

Значение пристеночной микробиоты тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме

М.В. Ляпина¹, Я.М. Вахрушев²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтической и факультетской терапии, Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

Резюме

Цель исследования: оценить качественный и количественный состав пристеночной микробиоты тонкой кишки (ТК) и ее значение в нарушении пищеварительной и всасывательной функции ТК при метаболическом синдроме (МС).

Материалы и методы. Обследовано 67 больных с МС. Помимо клинических данных, проведено комплексное исследование пищеварительной и всасывательной функции ТК с помощью нагрузочных тестов с углеводами. Особенности состава мукозной микробиоты ТК у больных с МС определяли методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Взаимосвязь энтеральных нарушений с изменениями тонкокишечного микробиоценоза оценивали путем корреляционного анализа.

Результаты. У большинства (82,9%) больных с МС отмечены клинические местные и общие признаки поражения ТК. Выявлены нарушения всех этапов гидролизно-резорбционного процесса на фоне изменений количественного и качественного состава пристеночной микробиоты ТК. У больных с МС наблюдается избыточный бактериальный рост в ТК преимущественно за счет условно-патогенных штаммов микробиоты и в сравнении с контрольной группой имеет место значительное увеличение роста аэробов, микроскопических грибов и вирусов. Установлена взаимосвязь между выраженностью избыточного бактериального роста и нарушением процессов пищеварения и всасывания в ТК при МС.

Заключение. Результаты наших исследований позволяют полагать, что выявленные изменения функционального состояния ТК в сочетании с нарушением мукозного энтерального микробиоценоза являются важным звеном сложного патогенеза МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, тонкая кишка, микробиота, избыточный бактериальный рост, пищеварение, всасывание.

Для цитирования: Ляпина М.В., Вахрушев Я.М. Значение пристеночной микробиоты тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 37–42. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000300

The value of mucosal small intestine microbiota in digestion and absorption disorders in metabolic syndrome

M.V. Lyapina¹, Ya.M. Vakhrushev²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. To evaluate the qualitative and quantitative composition of the parietal microbiota of the small intestine (SI) and its significance in the disturbance of the digestive and absorption functions of the small intestine in metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. 67 patients with metabolic syndrome were examined. In addition to clinical data, a comprehensive study of the digestive and absorption function of SI was carried out using exercise tests with carbohydrates. The compositional characteristics of mucosal SI microbiota in MS patients were determined by gas chromatography mass spectrometry. The relationship of enteric disorders with changes in small intestinal microbiocenosis was assessed by correlation analysis.

Results. The majority (82.9%) of patients with metabolic syndrome showed clinical local and general signs of small intestinal lesions. Violations of all stages of the hydrolysis-resorption process were revealed against the background of changes in the quantitative and qualitative composition of the parietal microbiota of the small intestine. In patients with MS, excessive bacterial growth is observed in the small intestine mainly due to conditionally pathogenic microbiota strains, and, in comparison with the control group, there is a significant increase in the growth of aerobes, microscopic fungi and viruses. The relationship between the severity of excess bacterial growth and impaired digestion and absorption in the small intestine in MS.

Conclusion. The results of our research suggest that the identified changes in the functional state of SI in combination with a violation of mucosal enteral microbiocenosis are an important link in the complex pathogenesis of the MS.

Keywords: metabolic syndrome, small intestine, microbiota, excessive bacterial growth, digestion, absorbtion.

For citation: Lyapina M.V., Vakhrushev Ya.M. The value of mucosal small intestine microbiota in digestion and absorption disorders in metabolic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 37–42. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000300

ГХ-МС – газовая хроматография, совмещенная с масс-спектрометрией
ЖК – желчные кислоты
ИБР – избыточный бактериальный рост
МС – метаболический синдром

ОБН – общая бактериальная нагрузка
ПолМ – полезная микробиота
ТК – тонкая кишка
УПатМ – условно-патогенная микробиота

В последние годы особый интерес вызывает изучение функционального состояния и микробиома тонкой кишки (ТК) у больных с метаболическим синдромом (МС) [1–3].

Однако взаимодействие гидролизно-резорбционной системы и микробиоты ТК при МС остается недостаточно изученным. Это связано с ограниченностью методических подходов

в клинических условиях, позволяющих исследовать метаболические функции ТК в ассоциации с интестинальной микробиотой [4, 5].

