

УДК 615.24/616-092.6

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

## Метапребиотики – новая возможность коррекции микробиоты кишечника

И.А. Крылова, В.И. Купаев, А.В. Лямин, Д.Д. Исмагуллин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

### Аннотация

**Цель** – определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев, до и через 1 месяц после приема метапребиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза).

**Материал и методы.** Проведено обследование амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращавшихся к врачу в течение последних 3 месяцев. Собраны клинические данные с целью активного выявления наличия диспепсических жалоб. После проведения клинического обследования у 114 чел. определена степень микробиотических нарушений структуры микрофлоры кишечника до приема метапребиотического комплекса и у 78 чел. из них – через 1 мес. после приема курса метапребиотического комплекса при различных показателях субоптимального статуса и неспецифических диспепсических жалобах.

**Результаты.** Получены новые, значимые для практической медицины данные о биоценозе кишечника при различных уровнях субоптимального статуса пациентов, считающих себя здоровыми: обнаружено недостаточное суммарное количество микрофлоры. При применении метапребиотического комплекса, содержащего инулин и олигофруктозу, обнаружено улучшение состава микрофлоры кишечника за счет снижения частоты выделения условно-патогенных энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов.

**Заключение.** Доказана значимость изучения микробиотического комплекса кишечника при повышении показателей

субоптимального статуса здоровья у пациентов, что позволит проводить более ранний индивидуальный активный скрининг в данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** метапребиотики, амбулаторный пациент, микробиоценоз кишечника.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Крылова И.А., Купаев В.И., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. **Метапребиотики – новая возможность коррекции микробиоты кишечника.**

*Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):29-32.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

### Сведения об авторах

**Крылова И.А.** – к.м.н., доцент кафедры семейной медицины ИПО.

ORCID: 0000-0003-1757-0774

E-mail: raznoe.2009@list.ru

**Купаев В.И.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной

медицины ИПО. ORCID: 0000-0003-2639-0003

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Лямин А.В.** – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии,

иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог микробиологического отдела

КДЛ Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

E-mail: avlyamin@rambler.ru

**Исмагуллин Д.Д.** – врач-бактериолог микробиологического отдела КДЛ

Клиник СамГМУ, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии,

иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4283-907X

E-mail: danirhalitov@mail.ru

### Автор для переписки

**Крылова Ирина Александровна**

Адрес: Самарский государственный медицинский университет,

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: raznoe.2009@list.ru

МПК – метапребиотический комплекс; ИМТ – индекс массы тела.

**Рукопись получена:** 20.11.2020

**Рецензия получена:** 21.12.2020

**Решение о публикации принято:** 26.12.2020

## Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota

Irina A. Krylova, Vitalii I. Kupaev, Artem V. Lyamin, Danir D. Ismatullin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

### Abstract

**Objectives** – to analyze the quality and quantity of the intestinal microflora of relatively healthy people and/or of those who did not visit a doctor in the last 3 months, before and 1 month after taking a meta-prebiotic complex containing dietary fiber (inulin) and oligosaccharides (oligofructose).

**Material and methods.** We examined the individuals who considered themselves healthy and/or did not consult a doctor during the past 3 months. To detect the presence of dyspeptic complaints, the clinical data were collected. 114 people with different suboptimal status and non-specific dyspeptic complaints were chosen for the study and underwent the clinical examination for the degree of gut microbiota imbalance before taking the meta-prebiotic complex. 78 people followed the course of the meta-prebiotic and were examined after 1 month after the start.

**Results.** We have obtained new data on intestinal biocenosis at various suboptimal status in relatively healthy people: the total number of bacteria is insufficient. When using a meta-prebiotic complex containing inulin and oligofructose, the composition of

the intestinal microflora was improved due to the decreased cases of detection of opportunistic enterobacteria and other gram-negative microorganisms.

**Conclusion.** The significance of studying the intestinal microbiotic complex in patients with the increased suboptimal health status is proved, and the earlier active screening of this category of patients is recommended.

