избытка массы тела во всех группах с МС и ожирением установлено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение общего уровня КЖК в сравнении с ГК. Уровень абсолютного содержания всех КЖК ( $C_2-C_6$ ) при МС по экспоненциальной функции прогрессивно снижался с увеличением значений ИМТ ( $r = -0,712$ ;  $p < 0,001$ ) с достижением минимальных значений в группе МС с ожирением 3-й степени ( $3,51 \pm 1,66$  мг/г) (рис. 1).



**Рис. 1. Распределение значений общего содержания КЖК в кале в зависимости от ИМТ**

Анализ относительной концентрации отдельных КЖК ( $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ) показал изменения профиля кислот по сравнению с ГК при МС с ожирением 2-й степени ( $p < 0,05$ ) и с ожирением 3-й степени ( $p < 0,001$ ). С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлено, что с увеличением значений ИМТ при МС относительная концентрация и пропионовой ( $r = -0,577$ ;  $p < 0,001$ ) и масляной

( $r=-0,558$ ;  $p<0,001$ ) кислот корреляционно снижается, а уксусной ( $r=0,602$ ;  $p<0,001$ ) – увеличивается (Таблица 2).

Окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды кишечника при МС с ожирением 2-й ( $-0,502\pm 0,11$  ЕД) и 3-й ( $-0,426\pm 0,10$  ЕД) степеней смещен в сторону слабо отрицательных значений. Подобные изменения концентрации как суммарных, так и отдельных КЖК характерны при комбинированных изменениях МК, включающие уменьшение активности облигатных доминирующих анаэробных микроорганизмов (род *Lactobacillus*, род *Bifidobacterium*), уменьшение активности транзитных анаэробных микроорганизмов (род *Bacteroides*, род *Prevotella*, род *Fusobacterium*, род *Butyrivibrio*, род *Eubacterium*) и увеличение активности аэробных микроорганизмов (сем. *Enterobacteriaceae*, род *Enterococcus*, род *Coprococcus*, род *Streptococcus* и др.). Изолированное повышение ( $p<0,05$ ) уровня изокилот (изоС<sub>4</sub>+изоС<sub>5</sub>+ изоС<sub>6</sub>) при МС с выраженным избытком массы тела ( $ИМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) свидетельствует об увеличении протеолитического потенциала внутрипросветной среды кишечника за счет повышения активности микроорганизмов родов *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Yersinia*, являющихся либо минорными компонентами МК, либо условно-патогенными микроорганизмами. В качестве дополнительного причинного фактора появления изоформ КЖК в 4-й группе может выступать повышение времени транзита кишечного содержимого, приводящего к более длительной экспозиции с МК белковых структур.

Шестимесячное наблюдение за пациентами показало, что диетическая модель, основанная на принципах рационального питания, уступает по результатам клинко-метаболических изменений диетической модели, основанной на тех же принципах, но с дополнительным обогащением рациона пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ, в том числе в составе функциональных пищевых продуктов.

Несмотря на большую ЭЦ диетической модели с дополнительным обогащением рациона пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ (на 6,5%) по сравнению с диетической моделью рационального питания динамика изменений антропометрических данных (рис. 2, 3) оказалась более выраженной:  $\Delta$  массы тела ( $p<0,01$ ),  $\Delta$  ИМТ, кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ), динамика потери избытка ИМТ (*Excess body loss* - EBL) ( $p<0,01$ ),  $\Delta$  ОТ ( $p<0,05$ ), относительная динамика ОТ (*Relative waist circumference loss* - RWCL) ( $p<0,05$ ).

Любое немедикаментозное вмешательство путем коррекции рациона характеризовалось снижением клинических признаков нарушенного пищеварения, однако, включение в рацион пищевых продуктов с высоким содержанием ПВ сопровождалось статистически значимым снижением частоты жалоб на метеоризм и флатуленцию ( $p<0,05$ ), дискомфорт в животе ( $p<0,05$ ), запор ( $p<0,05$ ), урчания в животе при пальпации ( $p<0,05$ ). Использование диетической модели с дополнительным обогащением рациона пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ сопровождалось снижением уровня СРБ ( $p<0,05$ ), а также улучшением липидного спектра ( $p<0,01$ ).