Используемые в настоящее время методы оценки микробиоценоза кишечника имеют ряд недостатков и ограничений. Основными минусами бактериологического исследования являются высокая себестоимость, продолжительность, низкая информативность, в первую очередь в отношении некультивируемых анаэробов. Иммуносерологический метод является непрямым, так как выявляет иммунный ответ на возбудителя, который может иметь индивидуальные особенности. Молекулярно-биологические методы наряду с преимуществами (высокая чувствительность и специфичность, скорость, универсальность) имеют и недостатки, такие как вероятная возможность ложноположительных результатов и отсутствие достоверной количественной оценки [6, 7]. Надежным количественным экспресс-методом диагностики дисбиозов и определения возбудителей инфекции является хемодифференциация микроорганизмов методом газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС), в основе которого лежит количественное определение маркерных веществ микроорганизмов (альдегидов, спиртов, жирных кислот и стероидов). Данная технология позволяет не только проводить мониторинг этих соединений в образцах, но и рассчитывать численность микроорганизмов того или иного таксона в образце. Выявленный в ходе систематических исследований гомеостаз микробных маркеров в крови и соответствие его профиля составу кишечной микробиоты человека обеспечил уникальную возможность мониторировать состояние кишечного микробиоценоза экспрессным методом – по анализу крови [8]. Однако исследований пристеночной микробиоты при МС в научной литературе крайне мало.

Цель работы – оценить качественный и количественный состав пристеночной микробиоты ТК и ее значение в нарушении пищеварительной и всасывательной функции ТК при МС.

Материалы и методы

Обследовано 67 больных с МС. Средний возраст составил $48,62 \pm 6,75$ года. В верификации МС использованы критерии диагностики, предложенные в Российских клинических рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом от 2013 г. [9]. Обследование больных проводилось при наличии информированного добровольного согласия (приказ №390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г., зарегистрированный Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под №24082).

Критерии исключения из исследования: беременность и лактация, заболевания эндокринной системы (установленный сахарный диабет типа 1 и 2, заболевания щитовидной железы и других желез внутренней секреции), туберкулез и онкологические заболевания любой локализации, воспалительные заболевания кишечника, хронические вирусные гепатиты, циррозы печени, применение антибактериальных и слабительных препаратов в течение последних 4 нед.

Для исследования процессов всасывания применяли вещества, не подвергающиеся ферментативной обработке

в ТК: глюкоза, D-ксилоза. Состояние пристеночного пищеварения оценивали по результатам усвоения в ТК дисахарида сахарозы. Для характеристики полостного пищеварения в ТК использована проба с растворимым крахмалом. Нагрузочные тесты с глюкозой, сахарозой и крахмалом выполнялись у каждого пациента последовательно, с интервалом между пробами в 2–3 дня, аналогично друг другу. Уровень глюкозы в крови определяли натощак, затем оценивали прирост гликемии после перорального приема 50 г глюкозы, сахарозы или крахмала через 30, 60 и 120 мин на анализаторе ЭКСКАН-Г с глюкозооксидазной мембраной МГ-1. При этом диагностическое значение имеет прирост гликемии через 30 и 60 мин. Прирост гликемии через 30 мин после нагрузки глюкозой характеризует всасывание в проксимальных отделах тощей кишки. Недостаточный прирост гликемии через 60 мин после нагрузки полисахаридами (растворимый крахмал) указывает на нарушение процессов полостного пищеварения, а после нагрузки дисахаридами – о нарушении мембранного пищеварения в ТК [10]. Содержание D-ксилозы в моче определяли методом, предложенным Roe и Rice, после приема ее внутрь в количестве 5 г в 5-часовой порции мочи.

Определение количественного и качественного состава пристеночной микробиоты кишечника осуществляли на газовом хроматографе Agilent 7890 с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами (AgilentTechnologies, США). Метод ГХ-МС определения микробных маркеров позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови, характерных для тех или иных таксонов [11]. В ходе исследования определялось наличие и количество 56 микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов) одновременно в одном анализе. На основании полученных результатов рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника – общее количество клеток, полезная микробиота (ПолМ), условно-патогенная микробиота (УПатМ), анаэробы и аэробы, и их соотношения.