**Keywords:** meta-prebiotic, outpatient, intestinal microbiocenosis.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

### Citation

Krylova IA, Kupaev VI, Lyamin AV, Ismatullin DD. **Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):29-32. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

### Information about authors

**Irina A. Krylova** – PhD, Associate professor, Department of Family medicine. ORCID: 0000-0003-1757-0774

E-mail: raznoe.2009@list.ru

**Vitalii I. Kupaev** – PhD, Professor, Head of the Department of Family medicine.

ORCID: 0000-0003-2639-0003

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Artem V. Lyamin** – PhD, Associate professor, Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology, bacteriologist of the microbiological department, Clinics of SamSMU. ORCID: 0000-0002-5905-1895  
E-mail: avlyamin@rambler.ru

**Danir D. Ismatullin** – bacteriologist of the microbiological department, Clinics of SamSMU, assistant of the Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-4283-907X  
E-mail: danirhalitov@mail.ru

**Corresponding Author**

**Irina A. Krylova**  
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,  
Samara, Russia, 443099.  
E-mail: raznoe.2009@list.ru

Received: 20.11.2021

Revision Received: 21.12.2020

Accepted: 26.12.2020

**ВВЕДЕНИЕ**

Нарушения в микробиоценозе кишечника характеризуются дисбалансом количественного и качественного состава нормобиоты и создают условия для чрезмерного развития микромицетов, условно-патогенной и патогенной флоры. Это индуцирует и поддерживает наличие «провоспалительной» среды, поддерживающей многие патологические процессы, наступающие задолго до клинических изменений и проявляющиеся дальнейшим развитием функциональных диспепсий и различных заболеваний [1].

Указанная проблема часто встречается у амбулаторных пациентов, когда они, находясь в состоянии субоптимального статуса (SHS) [2] и считая себя здоровыми, не обращаются к врачу. Ранняя диагностика и коррекция изменений микрофлоры кишечника может стать дополнительным инструментом улучшения качества жизни пациентов в амбулаторной практике [3]. Доказано, что коррекция микрофлоры применением пробиотических препаратов (содержащих бифидо- и лактобактерии) недостаточна эффективна [4, 5]; выживаемость пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте животных не выше 0,0001%, а лактобактерий в желудочно-кишечном тракте человека – 0,000000008% [6]. Доказано наличие конкуренции за питательный субстрат пробиотических бактерий с собственной микробиотой [7, 8]. Применение пробиотиков после лечения антибиотиками человека не всегда способствует восстановлению его собственной микробиоты, иногда даже препятствует этому [9]. Это может быть обусловлено штаммоспецифичностью видов микроорганизмов, входящих в состав экосистемы конкретного пациента. Более эффективно создавать благоприятную среду для их обитания и полноценного питания, применяя вещества, содержащие экзометаболиты (лактат кальция) и фруктополисахариды (инулин и олигофруктоза), являющиеся для них питательной средой.

Нами в динамике изучены показатели качественного и количественного состава микрофлоры кишечника (культурома) амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми, при применении метапробиотического комплекса (МПК), содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза) (СТИМ Лакс, ООО «В-МИН+», Россия).

**ЦЕЛЬ**

Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема МПК у амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

На базах амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Самарской области после получения добровольного информированного согласия на медицинское исследование обследованы 114 чел., медиана возраста 36,7 (18,0–61,2) года.

Критерии включения в исследование: пациенты, считающие себя здоровыми и/или не обращавшиеся к врачу в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения: клинически значимые нарушения здоровья и/или обращение к врачу в течение последних 3 месяцев.

Проведено клиническое обследование с детализированным активным сбором жалоб, включая данные по международному опроснику SHSQ-25 [2] и анамнеза. Собраны и проанализированы антропометрические данные (рост, масса тела) пациентов; проведены объективный осмотр, скрининговые общие и биохимические анализы.

