

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>

Особенности микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

Яковлева М. В., Смирнова Л. Е., Червинец Ю. В., Червинец В. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Яковлева М. В., Смирнова Л. Е., Червинец Ю. В., Червинец В. М. Особенности микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 87–93. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93

Яковлева Маргарита Викторовна, ассистент кафедры внутренних болезней,

Смирнова Людмила Евгеньевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней

Червинец Юлия Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии

Червинец Вячеслав Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии

✉ Для переписки:

Яковлева

Маргарита Викторовна

Rita99987@rambler.ru

Резюме

В последние годы возрастает внимание к оценке роли микробиоценоза кишечника в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС), отдельные компоненты которого в той или иной степени связаны с состоянием микробиоты. В связи с этим нами была предпринята попытка уточнить особенности микробиоты кишечника у пациентов АГ на фоне МС в сравнительном аспекте с таковыми при изолированно протекающей АГ. Проведено микробиологическое исследование фекалий у 86 больных, из них 46 — с АГ (группа сравнения) и 40 — с АГ и МС (основная группа). Микробиоту фекалий исследовали с помощью классического бактериологического метода и биохимического метода экспресс-диагностики дисбактериоза. Для фекальной микробиоты при АГ с МС, по сравнению с АГ, характерно более низкое выделение представителей нормальной микрофлоры (бактероиды, лактобациллы, бифидобактерии) за исключением кишечной палочки, более частое выделение факультативной микрофлоры (энтерококки, клебсиеллы, пептострептококки, стафилококки, протейи и др.), II и III степени дисбактериоза (против I и II при АГ). В результате исследования выявлено, что состав микробиоты кишечника у больных АГ ассоциирован с МС как в плане уменьшения отдельных представителей нормальной микрофлоры, так и большего присутствия или появления новых представителей условно-патогенной микрофлоры с формированием высокой степени дисбактериоза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, микробиота кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: NQKNBQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>

Gut microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

M. V. Yakovleva, L. E. Smirnova, Yu. V. Chervinets, V. M. Chervinets

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Yakovleva M. V., Smirnova L. E., Chervinets Yu. V., Chervinets V. M. Gut microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 87–93. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93

✉ *Corresponding author:*

Margarita V. Yakovleva
Rita99987@rambler.ru

Margarita V. Yakovleva, Assistant, Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000–0002–2485–0283*

Ludmila E. Smirnova, Doctor of Medical Sciences Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000–0002–2800–2927*

Yulia V. Chervinets, Dr. med. Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology with a course in immunology; *ORCID: 0000–0001–9209–7839*

Vacheslav M. Chervinets, Dr. med. Sci., Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology with the Course of Immunology; *ORCID: 0000–0001–6549–0010*

Summary

In recent years, attention has been growing to assessing the role of the state of intestinal microbiocenosis in the development of cardiovascular diseases, including arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS), the individual components of which are more or less associated with the state of the microbiota. In this regard, we made an attempt to clarify the features of the intestinal microbiota in hypertensive patients with MS in a comparative aspect with those with isolated hypertension. A microbiological study of feces was carried out in 86 patients, of which 46 with AH (comparison group) and 40 with AH and MS (main group). The microbiota of patients' faeces was investigated using the classical bacteriological method and the biochemical method for express diagnostics of dysbiosis. For fecal microbiota in AH with MS, in comparison with AH, a lower release of representatives of normal microflora (bacteroids, latobacilli, bifidobacteria), with the exception of *Escherichia coli*, is characteristic, more frequent excretion of facultative microflora (enterococci, *Klebsiella*, peptostreptococcus, staphylococcus protrusion), II and III degree of dysbiosis (versus I and II with hypertension). The study revealed that the composition of the intestinal microbiota in patients with hypertension is associated with MS both in terms of a decrease in individual representatives of normal microflora and in terms of the greater presence and appearance of new representatives of opportunistic microflora, forming a high degree of dysbiosis in hypertensive patients with MS.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, intestinal microbiota