Результаты специальных лабораторно-инструментальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 62 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Statistica 6.1». Для описания количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) использовались средняя арифметическая (M), ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m). При отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и квартили. Межгрупповые различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

Основными клиническими симптомами энтерального поражения у больных с МС были метеоризм (74,6% слу-

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии, заслуженный работник Минздрава Удмуртской Республики, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-4634-2658

Контактная информация:

Ляпина Мария Витальевна – к.м.н., доцент каф. пропедевтической и факультетской терапии Тюменского государственного медицинского университета, тел.: 8(912)769-33-19; e-mail: marialyapina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9608-2746

Объединенные показатели пристеночной микробиоты ТК у больных с МС и у здоровых лиц

Показатель	Численность, кл/г×10 ⁵			
	Больные с МС		Контрольная группа	
	медиана	50% интервал	медиана	50% интервал
ПолМ	11887	7048–14264	11456	8426–16728
УПатМ	12950	8143–16857	5754	3798–6649
ПолМ/УПатМ	0,92	0,78–1,3	1,99	1,42–2,98
Анаэробы	20995	17886–29569	16228	11667–18177
Аэробы	3842	2599–5837	982	775–1283
Анаэробы/Аэробы	5,46	4,22–8,14	16,5	12,52–19,89
Общая бактериальная нагрузка	24837	20649–35482	17210	11562–23887
Микроскопические грибы	4490	3176–5762	1299	761–1962
Вирусы (у.к. ед)	4816	2110–6605	631	287–884

чаев), чувство тяжести в животе после еды (37%) и нарушение стула (53%) в виде запора (28%), полифекалии (45%), диареи (22%), чередования запоров и поносов (14%). В 66,5% случаев отмечен болевой синдром в околопупочной области. При физикальном обследовании выявлены симптомы полигиповитаминоза и качественные расстройства трофики (ломкость ногтей, выпадение волос, сухость кожи, фолликулярный кератоз, ангулярный стоматит, кровоточивость десен, глоссит) у 48% больных. Обложенность языка желтовато-белым налетом выявлена в 96,7% случаев, болезненность в точке Поргеса и околопупочной области – в 62%, болезненность при пальпации отделов толстой кишки – в 35%.

У больных с МС наблюдается нарушение мембранного и полостного этапов пищеварения. Так, при проведении нагрузочной пробы с сахарозой прирост уровня глюкозы в течение 30 мин в сравнении с контролем (2,5±0,14 ммоль/л) существенно не отличался (2,6±0,22 ммоль/л, $p>0,05$), а через 60 мин был достоверно ниже (1,36±0,26 ммоль/л и 2,7±0,38 ммоль/л соответственно, $p<0,05$). Несмотря на более высокий уровень гликемии натощак у больных с МС (5,42±0,15 ммоль/л, $p<0,05$) в сравнении с контролем (4,15±0,36 ммоль/л), прирост после приема крахмала у больных был достоверно ниже как через 30 мин (0,4±0,02 ммоль/л и 1,54±0,31 ммоль/л соответственно, $p<0,01$), так и через 60 мин (0,36±0,06 ммоль/л и 1,65±0,41 ммоль/л соответственно, $p<0,01$), что указывает на нарушение полостного пищеварения в ТК при МС.

При исследовании резорбционной функции ТК с помощью нагрузочной пробы с глюкозой в течение 30 мин при-

рост гликемии был сопоставим с контрольной группой (2,68±0,12 ммоль/л и 2,71±0,21 ммоль/л соответственно, $p>0,05$), а через 60 мин был более выраженным, чем в группе здоровых лиц (3,09±0,15 ммоль/л и 2,87±0,44 ммоль/л, $p>0,05$). Однонаправленные изменения всасывательной функции ТК установлены при использовании теста с D-ксилозой. У больных с МС отмечено повышение резорбции D-ксилозы в ТК в сравнении с контрольной группой – 2,05±0,05 г/л и 1,82±0,08 г/л соответственно, $p<0,05$.