Методом MALDI-ToF масс-спектрометрии определен видовой состав микрофлоры, выделенной из кишечного содержимого на расширенном перечне искусственных питательных сред в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала осуществляли на 5% кровяной агар, висмут-сульфитный агар, SS-агар, селективные среды для выделения анаэробов, универсальную хромогенную среду, маннитоловый агар, агар для селективного выделения клостридий, среду Сабуро (HiMedia, Индия). Анаэробные условия создавали с использованием газогенерирующих пакетов («Анаэрогаз», Россия). Идентификация культур проводилась на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

Качественные и количественные изменения в микрофлоре проводили в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Сравнивались относительные величины (наличие или отсутствие) видовой состава микробиоты кишечника до приема МПК и у 78 человек – через 1 мес. после курса МПК.

Определена степень микробиотических нарушений, подсчитаны степень видовой разнообразия, количественный состав отдельных групп микроорганизмов в пересчете на 1 грамм кишечного содержимого. Рассчитаны показатели субоптимального статуса (SHS): при сумме баллов SHSQ-25, равном и более 13, определяли наличие состояния субоптимального статуса, требующего дальнейшего обследования пациента. ИМТ рассчитан по формуле: масса тела, в кг/рост, в м<sup>2</sup>; оценка степени ожирения по критериям ВОЗ (1997). Статистический анализ осуществляли в программах Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.3 с оценкой на нормальность распределения. Различия между группами оценивали с помощью

Признак	Всего n=114 (100%)				
	SHS<13		SHS≥13		
	n=49 (43,0%)		n=65 (57,0%)		
Возраст (лет)	<20	3 (2,6)	2 (1,8)		
	20-39	21 (18,4)	21 (18,4)		
	40-59	17 (14,9)	27 (23,7)		
	>60	8 (7,0)	15 (13,2)		
<b>Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м<sup>2</sup>)</b>					
Пониженный и нормальный	<18,5	3 (2,6)	30 (26,3)	1 (0,9)	32 (28,1)
	18,5-24,9	27 (23,7)		31 (27,2)	
Повышенный	25,0-29,9	14 (12,3)	19 (16,7)	21 (18,4)	33 (28,9)
	30,0-34,9	4 (3,5)		8 (7,0)	
	>35,0	1 (0,9)		4 (3,5)	
<b>Микробный состав (медиана степени обсемененности)</b>					
бифидобактерии	p>0,05	3±0,89		3±0,79	
лактобактерии	p>0,05	5±0,88		5±1,13	
молочнокислый стрептококк	p>0,05	0±1,49		0±1,71	
клостридии	p>0,05	0±0,71		0±0,85	
эшерихии	p>0,05	4±1,29		4±1,25	
условно-патогенная флора	p>0,05	0±1,74		0±1,84	
грамотрицательная флора	p<0,05	0±0,93		0±1,59	
золотистый стафилококк	p>0,05	0±0,84		0±0,93	
другие стафилококки	p>0,05	0±1,43		0±1,34	
энтерококки	p>0,05	5±1,42		4,5±1,75	
дрожжи	p>0,05	0±0,82		0±1,41	
плесневые грибы	p>0,05	0±0,43		0±0,79	

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов  
**Table 1.** General characteristics of patients

непараметрического анализа (критерий Wilcoxon), считали достоверными при уровне значимости  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что чем лучше самочувствие человека, тем ниже значение субоптимального статуса здоровья, определяемого по шкале SHSQ-25. Общая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**. Значительная часть пациентов (65 чел., 57,0%), считающих себя здоровыми, имела повышенные значения субоптимального статуса здоровья. У женщин чаще, чем у мужчин, обнаружен повышенный индекс массы тела (женщины 12 чел. – 10,5% с низким показателем SHStot и 27 чел. – 23,6% с высоким показателем SHStot; мужчины 7 чел. – 6,1% с низким показателем SHStot и 27 чел. – 23,6% с высоким показателем SHStot) и высокий показатель субоптимального статуса (женщины с высоким SHStot 49 чел. – 43,0%; женщины с низким SHStot 29 чел. – 25,4%; мужчины с высоким SHStot 16 чел. – 14,0%; мужчины с низким SHStot 20 чел. – 17,5%).

Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК представлены в **таблице 2**. Выявлены достоверные различия во всех в группах пациентов. Общий показатель субоптимального статуса здоровья снижался во всех возрастных группах, что указывало на улучшение показателей здоровья исследуемых. При этом наилучшие

Подгруппа	Среднее значение SHS до курса МПК	Среднее значение SHS после курса МПК	P-Value (Wilcoxon)
Все пациенты n=114	18	11	<0,0001
Женщины n=78	19	12	<0,0001
Мужчины n=36	14	9	0,0004
Пациенты до 30 лет n=22	16	11	0,0006
Пациенты старше 30 лет n=91	18	11	<0,0001
Прием препарата менее 1 мес. n=22	16	14	0,16*
Прием препарата от 1 мес. до 2 мес. n=30	19	11	<0,0001
Прием препарата полный курс (2 мес.) n=61	18	10	<0,0001

Примечание: \* нет значимого отличия.

**Таблица 2.** Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК

**Table 2.** Differences in suboptimal status indicators before and after the course of MPC

показатели получены при применении полного курса МПК в течение двух месяцев.

В **таблице 3** представлены отличия показателей микробиоты в зависимости от длительности приема МПК: степень нарушений, видовое разнообразие и степень микробиологической нагрузки достоверно отличалась во всех группах; снизилась распространенность условно-патогенных энтеробактерий и других грам-отрицательных бактерий, не входящих в состав нормальной микрофлоры после приема МПК (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.).

При сравнении микробного состава до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса (**таблица 4**) обнаружены достоверные отличия в группе грам-отрицательной флоры и энтерококков.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная группа пациентов (57%), считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу, находилась в состоянии субоптимального статуса здоровья и характеризовалась недостаточным суммарным количеством микрофлоры. Так, в «Критериях нормы кишечной флоры» Р.Б. Эпштейн-Литвак и Р.Л. Вильшанской (1970 г.) суммарное количество микроорганизмов должно превышать 107, а в «Критериях нормы кишечной микрофлоры» В.М. Бондаренко, Б.В. Боева, А.А. Воробьева (1998 г.) обозначено нормальное суммарное количество микроорганизмов выше 108. Полученные новые данные значимы для практической медицины в плане разработки новых стандартов в отношении нормы микробиоценоза кишечника.

Многочисленными исследованиями доказано влияние изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры на утилизацию питательных веществ и защиту от агрессивного воздействия окружающей среды, повышение или снижение риска развития хронических неинфекционных заболеваний [1–5, 10]. Доказана значимость применения МПК в коррекции нарушений биоценоза кишечника при повышении показателей субоптимального статуса здоровья,

Показатель	До приема МПК			После приема МПК			P-Value (Wilcoxon)		
	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)
<b>Степень микробиологических нарушений</b>									
Среднее	1,2632	1,4	1,52	1,3571	1,23	1,08	0,011	0,0001	<0,05
Медиана	1	1	2	1	1	1			
<b>Микробное разнообразие (медиана)</b>	8	9	9	8	8,5	7	<0,05	<0,05	<0,05

**Таблица 3.** Отличия показателей биоценоза кишечника в зависимости от длительности приема МПК  
**Table 3.** Differences in suboptimal status indicators depending on the MPC course duration