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Проблема артериальной гипертензии (АГ) занимает одно из ведущих мест в клинической медицине, поскольку имеет большое медико-социальное значение, существенно повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В России распространённость АГ достигает 45% у взрослого населения, нередко сочетаясь с метаболическим синдромом (МС), компоненты которого встречаются у 80% пациентов с АГ [1, 2]. Установлено, что МС в свою очередь является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [3, 4]. В настоящее время МС рассматривается как полиморбидное состояние, при котором высока частота сопутствующих нарушений со стороны различных органов и систем. В состав основных кластеров МС принято включать абдоминальное ожирение, АГ,

атерогенные нарушения липидного спектра крови, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, а также неалкогольную жировую болезнь печени, повышение уровня мочевой кислоты и подагру. Между тем отмечается, что микрофлора кишечника, выполняющая важные функции в организме человека, имеет большое значение в развитии МС [5]. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и МС привлекает внимание ряда исследователей [6, 7]. Имеются данные, подтверждающие, что метаболиты бактерий кишечника вносят вклад в развитие атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета, а также нарушений в системе иммунитета [8, 9]. Изменения кишечного микробиотического пейзажа приводят к повышенной кишечной проницаемости, эндотоксемии,

что играет определенную роль в возникновении хронического воспаления в организме, способствуя развитию ожирения и других коморбидных проявлений МС [10]. Считается, что состояние кишечной микрофлоры отражает состояние всего организма и может рассматриваться как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции [11]. Однако, в ряде случаев, дисбактериоз кишечника протекает бессимптомно, поэтому решающее значение в диагностике могут иметь микробиологические показатели.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование толстого кишечника у 86 больных (мужчин – 33, женщин – 53, средний возраст $58,7 \pm 6,1$ года), находящихся на диспансерном наблюдении по поводу гипертонической болезни. Критериями включения в исследование были больные АГ в возрасте от 18 до 75 лет при наличии у них добровольного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения были: острые и хронические заболевания в стадии обострения, заболевания системы крови, злокачественные новообразования, беременность, хроническая почечная или печеночная недостаточность, пороки сердца, выраженная сердечная недостаточность.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них МС. В 1-ю группу (сравнения) вошли больные АГ ($n=46$), во 2-ю группу (основную) – больные АГ с МС ($n=40$). Диагноз АГ и ее степени устанавливали на основании данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также путем исключения симптоматических форм АГ в соответствии с современными Российскими и международными рекомендациями [13]. Наличие МС диагностировали согласно критериям, принятым в Российской Федерации [14].

Материалом для исследования был кал. Забор материала делался утром и в течение 2-х часов доставлялся в бактериологическую лабораторию. Факультативно анаэробные и аэробные микроорганизмы изучали с помощью классического бактериологического метода и метода экспресс-диагностики дисбактериоза кишечника [15, 16]. Использовались следующие среды: Эндо для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) для стафилококков, агар Бэрда-Паркера для выявления лецитиназной активности, М 304 – стрептококковый агар и Колумбия кровяной агар для стрептококков и энтерококков, МРС – лактоагар для лактобактерий, Сабуро декстроза агар для дрожжевых грибов рода *Candida*, а также хромогенные среды (HiMedia). Для культивирования анаэробов использовали среды бифидоагар и кровяной Шедлер

При этом необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли кишечной микрофлоры в развитии МС, что может способствовать оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у данной категории больных, поскольку системный подход к формированию полиморбидности позволяет выявить провоцирующие факторы её возникновения [12]. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение особенностей микробиоты кишечника у больных с сочетанным течением АГ и МС.

агар. Анаэробные условия создавались в анаэро-статах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводили при температуре 37°C в течение 24–48 часов. Количество выделенных микроорганизмов выражали в Ig КОЕ/г.

Идентификация микроорганизмов осуществлялась по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с применением API систем “Bio Mérieux Vitek, Inc.”. Идентификацию энтеробактерий проводили с помощью идентификационных систем EnterotubeII и Oxi/FermTube (BBL). Определение вида анаэробов осуществляли на API системах французской фирмы bioMérieux (API 20 A), стрептококков – API 20 Strept, стафилококков – API 20 Staph, дрожжевых грибов – API AUX. В работе был использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (ДиаМорф, Россия).