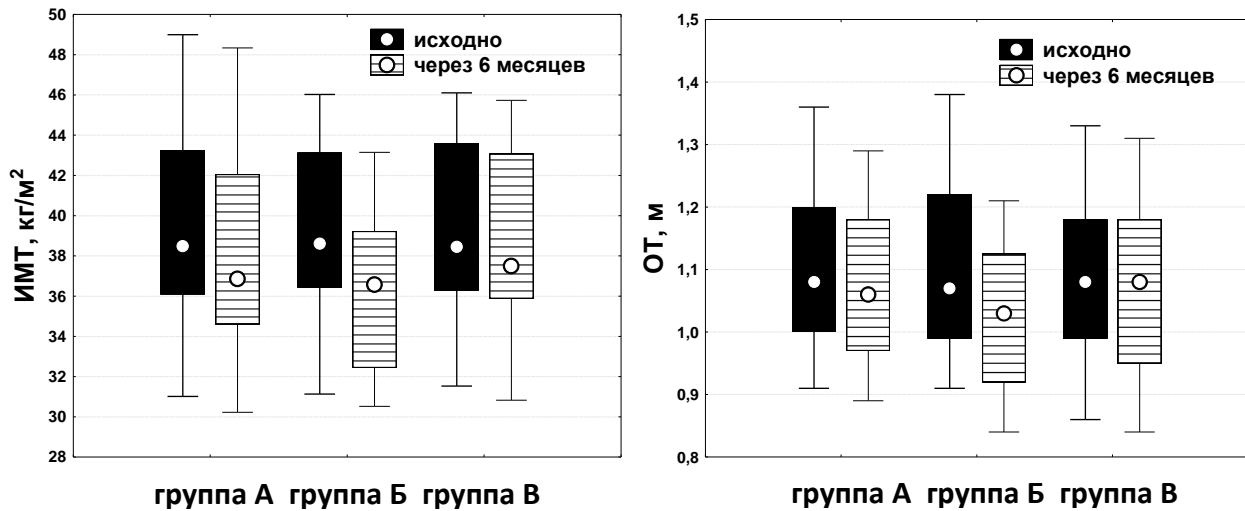
Таблица 2

## Общее содержание и профиль КЖК в кале у лиц с МС, M±SD

Показатель	Контроль (n=20)	МС (n=85) ***	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=32) ***	4-я группа (n=21) ***
Общее содержание $\Sigma$ (C <sub>2</sub> +... C <sub>6</sub> ), мг/г	8,77±1,83	5,63±2,56 ***	8,46±1,64	7,31±1,59**	4,91 ± 2,24 ***	3,51±1,66 ***
Уксусная кислота (C <sub>2</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,633±0,02	0,664±0,05*	0,627±0,04	0,638±0,03	0,669±0,05*	0,704±0,04 ***
Пропионовая кислота (C <sub>3</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,188±0,01	0,174±0,02*	0,183±0,01	0,187±0,02	0,175±0,02*	0,157±0,01 ***
Масляная кислота (C <sub>4</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,179±0,02	0,161±0,04*	0,191±0,04	0,175±0,02	0,156±0,03*	0,139±0,04 ***
ИзоСn $\Sigma$ (изоС <sub>4</sub> +изоС <sub>5</sub> + изоС <sub>6</sub> ), ЕД	0,056±0,015	0,065±0,019	0,062±0,01	0,059±0,02	0,065±0,02	0,071 ± 0,02 *
ИзоСn/Сn, ЕД	0,260±0,08	0,297±0,142	0,295±0,071	0,281±0,101	0,304±0,192	0,302±0,117
Анаэробный индекс (-)(С <sub>3</sub> +С <sub>4</sub> /С <sub>2</sub> ), ЕД	(-) 0,581±0,05	(-) 0,514±0,12*	(-) 0,603±0,12	(-) 0,571±0,06	(-) 0,502±0,11*	(-) 0,426±0,10 ***

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с ГК, \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с ГК, \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с ГК, непарный двухвыборочный U-критерий Mann-Whitney