Методом ГХ-МС определения микробных маркеров в крови оценено количественное содержание микроорганизмов в пристеночном мукозном слое ТК больных с МС и лиц контрольной группы. При проведении описательной статистики выявлены существенные отклонения показателей микроорганизмов от нормальности, в связи с этим в работе в качестве средних величин использованы показатели медианы. Объединенные показатели микробиоты мукозного слоя ТК больных с МС представлены в **таблице**.

По данным **таблицы**, в слизистой оболочке ТК здоровых лиц резидентная полезная микрофлора примерно в 2 раза превышает условно-патогенную, а количество бактерий-анаэробов существенно превалирует по отношению к аэробам. У больных с МС наблюдается избыточный бактериальный рост (ИБР) в ТК преимущественно за счет условно-патогенных штаммов микробиоты и в сравнении с контрольной группой имеет место значительное увеличение роста аэробов, микроскопических грибов и вирусов.

В структуре полезной микробиоты у лиц контрольной группы минимальную долю составляют *Propionibacterium*, максимально представлены *Eubacterium* (**рис. 1, 2**).

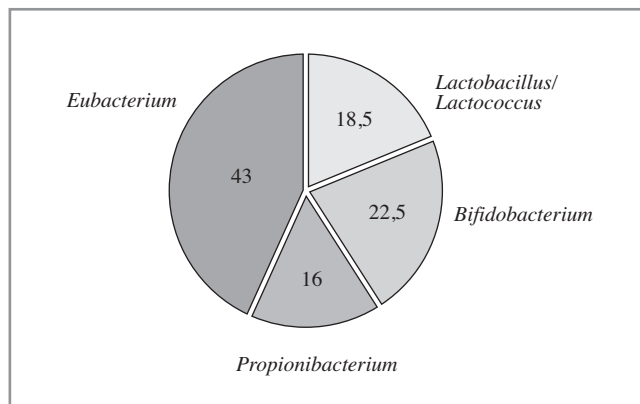


Рис. 1. Структура полезной пристеночной микробиоты ТК (в %) у здоровых лиц.

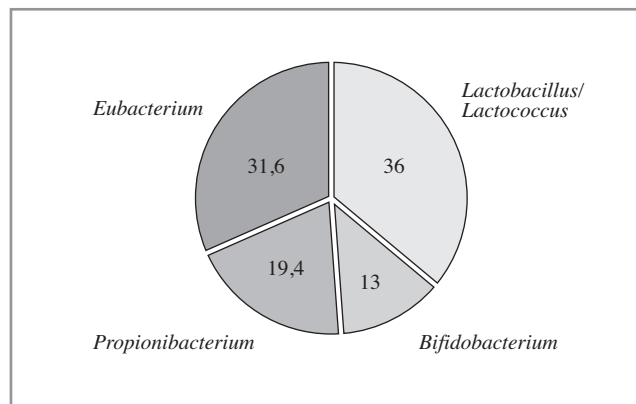


Рис. 2. Структура полезной пристеночной микробиоты ТК (в %) у больных с МС.