Экспресс-диагностика дисбактериоза кишечника заключалась в исследовании казеинолитической активности супернатантов фекалий, которую осуществляли в порции фекалий 1–2 г, разведенной физиологическим раствором 1:10. После 20 минут отстаивания, жидкость над осадком переносили в центрифужные пробирки, добавляя к пробе 1 каплю хлороформа, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут и вносили в лунки с казеиновым агаром по 40 мл. После 18 часовой инкубации в термостате зоны протеолиза проявляли добавлением 5% трихлоруксусной или соляной кислоты. Активность считали низкой при диаметре зон протеолиза до 10 мм (I степень дисбактериоза), средней – при 11–16 мм (II степень дисбактериоза), высокой – свыше 16 мм (III степень дисбактериоза).

Обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерных программ STATISTICA 6,0 (StatSoftRussia) и BIOSTAT. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием непараметрических критериев Фишера и Пирсона (χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса). Достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

При бактериологическом исследовании фекалий в группе больных АГ выделены следующие микроорганизмы: *Enterococcus spp.* – у 39 (85%)

больных, *Lactobacillus spp.* – у 21 (46%), *Bacteroides spp.* – у 21 (46%), *Peptostreptococcus spp.* – у 21 (46%), *Staphylococcus spp.* – у 17 (38%), *Enterobacteriaceae* – у 17

Рисунок 1.

Спектр и частота встречаемости микроорганизмов кишечника у больных АГ

Figure 1.

Spectrum and frequency of occurrence of intestinal microorganisms in patients with hypertension

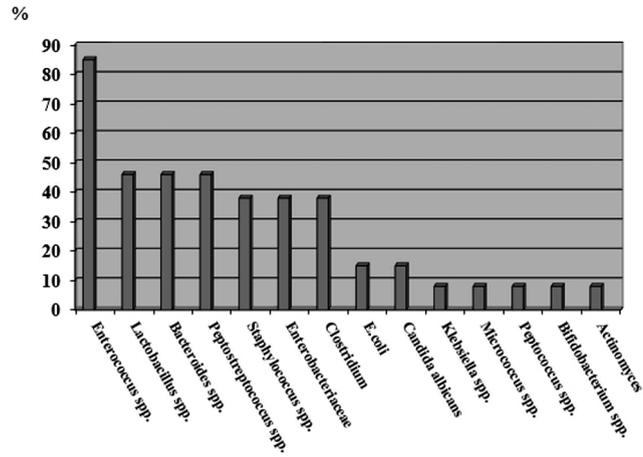


Рисунок 2.

Спектр и частота встречаемости микроорганизмов кишечника у больных АГ с МС

Figure 2.

Spectrum and frequency of occurrence of intestinal microorganisms in hypertensive patients with MS

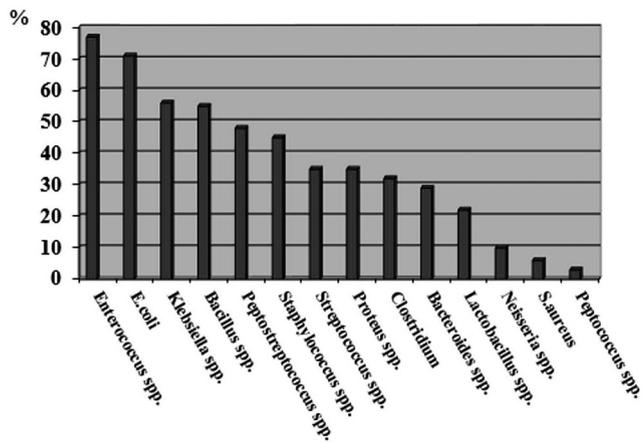


Рисунок 3.

Количественный состав микроорганизмов в кишечнике у больных АГ

Figure 3.

The quantitative composition of microorganisms in the intestine in patients with hypertension