<sup>1</sup> – относительная концентрация кислоты в туле кислот C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>:  $pCn = Cn / C_2 + C_3 + C_4$



**Рис. 2. Динамика изменений ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) и ОТ (м) в зависимости от группы лечения**



**Рис. 3. Пациентка Б., 39 лет; внешний вид исходно и через 6 месяцев на фоне немедикаментозной коррекции дополнительным обогащением рациона продуктами питания с высоким содержанием ПВ**

Данные копрологического исследования показывают, что диетическая модель, основанная на классических принципах рационального питания, приводит лишь к смещению реакции рН кала к нейтральной среде ( $p < 0,05$ ), в то время как диетическая модель, основанная на классических принципах рационального питания, но с дополнительным обогащением рациона пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ, сопровождается снижением копрологических признаков бродильной кишечной диспепсии (рН кала в нормальных значениях ( $p < 0,01$ ), уменьшением йодофильных микроорганизмов ( $p < 0,001$ ), а также нормализацией нарушенного пассажа кишечного содержимого (снижение солей жирных кислот ( $p < 0,05$ ), увеличение слизи ( $p < 0,05$ )).



Хроматографическое исследование КЖК в кале (Таблица 3) показало, что диетическая модель, основанная на классических принципах рационального питания, не влияет на функциональную активность МК, в то время как диетическая модель, основанная на классических принципах рационального питания с дополнительным обогащением рациона пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ, приводит к статистически значимому увеличению общего пула КЖК ( $C_2 + \dots + C_6$ ) ( $p < 0,01$ ), снижению относительной концентрации уксусной кислоты ( $p < 0,05$ ), увеличению относительной концентрации масляной кислоты ( $p < 0,05$ ), снижению относительной концентрации суммы изокилот ( $изоC_4 + изоC_5 + изоC_6$ ) ( $p < 0,01$ ), смещению АИ в сторону слабopоложительных значений ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что даже при полном соблюдении всех принципов рационального питания, на современном этапе развития пищевой промышленности организм человека не получает с пищевыми продуктами необходимый уровень ПВ, рекомендованный АИМ. Введение в рацион дополнительно продуктов с высоким содержанием ПВ, в том числе в составе функциональных пищевых продуктов, способствует достижению целевого уровня потребления ПВ. Применение диетической модели, основанной на классических принципах рационального питания, не приводит к изменению функциональной активности МК, что отражается в отсутствии существенных сдвигов в копрологическом исследовании и хроматографическом анализе КЖК в кале, а также менее выраженному улучшению клинической картины нарушений собственного и симбионтного пищеварения. Благодаря комплексному воздействию ПВ на спектр и активность микроорганизмов ЖКТ изменяются физиологические процессы не только в просвете кишечника, но и в организме в целом, что отражается в улучшении клинико-метаболических параметров пациентов с МС.

Таблица 3  
**Динамика данных хроматографического исследования КЖК в кале в зависимости от группы лечения, M±SD**

Показатель	Исходно						Через 6 месяцев		
	Группа А (n=18)	Группа Б (n=16)	Группа В (n=17)	Группа А (n=18)	Группа Б (n=16)	Группа В (n=17)	Группа А (n=18)	Группа Б (n=16)	Группа В (n=17)
Общее содержание $\Sigma$ (C <sub>2</sub> +... C <sub>6</sub> ), мг/г	4,99±2,26	4,800±2,24	4,568±2,15	5,157±2,1	6,791±2,76**	4,776±1,7			
Уксусная кислота (C <sub>2</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,667±0,06	0,688±0,04	0,678±0,05	0,658±0,08	0,658±0,06*	0,675±0,04			
Пропионовая кислота (C <sub>3</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,171±0,02	0,167±0,03	0,170±0,02	0,170±0,02	0,172±0,03	0,170±0,02			
Масляная кислота (C <sub>4</sub> ), ЕД <sup>1</sup>	0,162±0,05	0,145±0,02	0,152±0,04	0,173±0,07	0,170±0,04*	0,155±0,04			
ИзоСп $\Sigma$ (изоС <sub>4</sub> + изоС <sub>5</sub> + изоС <sub>6</sub> ), ЕД	0,074±0,03	0,064±0,02	0,074±0,03	0,071±0,02	0,034±0,02**	0,069±0,03			
ИзоСп/Сп, ЕД	0,36±0,25	0,276±0,1	0,363±0,25	0,30±0,15	0,189±0,17	0,329±0,24			
Анаэробный индекс (-)(C <sub>3</sub> + C <sub>4</sub> / C <sub>2</sub> ), ЕД	(-) 0,509±0,133	(-) 0,458±0,088	(-) 0,481±0,10	(-) 0,529±0,24	(-) 0,530±0,14***	(-) 0,487±0,09			