Признак		Всего n=114 (100%)			
		SHS<13 n=49 (43,0%)		SHS≥13 n=65 (57,0%)	
		До приема МПК	После приема МПК	До приема МПК	После приема МПК
бифидобактерии	p>0,05	3±0,89	3±0,67	3±0,79	3±0,34
лактобактерии	p>0,05	5±0,88	6±0,67	5±1,13	6±0,91
молочнокислый стрептококк	p>0,05	0±1,49	0±1,05	0±1,71	0±1,697
кloстридии	p>0,05	0±0,71	0±0,5	0±0,85	0±0,89
эшерихии	p>0,05	4±1,29	5±1,09	4±1,25	5±0,98
условно-патогенная флора	p>0,05	0±1,74	0±1,27	0±1,84	0±1,71
грамотрицательная флора	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0±0,93</b>	<b>0±0,67</b>	<b>0±1,59</b>	<b>0±1,37</b>
золотистый стафилококк	p>0,05	0±0,84	0±0,0	0±0,93	0±0,0
другие стафилококки	p>0,05	0±1,43	0±1,05	0±1,34	0±0,89
энтерококки	<b>p&lt;0,05</b>	<b>5±1,42</b>	<b>6±1,49</b>	<b>4,5±1,75</b>	<b>5±1,34</b>
дрожжи	p>0,05	0±0,82	0±0,5	0±1,41	0±1,42
плесневые грибы	p>0,05	0±0,43	0±0,0	0±0,79	0±0,0

**Таблица 4.** Микробный состав (медиана степени обсемененности) до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса  
**Table 4.** Bacterial content (median) before and after taking the course of MPC, depending on the suboptimal status

что позволит проводить более ранний индивидуальный активный скрининг и коррекцию в данной категории пациентов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные определяют важность активного изучения микробиома кишечника в диагностическом исследовании амбулаторных пациентов, считающих себя

здоровыми и не обращающихся к врачу. Для успешной ранней коррекции обсуждаемых нарушений возможно применение МПК, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза). ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalse G, Panetta Cr, Porowska B, Pontone S, Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2706-2719. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2706 PMID: 31235994
- Wei Wang, Yu-Xiang Yan. Suboptimal Health: a new health dimension for translational medicine. *Clinical and translational medicine.* 2012;1(28):2-6. doi: 10.1186/2001-1326-1-28 PMID: 23369267
- Simerzin VV, Fatenkov OV, Gagloeva IV, et al. Innovations in the diagnosis and treatment of patients with hypertriglyceridemia. *Science and innovation in medicine.* 2017;1(5):43-51. (In Russ.). [Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В. и др. Инновации в диагностике и лечении пациентов с гипертриглицеридемиями. *Наука и инновации в медицине.* 2017;1(5):43-51]. doi: 10.35693/2500-1388-2017-2-1-43-51
- Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018;6(174):1388-1405. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041 PMID: 30193112
- Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell.* 2018;6(174):1406-1423. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047 PMID: 30193113
- Darmov IV, Chicherin IYu, Pogorelsky IP, et al. Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals. *J Infectology.* 2012;1(4):68-74. (In Russ.). [Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П. и др. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных. *Журнал инфектологии.* 2012;1(4):68-74]. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74
- Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Lundovskikh IG, et al. Comparative assessment of survival of probiotic microorganisms during transit through the gastrointestinal tract of experimental animals and human volunteers. *Infectious diseases.* 2016;3(14):37-48. (In Russ.). [Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.Г. и др. Сравнительная оценка выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов при транзите по ЖКТ экспериментальных животных и людей-добровольцев. *Инфекционные болезни.* 2016;3(14):37-48].
- Abbasi J. Are Probiotics Money Down the Toilet? Or Worse? *JAMA.* 2019;321(7):633-635. doi: 10.1001/jama.2018.20798. PMID: 30698619
- Fominyh YuA, Zaharenko SM, Balukova EV. Infectious agents – intestinal microflora – infringement of the motility of intestines – the metabolic syndrome: cause and effect mutual relations. *Preventive and clinical medicine.* 2011;3(40):317-321. (In Russ.). [Фоминых Ю.А., Захаренко С.М., Балукова Е.В. Инфекционные агенты – кишечная микрофлора – нарушение моторики кишечника – метаболический синдром: причинно-следственные взаимоотношения. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011;3(40):317-321].