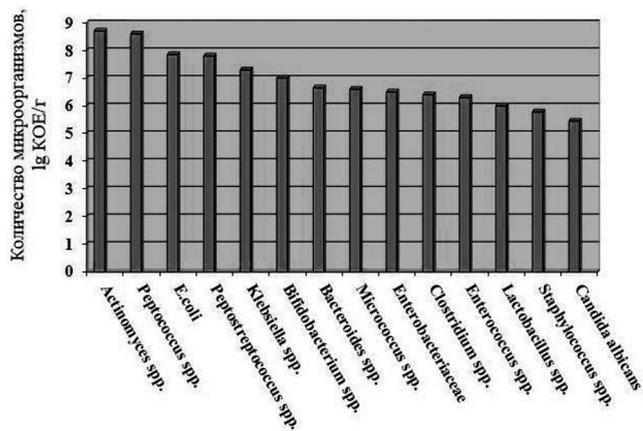
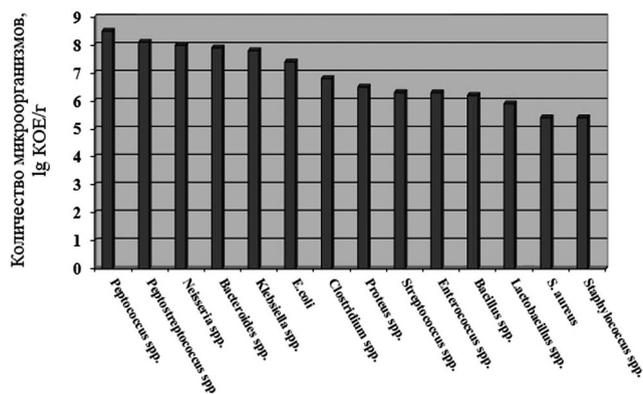


Рисунок 4.

Количественный состав микроорганизмов в кишечнике у больных АГ с МС

Figure 4.

The quantitative composition of microorganisms in the intestine in patients with hypertension with MS



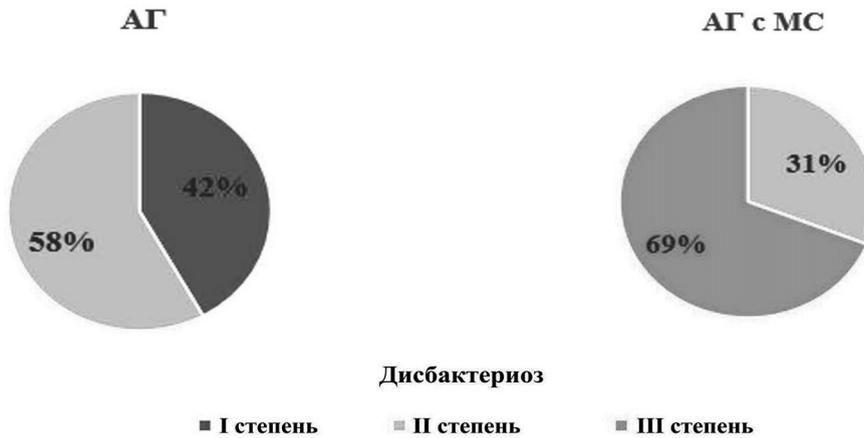


Рисунок 5.
Частота и тяжесть дисбактериоза у пациентов АГ и АГ с МС

Figure 5.
Frequency and severity of dysbiosis in patients AH and AH with MS

(38%), *Clostridium spp.* – у 17 (38%), *E. coli* – у 7 (15%), *Candida albicans* – у 7 (15%), *Klebsiella spp.* – у 4 (8%), *Micrococcus spp.* – у 4 (8%), *Peptococcus spp.* – у 4 (8%), *Bifidobacterium spp.* – у 4 (8%), *Actinomyces spp.* – у 4 (8%) (рис. 1).

В группе больных АГ с МС при исследовании фекалий выявлялись: *Enterococcus spp.* – у 31 (77%), *E. coli* – у 28 (71%), *Klebsiella spp.* – у 23 (58%), *Bacillus spp.* – у 22 (55%), *Peptostreptococcus spp.* – у 19 (48%), *Staphylococcus spp.* – у 18 (45%), *Streptococcus spp.* – у 14 (35%), *Proteus spp.* – у 14 (35%), *Clostridium spp.* – у 13 (32%), *Bacteroides spp.* – у 12 (29%), *Lactobacillus spp.* – у 9 (22%), *Neisseria spp.* – у 4 (10%), *S. aureus* – у 3 (6%), *Peptococcus spp.* – у 1 (3%) (рис. 2).

Количественный состав микроорганизмов в кишечнике у больных АГ представлен на рисунке 3.