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с аналогичной группой в динамике, критерий Вилкоксона  
<sup>1</sup> – относительная концентрация кислоты в пуле кислот C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>:  $pCn = Cn / C_2 + C_3 + C_4$

## ВЫВОДЫ

1. Анализ нутриционного статуса продемонстрировал у пациентов с МС статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение ЭЦ пищевого рациона с преобладанием углеводов, преимущественно за счет моносахаридов ( $p < 0,05$ ), и снижение количества пищевых волокон в суточном рационе ( $p < 0,01$ ), наиболее выраженное в группе пациентов с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Наиболее существенные клинические проявления нарушенного пищеварения установлены при МС с ожирением 3-й степени – дискомфорт в животе (62%), метеоризм и флатуленция (48%), запор (43%), болезненность отделов толстой кишки (57%), урчание живота (48%) и уплотнение петель кишечника (62%).
2. Анализ адаптированного копрологического исследования у пациентов с МС продемонстрировал прогрессирующие с увеличением значений ИМТ нарушения процессов собственного и симбионтного пищеварения в кишечнике, характеризующиеся сдвигом рН кала в кислую среду ( $r = -0,570$ ;  $p < 0,001$ ), снижением обнаружения растительной неперевариваемой клетчатки ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,01$ ) и увеличением количества йодофильных микроорганизмов в кале ( $r = 0,296$ ;  $p < 0,01$ ).
3. Метаболом МК у пациентов с МС характеризуется сниженным абсолютным содержанием всех КЖК в кале ( $p < 0,001$ ), сниженным относительным содержанием пропионовой ( $p < 0,05$ ) и масляной ( $p < 0,05$ ) кислот, увеличенным относительным содержанием уксусной кислоты ( $p < 0,05$ ), смещением окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды кишечника в сторону слабоотрицательных значений ( $p < 0,05$ ).
4. Установлены корреляции между параметрами общей концентрации КЖК в кале и ОТ ( $r = -0,630$ ;  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $r = -0,712$ ;  $p < 0,001$ ), глюкозой крови ( $r = -0,216$ ;  $p < 0,05$ ) и СРБ ( $r = -0,305$ ;  $p < 0,01$ ). Значения ОТ коррелируют с профилем КЖК в кале, а именно с уксусной ( $r = 0,553$ ,  $p < 0,001$ ), пропионовая ( $r = -0,532$ ,  $p < 0,001$ ) и масляной ( $r = -0,463$ ,  $p < 0,001$ ) кислотами.
5. Предложенная диетическая модель с дополнительным обогащением рациона питания пищевыми продуктами с высоким содержанием ПВ в течение 6 месяцев приводит к улучшению функциональной активности МК (увеличение общей концентрации КЖК в кале –  $p < 0,01$ , увеличение концентрации масляной кислоты –  $p < 0,05$ , снижение концентрации изокилот –  $p < 0,01$ , увеличение АИ –  $p < 0,001$ ), а также к улучшению клинико-метаболических параметров МС (снижение массы тела –  $p < 0,01$ , уменьшение окружности талии –  $p < 0,01$ , снижение концентрации ЛПНП –  $p < 0,01$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с МС при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> для верификации нарушений собственного и симбионтного пищеварения рекомендуется проведение адаптированного копрологического исследования с градиентной оценкой таких параметров, как обнаружение солей жирных кислот, неперевариваемой клетчатки и йодофильных микроорганизмов, а также реакция рН кала.
2. В качестве дополнительного метода комплексного обследования в рамках научно-исследовательских программ для выявления нарушений функциональной активности МК у пациентов с МС рекомендуется использование хроматографического исследования общего содержания и профиля КЖК в кале.
3. В рамках комплексных профилактических и лечебных программ по МС в диетической коррекции рекомендуется включать в рацион питания пищевые продукты с высоким содержанием ПВ (приложение А), в том числе в составе функциональных пищевых продуктов; рекомендованный целевой уровень потребления ПВ составляет 14 г на 1000 ккал. суточной ЭЦ рациона.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. \*Исакова, Д. Н. Оценка маркера системной воспалительной реакции у больных высокого кардиоваскулярного риска / Д. Н. Исакова, Е. Ф. Дороднева, А. А. Курмангулов // Медицинская наука и образование Урала. - 2013. - № 4. - С. 27-31.
2. \*Белокрылова, Л. В. Гендерные особенности пищевых привычек жителей Тюменской области / Л. В. Белокрылова, Е. Ф. Дороднева, Т. Д. Шорохова, А. А. Курмангулов, О. М. Рейтблат, М. А. Сторожок, В. А. Балина, А. Ю. Ефанов // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - № 1. - С. 68-71.
3. \*Курмангулов, А. А. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом / А. А. Курмангулов, Е. Ф. Дороднева, Д. Н. Исакова // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - № 1. - С. 119-123.
4. \*Курмангулов, А. А. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме [Электронный ресурс] / А. А. Курмангулов, К. А. Вахромеева, Е. Ф. Дороднева // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24186> (дата обращения: 25.03.2016).
5. \*Курмангулов, А. А. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов, Е. Ф. Дороднева, Д. Н. Исакова / Ожирение и метаболизм. - 2016. - Т. 13. № 1. - С. 16-19.
6. Курмангулов, А. А. Микробиота кишечника и метаболический синдром / А. А. Курмангулов, И. В. Медведева, С. Ю. Волкова // Материалы 49-й Всероссийской научной конференции с международным участием