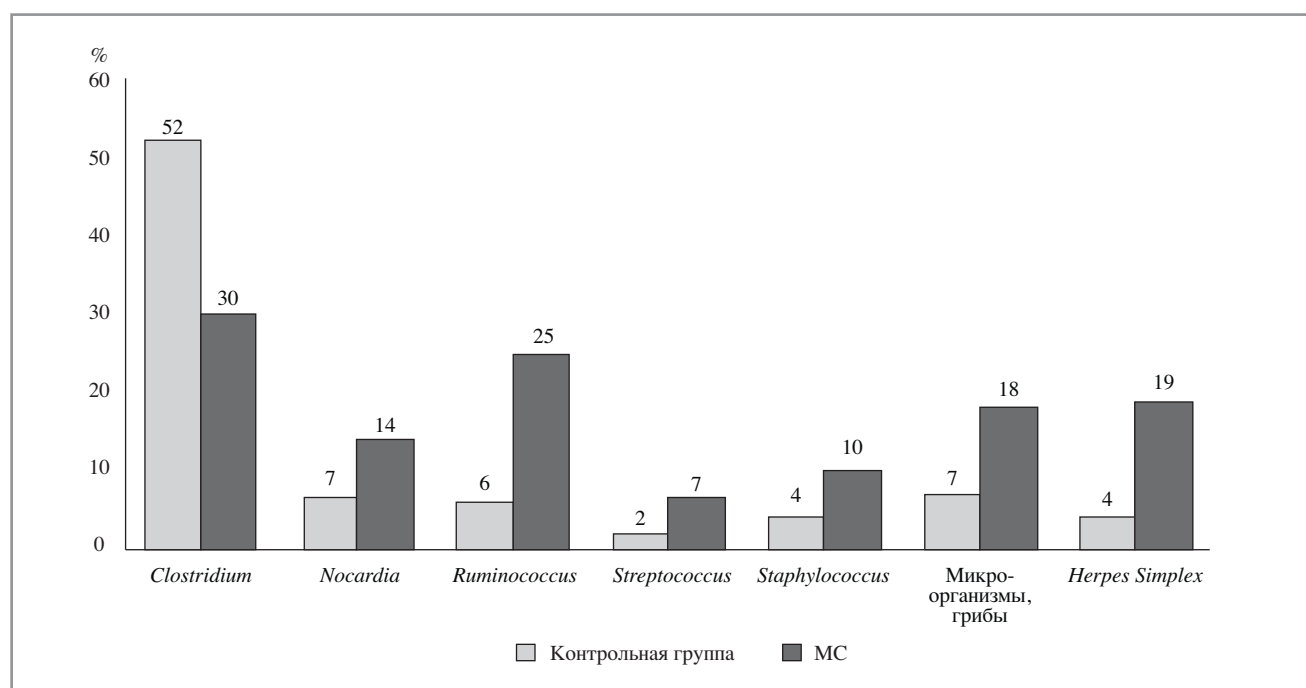


Рис. 3. Структура основных видов условно-патогенной пристеночной микробиоты ТК (в %) у здоровых лиц и у больных с МС.

Бифидо- и лактобактерии представлены в относительно равных пропорциях. У больных с МС в структуре полезной микробиоты наблюдается существенный рост лактобактерий и дефицит бифидобактерий.

Основные виды условно-патогенной пристеночной микробиоты ТК у здоровых людей и у больных с МС представлены на рис. 3.

У здоровых лиц в структуре условно-патогенной микробиоты ТК основную долю занимают бактерии рода *Clostridium*. У больных с МС в структуре условно-патогенной микробиоты наряду с бактериями рода *Clostridium* наблюдается повышение роста бактерий *Ruminococcus* и *Nocardia* – представителей типа *Firmicutes*.

При корреляционном исследовании установлена умеренная отрицательная связь между степенью общей бактериальной нагрузки (ОБН) и приростом гликемии через 30 мин после нагрузки крахмалом ($r=-0,58$, $p<0,05$), т.е., чем более выражен ИБР, тем сильнее страдает полостное пищеварение в ТК. Корреляционный анализ между ОБН и мембранным пищеварением также показал умеренную отрицательную связь ($r=-0,53$, $p<0,05$), т.е., чем более выражен ИБР, тем меньше прирост гликемии после нагрузки сахарозой. Связь между ОБН и всасывательной функцией ТК положительная ($r=0,41$, $p<0,05$), при этом наиболее выраженная положительная корреляция наблюдалась между приростом глюкозы и количеством бактерий рода *Ruminococcus* ($r=0,59$, $p<0,05$) и *Nocardia* ($r=0,62$, $p<0,05$) в ТК.

Обсуждение

Микробиоту кишечника относят к факторам, определяющим эффективное освоение питательных веществ в желудочно-кишечном тракте. Выделенные и изученные микроорганизмы пищеварительного тракта ферментируют практически все пищевые углеводы, белки и липиды [4]. Бактерии участвуют в синтезе витаминов и усвоении микроэлементов [12]. Полезная микробиота обеспечивает питание эпителиоцитов продуктами метаболизма (коротко-

цепочечными жирными кислотами) и, следовательно, способствует лучшему всасыванию нутриентов [1]. Микробиота кишечника оказывает влияние и на высшую нервную деятельность, посредством нейромедиаторов регулирует пищевое поведение хозяина [13].