У больных АГ выделялись в большом количестве: *Actinomyces spp.* – 8,7 lg КОЕ/г, *Peptococcus spp.* – 8,6 lg КОЕ/г, *E. coli* – 7,8 lg КОЕ/г, *Peptostreptococcus spp.* – 7,8 lg КОЕ/г, *Klebsiella spp.* – 7,3 lg КОЕ/г, *Bifidobacterium spp.* – 7,0 lg КОЕ/г, *Bacteroides spp.* – 6,6 lg КОЕ/г, *Micrococcus spp.* – 6,6 lg КОЕ/г, *Enterobacteriaceae* – 6,5 lg КОЕ/г, *Clostridium spp.* – 6,4 lg КОЕ/г, *Enterococcus spp.* – 6,3 lg КОЕ/г. В меньшем

количестве встречались *Lactobacillus spp.* – 6,0 lg КОЕ/г., *Staphylococcus spp.* – 5,8 lg КОЕ/г, *Candida albicans* – 5,4 lg КОЕ/г.

При количественном анализе микроорганизмов в кишечнике у пациентов АГ с МС доминировали: *Peptococcus spp.* – 8,5 lg КОЕ/г, *Peptostreptococcus spp.* – 8,1 lg КОЕ/г, *Neisseria spp.* – 8,0 lg КОЕ/г, *Bacteroides spp.* – 7,9 lg КОЕ/г, *Klebsiella spp.* – 7,8 lg КОЕ/г, *E. coli* – 7,4 lg КОЕ/г, *Clostridium spp.* – 6,8 lg КОЕ/г, *Proteus spp.* – 6,5 lg КОЕ/г, *Streptococcus spp.* – 6,3 lg КОЕ/г, *Enterococcus spp.* – 6,3 lg КОЕ/г, *Bacillus spp.* – 6,2 lg КОЕ/г. Реже обнаруживались: *Lactobacillus spp.* – 5,9 lg КОЕ/г, *S. aureus* – 5,4 lg КОЕ/г, *Staphylococcus spp.* – 5,4 lg КОЕ/г (рис. 4).

Диагностика дисбактериоза кишечника экспресс методом показала наличие дисбактериоза у всех обследованных пациентов (рис. 5).

Из трех диагностируемых степеней дисбактериоза в группе больных с АГ наблюдались I степень – у 19 (42%) и II степень – у 27 (58%). Напротив, у больных АГ с МС отсутствовала I степень дисбактериоза и выявлялись II и III степени, соответственно у 12 (31%) и у 28 (69%). Наличие дисбактериоза III степени в группе АГ с МС существенно отличало ее от группы с АГ ($\chi^2=25,11$; $p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящее время возрастает внимание к оценке роли состояния микробиоценоза кишечника в поддержании здоровья человека и влиянии его нарушений на развитие различных соматических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Более того, отмечается, что все известные факторы кардиоваскулярного риска, а также компоненты МС, в той или иной степени соотносятся с состоянием микробиоты кишечника. Однако, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными и не нашли должного отражения в практической медицине. В связи с этим нами была предпринята попытка уточнить особенности микробиоты кишечника у пациентов АГ на фоне МС в сравнительном аспекте с таковыми при изолированно протекающей АГ.

Анализ фекальной микробиоты пациентов с АГ показал, что частота встречаемости основных представителей нормальной микрофлоры была очень низкой. Всего в 8% случаев выделялись

бифидобактерии и в 15% – кишечная палочка, несколько чаще обнаруживались лактобациллы и бактероиды (46%). В основном изолировались факультативные энтерококки (85%), пептострептококки (46%), стафилококки, клостридии (38%) и др.

При АГ с МС для фекальной микробиоты было характерно еще более низкое выделение нормальной микрофлоры. Бактероиды изолировались в 29%, лактобациллы в 22%, отсутствовало выделение бифидобактерий и только кишечная палочка встречалась в 71%. Чаще выделялись представители факультативной микрофлоры – энтерококки (77%), клебсиеллы, бациллы (56%), и менее 50% – пептострептококки, стафилококки, стрептококки, протеи и др. В 6% высевались золотистые стафилококки, которых не должно быть в фекалиях в норме.

Более наглядно отличительные особенности микробиоты кишечника по спектру и частоте встречаемости микроорганизмов у больных АГ и АГ с МС представлены на рисунке 6.

Рисунок 6.