- «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». Тюмень, 2015. - С. 157.
7. Курмангулов, А. А. Нарушение микробиоты кишечника и ожирение / А. А. Курмангулов, И. В. Медведева, О. Е. Шевелева // Материалы 89-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых. Казань, 2015. - С. 124.
  8. Курмангулов, А. А. Общие детерминанты прогрессирования системного воспаления и нарушений микробиоты при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов, И. В. Медведева, И. М. Петров // Материалы 49-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». Тюмень, 2015. - С. 157.
  9. Курмангулов, А.А. Особенности состава и активности микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов, Д. Н. Исакова, Т. Д. Шорохова // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию победы в Великой Отечественной войне «Актуальные вопросы медицинской науки». Ярославль, 2015. - С. 253.
  10. Курмангулов, А. А. Особенности функциональной активности микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов // Материалы 89-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых. Казань, 2015. - С. 110-111.
  11. Курмангулов, А. А. Особенности функциональной активности микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов // Сборник тезисов и докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации – 2015». Минск, 2015. - С. 130.
  12. Курмангулов, А. А. Уровень активности микроорганизмов в кишечнике при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов // Материалы 82-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 95-летию ИГМУ и 170-летию со дня рождения И.И. Мечникова «Актуальные вопросы современной медицины». Иркутск, 2015. - С. 225-226.
  13. Курмангулов, А. А. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов, Е. Ф. Дороднева // «Завадские чтения». Материалы X научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Ростов-на-Дону, 2015. - С. 113-114.
  14. Курмангулов, А. А. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии. Кемерово, 2015. - С. 54.

15. Исакова, Д.Н. Оценка прогностической значимости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом при однофакторном влиянии / Е. Ф. Дороднева, А. А. Курмангулов, Т. Д. Шорохова // Материалы научно-практической конференции «Интеграция науки и практики: итоги, достижения и перспективы». Тюмень, 2013. - С. 79-80.
16. Курмангулов, А. А. Функциональная активность облигатной микробиоты кишечника у людей с метаболическим синдромом / А. А. Курмангулов // Сборник тезисов второй международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: твой новый взгляд». Алмата, 2015. - С. 31-32.