По результатам наших исследований в структуре пристеночной энтеральной микробиоты у больных с МС наблюдается избыточный рост бактерий типа *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Nocardia*, *Ruminococcus*) и дефицит *Bifidobacterium*. Бактерии рода *Ruminococcus*, повышенный рост которых нами выявлен у больных с МС, расщепляют целлюлозу, накапливают в цитоплазме резервный йодофильный полимер глюкозы. Бактерии рода *Nocardia* также ферментируют различные углеводы, в том числе глюкозу [14]. С другой стороны, при употреблении пищи с большим содержанием устойчивого крахмала уровень *Ruminococcus* в метагеноме повышается [15].

Снижение ферментативной активности бифидо- и лактобактерий обуславливает замедление процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, усиление броидильных и гнилостных процессов. Условно-патогенные бактерии вызывают нарушение процессов всасывания нутриентов, конкурируют с представителями нормобиоты за участие в процессах ферментации и усвоения питательных веществ, поступающих с пищей [16]. По данным наших исследований, установлена тесная взаимосвязь ИБР и нарушения полостного гидролиза крахмала и пристеночного гидролиза сахарозы у пациентов с МС. Наряду с развитием энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения избыточный бактериальный рост в ТК вызывает повышение проницаемости эпителия кишечной стенки, что способствует усилению всасывания моносахаридов в проксимальных отделах ТК [17–19]. Прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника сопровождается усугублением инсулинорезистентности, приводящим к развитию дислипидемии, ожирения и сахарного диабета типа 2 [13].

Длительное течение и отсутствие лечения ИБР может приводить к развитию эндогенной интоксикации [20, 21].

Эндотоксинемия оказывает токсическое действие на функцию печени и вследствие этого отражается на метаболизме углеводов и липидов [22]. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестеринный метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток хозяина, участвующие в рециркуляции желчных кислот (ЖК) и синтезе эндогенного холестерина. Усиленное размножение бактерий в ТК приводит к повышенной деконъюгации связанных ЖК и образованию токсических эндогенных солей, которые нарушают резорбцию в стенке кишки [23]. Увеличение всасывания до 100% ЖК в ТК приводит к снижению синтеза их из холестерина в печени, что в итоге способствует повышению содержания холестерина в крови. Это приводит к нарушению природного механизма холестеринного гомеостаза с последующим формированием дислипотеинемии и развитию МС [24].