Сравнительные данные спектра и частоты встречаемости микроорганизмов больных АГ и АГ с МС

Примечание:

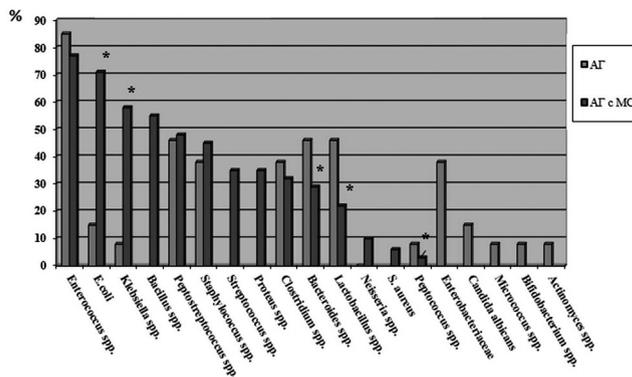
* – достоверность различий между группами (p <0,05)

Figure 6.

Comparative data on the spectrum and frequency of occurrence of microorganisms in patients with AH and AH with MS

Note:

* – reliability of differences between groups (p <0.05)



У больных АГ с МС, в сравнении с больными АГ, повышается встречаемость *E. coli*, что с одной стороны согласуется с наблюдением А. М. Осадчука и др. (2018), а, с другой, эти различия нивелируются полученными нами результатами количества *E. coli* при АГ – 7,8 lg КОЕ/г и АГ с МС – 7,4 lg КОЕ/г. Что касается других представителей нормальной микрофлоры кишечника, то частота их присутствия достоверно уменьшалась (бактероиды, лактобациллы) при АГ с МС до полного их исчезновения (бифидобактерии). Представители факультативной микрофлоры, включая и условно-патогенную, значительно усилили свое присутствие при АГ с МС по сравнению с АГ (клебсиелла, пептококки).

Результаты статистической обработки материала по критерию Пирсона подтвердили отмеченные закономерности: *E. coli* ($\chi^2=26,60$; p <0,001), *Klebsiella spp.* ($\chi^2=23,76$; p <0,001), *Lactobacillus spp.* ($\chi^2=5,05$; p <0,05), *Peptococcus spp.* ($\chi^2=16,44$; p <0,001).

Низкий уровень встречаемости представителей нормальной микрофлоры у больных АГ и особенно у больных АГ с МС отражает сниженную регуляторную функцию микрофлоры на различные сферы здоровья человека, в том числе на деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем, что непосредственно относится к АГ и МС.

Среди существующих методов диагностики нарушений микробиоценоза, особое внимание привлекают методы, способные помочь практически врачам быстро и экономически не затратно оценить наличие дисбиоза кишечника и его выраженность. К таким методам относится экспресс-диагностика дисбактериоза по казеинолитической активности супернатантов фекалий В. М. Червинца и др. (2004). Исследования, проведенные нами этим методом показали, не только отсутствие эубиоза у больных обеих групп, но и увеличение тяжести дисбиотических изменений у больных АГ с МС (II и III степени дисбактериоза) по сравнению с больными АГ (I и II степени).

Заключение

Микробиота кишечника у больных АГ с МС характеризуется выраженным дисбактериозом (II–III степени), проявляющимся ярким снижением распространенности облигатной анаэробной микрофлоры (*Bifidobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*) и превалированием условно-патогенной (*Bacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, *S. aureus*). В отличие от изолированной АГ, при сочетании АГ с МС дисбиотические изменения в кишечнике усиливаются,

что является отражением еще большего системного неблагополучия в организме, которое способствует неблагоприятному развитию заболеваний и их осложнениям. Полученные нами результаты требуют более детального исследования, основывающегося на изучении индивидуализированного подхода с учетом микробиологических особенностей каждого пациента для повышения эффективности лечебно-профилактических вмешательств у данной категории больных.