*Примечание: \* – отмечены работы, входящие в перечень ВАК.*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АИ	– анаэробный индекс
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГК	– группа контроля
ИМТ	– индекс массы тела
ИТБ	– индекс талия-бедро
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КА	– коэффициент атерогенности
КЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МК	– микробиота кишечника
МНЖК	– мононенасыщенные жирные кислоты
МС	– метаболический синдром
НЖК	– насыщенные жирные кислоты
нПВ	– нерастворимые пищевые волокна
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии
ОХ	– общий холестерин
ПВ	– пищевые волокна
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
рПВ	– растворимые пищевые волокна
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ЭЦ	– энергетическая ценность
АИМ	– Американский Институт Медицины

**Характеристика вариантов (1-10) ежедневного обогащения рациона  
продуктами питания с высоким содержанием ПВ**

Но- мер	Продукты	Порция	Вес пор- ции, г	ПВ, г	нПВ, г	рПВ, г	ЭЦ, ккал	Огра- ни- чения
1	Курага	½ стакана	100	18,1	7,2	10,9	232	*
	Отруби овсяные	5 хлебцов	50	3,6	2,5	1,1	158	
	<b>Всего</b>		150	21,7	9,7	12	390	
2	Яблоки сушеные	½ стакана	100	14,9	4,7	10,2	253	**
	Горох	1 тарелка	100	6,3	2,5	3,8	40	
	<b>Всего</b>		200	21,2	7,2	14,0	293	
3	Малина	1 стакан	200	7,4	5,1	2,3	46	***
	Отруби кукурузные	5 хлебцов	50	6,2	2,0	4,2	162	
	<b>Всего</b>		250	18,4	10,1	8,3	252	
4	Кишмиш	½ стакана	100	9,6	4,3	5,3	281	**
	Фасоль	1 тарелка	100	7,6	3,9	3,7	16	
	<b>Всего</b>		200	17,2	8,2	9,0	297	
5	Чернослив	½ стакана	100	9,2	1,6	7,6	256	*
	Отруби гречневые	5 хлебцов	50	7,05	4,95	2,1	148	
	<b>Всего</b>		150	16,25	6,55	9,7	404	
6	Ламинария	1 упаковка	200	1,8	1,0	0,8	58	****
	Отруби гречневые	10 хлебцов	100	14,1	9,9	4,2	280	
	<b>Всего</b>		300	15,9	10,9	5,0	338	
7	Персик любой сорт	2 штуки	200	9,2	3,6	5,6	90	***
	Отруби пшеничные	5 хлебцов	50	6,0	4,85	1,15	152	
	<b>Всего</b>		250	15,2	8,45	6,75	242	
8	Крыжовник	1 стакан	200	5,8	4,0	1,8	90	***
	Отруби ржаные	5 хлебцов	50	8,2	4,7	3,5	141	
	<b>Всего</b>		250	14,0	8,7	5,3	231	
9	Груша любой сорт	2 штуки	300	6,0	1,8	4,2	141	*****
	Фасоль	1 тарелка	100	7,6	3,9	3,7	16	
	<b>Всего</b>		400	13,6	5,7	7,9	157	
10	Черная смородина	½ стакана	100	4,8	3,0	1,8	44	-
	Овсяная крупа	1 тарелка	100	7,0	2,8	4,2	342	
	<b>Всего</b>		200	11,8	5,8	6,0	382	

**Примечание:** \* - при нарушении углеводного обмена и заболеваниях ЖКТ;  
 \*\* - при нарушении углеводного обмена и явлениях метеоризма и флатуленции;  
 \*\*\* - при заболеваниях ЖКТ; \*\*\*\* - при повышенном АД и заболеваниях ЖКТ;  
 \*\*\*\*\* - при явлениях метеоризма и флатуленции

Курмангулов Альберт Ахметович

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.  
ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 21.09.2016

Подписано в печать 21.09.2016. Формат 60x80/16. Усл. печ. л. 1,0. Печать цифровая. Тираж 120.  
Зак. № 607. Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,  
г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 (главный корпус), 1 этаж; тел.: 8 (3452) 20-07-07