Заключение

По данным ГХ-МС определения микробных маркеров в крови у больных с МС наблюдается избыточный бактериальный рост в ТК за счет условно-патогенной микробиоты (бактерий типа *Firmicutes*, грибов рода *Candida*, вирусов *Herpes Simplex*), который сопровождается характерными субъективными и объективными клиническими симптомами интестинального поражения. ИБР в ТК развивается на фоне угнетения полости и пристеночного переваривания углеводов, сопровождается повышенным всасыванием глюкозы. Результаты исследований позволяют утверждать, что взаимосвязанное нарушение гидролиза, резорбции и экосистемы в ТК является важным звеном в сложном патогенетическом круге метаболического синдрома.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драккина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):135-42 [Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):135-42 (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh2016889135-142
2. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232-41. doi:10.1038/ismej.2009.112
3. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? *Br J Nutr*. 2013;109(Suppl 2):81-5. doi:10.1017/S0007114512004047
4. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. М.: ООО «Издательство «Триада», 2013 [Chernin VV, Parfenov AI, Bondarenko VM, Rybalchenko OV, Chervinets VM. Simbiotnoye pishchevareniye cheloveka. *Fiziologiya. Klinika, diagnostika i lecheniye yego narusheniy*. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Triada», 2013 (In Russ.)].
5. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Комплексная клинико-функциональная оценка тонкой кишки при метаболическом синдроме. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;23(3):3-9 [Vahrushev YM, Lyapina MV. Complex clinical and functional evaluation of the small intestine and metabolic syndrome. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2015;23(3):3-9 (In Russ.)].
6. Михайлова Д.О., Бобылева З.Д., Базарный В.В. и др. Диагностическое значение различных иммунологических методов лабораторной диагностики легионеллеза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008;2:51-3 [Mikhailova DO, Bobyleva ZD, Bazarnii VV, et al. Diagnostic value of various immunological methods of laboratory diagnostics of legionellosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2008;2:51-3 (In Russ.)].
7. Fenollar F, Roux V, Stein A, et al. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1018-28.
8. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами. *Экспериментальная Клиническая Гастроэнтерология*. 2003;4:59-67 [Osipov GA, Parfenov AI, Verhovceva NV, et al. Clinical significance of the study of microorganisms of the intestinal mucosa by culture-biochemical and chromatography-mass-spectrometry methods. *Eksp Klin Gastroenterologiya*. 2003;4:59-67 (In Russ.)].
9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (клинические рекомендации). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2013. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc Ссылка активна на 31.01.2019 [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome (clinical guidelines). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2013 (In Russ.)]. Available at: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc Accessed January 31, 2019].
10. Парфенов А.И. *Энтерология: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009 [Parfenov AI. *Enterology: a guide for doctors*. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2009 (In Russ.)].
11. Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(11):4799-807.
12. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*. 2015;13:94-9 [Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological disorders of the intestine. *Meditsinskiy sovet*. 2015;13:94-9 (In Russ.)].
13. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocrine Connections*. 2016;5(1):1-9. doi.org/10.1530/ec-15-0094
14. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. *Полклиника*. 2009;2:38-40 [Ardatskaya MD. Syndrome of excessive bacterial growth and impaired digestion and absorption. *Policlinika*. 2009;2:38-40 (In Russ.)].
15. Wei P, Yang Y, Li T, et al. A engineered *Bifidobacterium longum* secreting a bioactive penetratin-Glucagon-like peptide 1 fusion protein enhances Glucagon-like peptide 1 absorption in the intestine. *J Microbiol Biotechnol*. 2014;24:1-9.
16. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2015;81(1):119-22 [Kurmangulov AA, Dorodneva EF, Isakova DN. Features of digestion in the intestines in people with metabolic syndrome. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2015;81(1):119-22 (In Russ.)].
17. Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Вишневецкая О.Н., Парийская Е.Н. и др. Электронно-микроскопическое исследование влияния липополисахаридов на взаимодействие пробиотических бактерий с клетками ворсинчатого эпителия тощей кишки крысы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;1:103 [Rybalchenko OV, Orlova OG, Vishnevskaya ON, Pariyskaya EN, et al. Electron-microscopic study of the effect of lipopolysaccharides on the interaction of probiotic bacteria with villous epithelium cells of rat jejunum. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;1:103 (In Russ.)].
18. Громова Л.В., Полозов А.С. Корнюшин О.В., Грефнер Н.М., Алексеева А.С. и др. Степень повышения всасывания глюкозы в тонкой

- кишке крыс при диабете типа 2 зависит от уровня гликемии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;28(5):30 [Gromova LV, Polozov AS, Korniyushin OV, Grefner NM, Alekseeva AS, et al. The degree of increase in glucose absorption in the small intestine of rats with type 2 diabetes depends on the level of glycemia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;28(5):30 (In Russ.)].
19. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., Ахмаддулина О.В., Быкова С.В. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;16:2-27 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Dbar SR, Akhmaddullina OV, Bykova SV, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion. *Efektivnaya farmakoterapiya*. 2018;16:2-27 (In Russ.)].
20. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н. и др. Непрошенные гости: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Что делать? *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013;1:36-41 [Plotnikova EYu, Krasnova MV, Baranova EN, et al. Uninvited guests: excess bacterial growth in the small intestine. What to do? *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2013;1:36-41 (In Russ.)].
21. Zeidel O, Lin HC. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. *Practical Gastroenterology*. 2003;4:27-34.
22. Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011 [Zvenigorodskaya LA. Ateroskleroz i organy pishchevareniya. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2011 (In Russ.)].
23. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., Сучкова Е.В., Ляпина М.В., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):54-8 [Vakhrushev YM, Gorbunov AYU, Tronina DV, Suchkova EV, Lyapina MV, Khokhlaheva NA. Gallstone disease as a possible manifestation of systemic pathology of the digestive system. *Therapeutic Archive*. 2015;87(2):54-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587254-58
24. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009 [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevareniya. Moscow: Anakharsis, 2009 (In Russ.)].

Поступила 10.03.2019