Литература | References

- Gubergrits N.B., Belyaeva N. V., Klochkov A.E. Metabolic syndrome: how to avoid polypharmacy? Moscow. Prima Print Publ., 2017. 96 P.
Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? монография. – М.: Прима Принт. 2017. – 96 с.
- Akimova E.V, Akimov M. Yu, Petelina T. I. Prevalence of metabolic syndrome components in men of an open urban population accc to different assessment criteria. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021; 24(2): 37–43. (In Russ.). doi:10.17116/profmed20212402137
- Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Петелина Т. И. Распространенность компонентов метаболического синдрома у мужчин открытой городской популяции по разным критериям оценки. *Профилактическая медицина.* 2021; 24(2): 37–43. doi:10.17116/profmed20212402137
- Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T., et al. Randomized, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet.* 1998; 352: 167–172. doi:10.1016/s0140–6736(97) 11509–4
Шостром Л., Риссанен А., Андерсен Т., и соавт. Рандомизированное плацебо-контролируемое

- испытание орлистата для снижения веса и предотвращения восстановления веса у пациентов с ожирением. *Ланцет*. 1998; 352: 167–172. doi:10.1016/s0140-6736(97)11509-4
4. Chrysohoou C., Pitsavos C., Skoumas J., et al. The emerging anti-inflammatory role of HDL-cholesterol, illustrated in cardiovascular disease free population; the ATTICA study. *Int J Cardiol*. 2007;122(1):29–33. doi:10.1016/j.ijcard.2006.11.010
 5. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):66–71. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71
Драпкина, О.М. Кабурова А.Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 66–71. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71
 6. Khavkin A.I., Komarova O.N. Saccharomyces boulardii influence over human microbiota. Literature review. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(6):126–132. (In Russ.)
Хавкин А.И. Комарова О.Н. Влияние saccharomyces boulardii на микробиоту кишечника. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 6: 126–132.
 7. Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Lebedeva E.A., Petrushin A.E. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of diseases of internal organs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):133–139. (In Russ.)
Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко А. и соавт. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 133–139.
 8. Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I., et al. Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93(2):222–227. (in Russ.) doi:10.26442/00403660.2021.02.200614
Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и соавт. Особенности нарушения кишечной микробиоты при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93(2):222–227. doi:10.26442/00403660.2021.02.200614
 9. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Serova N.E., et al. Clinical and microbiological features of patients with arterial hypertension among residents of the Tver region. *Modern problems of science and education*. 2019;(3):111–111. (in Russ.)
Червинец В.М., Червинец Ю.В., Серова Н.Е. и соавт. Клинико-микробиологические особенности больных артериальной гипертензией у жителей тверского региона. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):111–111.
 10. Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Kologrivova I.V., et al. Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1030–1036. (in Russ.) doi:10.26442/00403660.2021.09.201032
Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Кологривова И.В., и соавт. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1030–103. doi:10.26442/00403660.2021.09.201032
 11. Karpunina N. S., Karpunina T. I. Gut microbiota in cardiologic patients: aggressive or defensive factor? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;156(8): 4–9. doi:10.31146/1682-8658-есд-156-8-4-9
Карпунина, Н.С. Карпунина Т.И. Микробиота кишечника у кардиологических больных: фактор агрессии или фактор защиты? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;156(8): 4–9. doi:10.31146/1682-8658-есд-156-8-4-9
 12. Lazebnik L.B., Konev Yu. V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):4–9. (In Russ.)
Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):4–9.
 13. Chazov I.E. Clinical guidelines. metabolic syndrome. 2013. (in Russ.) Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Access: 05.05.2021.
Чазов И.Е. Клинические рекомендации. Метаболический синдром. 2013. – Режим доступа https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_
 14. Chazov I.E. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2019; 16 (1): (in Russ.) doi:10.26442/20755082X.2019.1.190179
Чазов И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): doi:10.26442/20755082X.2019.1.190179
 15. Industry standard “Protocol for the management of patients. Intestinal dysbacteriosis” OST 91500.11.0004–2003, approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 09.06.2003. (in Russ.) Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> Access: 05.05.2021.
Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003) <https://docs.cntd.ru/document/1200119089>
 16. Chervinets V.M., Bondarenko V.M., Vinogradov V.F., Chervinets Yu. V. Method for determining caseinolytic activity of microorganisms in express diagnostics of intestinal dysbiosis. Patent for invention No. 2235324 dated August 25, 2004. (in Russ.)
Червинец В.М., Бондаренко В.М., Виноградов В.Ф., Червинец Ю.В. Способ определения казеинолитической активности микроорганизмов при экспресс-диагностике дисбактериоза кишечника. Патент на изобретение № 2235324 от 25 августа 2004 г.