



Опыт применения энзимбиотика у пациентов с ожирением и дислипидемией

Худякова Н. В.¹, Худяков Ю. С.², Котрова А. Д.³, Шишкин А. Н.¹, Варзин С. А.¹, Сеница А.⁴, Реджепова Л.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», (Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия)

² PR «Natural Intelligence», (Белград, Сербия)

³ ГБУЗ «Городская поликлиника № 32», (Вяземский пер., д. 3, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия)

⁴ «Parusin GmbH», (Гамбург, Германия)

Для цитирования: Худякова Н. В., Худяков Ю. С., Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Варзин С. А., Сеница А., Реджепова Л. Опыт применения энзимбиотика у пациентов с ожирением и дислипидемией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 111–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-111-119

✉ Для переписки:

Реджепова Лейли
st073561

@student.spbu.ru

Худякова Наталья Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Худяков Юрий Сергеевич, к.х.н., психолог, консультант по коррекции веса и психологии пищевого поведения, генеральный директор

Котрова Анна Дмитриевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32»

Шишкин Александр Николаевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой факультетской терапии

Варзин Сергей Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии

Сеница Андрей, генеральный директор

Реджепова Лейли, студент медицинского факультета

Резюме

Распространенность ожирения и ассоциированных с ним состояний достигли масштабов глобальной эпидемии. Несмотря на то, что коррекция питания и устранение гиподинамии считаются ведущими терапевтическими подходами этих патологий, существует множество других факторов, которые могут играть важную роль в их коррекции. В связи с этим обстоятельством, сегодня актуальной проблемой является поиск новых безопасных молекул, ассоциированных с восстановлением микрофлоры кишечника, улучшающих метаболические показатели.

Цель исследования: оценить влияние энзимбиотика «Биокомплит Энзимбиотик» на показатели липидного обмена, количественный и качественный состав микробиоты и выраженность диспептических проявлений у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией.

Материалы и методы. В исследование включено 103 пациента с ожирением 1–2 степени и дислипидемией. Все больные были разделены на 2 группы: основная — пациенты с ожирением 1–2 степени и дислипидемией, получающие препарат «Биокомплит Энзимбиотик» (n=68) и группа сравнения — больные с ожирением 1–2 степени и дислипидемией без терапии (n=35). Всем больным кроме общеклинического обследования и расчета индекса массы тела (ИМТ) были проведены: биохимический анализ крови, исследование микробиоты кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-системы «Колонофлор 16», оценены проявления диспепсии согласно стандартизированному опроснику.

Результаты. У пациентов основной группы, получавших энзимбиотик, уровень триглицеридов (ТГ) был достоверно ниже, а количество *Bacteroides* spp. и *Akkermansia muciniphila* выше по сравнению с группой больных, не получавших терапию: $1,53 \pm 0,11$ (0,8–2,41) нмоль/л vs $2,25 \pm 0,25$ (0,67–6,2) нмоль/л, $p < 0,05$; $2,8 \cdot 10^{11}$ vs $1,1 \cdot 10^{11}$ $p = 0,02$; $7,6 \cdot 10^8$ vs $1,7 \cdot 10^8$ $p = 0,05$, соответственно. Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r_s = -0,342$, $p = 0,023$), между массой тела и количеством *Akkermansia muciniphila*

EDN: BAPTLC



($r_s = -0,268$, $p = 0,044$) и положительная зависимость между *Akkermansia muciniphila* и липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) ($r_s = 0,2$, $p = 0,044$). У 91% пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией наблюдались диспептические явления в виде метеоризма, нарушения формы кала. В основной группе через 1 месяц после приема энзимбиотика «Биокомплит Энзимбиотик» 65% пациентов отметили улучшение самочувствия: у 18% пациентов нормализовалась форма кала согласно Бристольской шкале, у 31% — снизилась выраженность метеоризма, у 16% — снизился аппетит.

Заключение. Применение энзимбиотика «Биокомплит Энзимбиотик» ассоциировано с увеличением концентрации *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides* spp. в составе микробиоты кишечника, улучшением липидного профиля и снижением выраженности диспептических явлений, снижением аппетита у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией. Прием энзимбиотика можно рассматривать в качестве потенциальной составляющей терапии у пациентов с многокомпонентным метаболическим синдромом (МС).

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, энзимбиотик, микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment experience enzymbiotic in patients with obesity and dyslipidemia

N. V. Khudyakova¹, Yu. S. Khudiakov², A. D. Kotrova³, A. N. Shishkin¹, S. A. Varzin¹, A. Sinitsa⁴, L. Rejepova¹

¹ Saint-Petersburg University, (7–9, Universitetskaya nab., Saint-Petersburg 199034, Russia)

² PR «Natural Intelligence», (Belgrade, Serbia)

³ Municipal Polyclinic No. 32, (3, Vyazemsky per., Saint-Petersburg 197022, Russia)

⁴ “Parusin GmbH”, (Hamburg, Germany)

For citation: N. V. Khudyakova¹, Yu. S. Khudiakov², A. D. Kotrova³, A. N. Shishkin¹, S. A. Varzin¹, A. Sinitsa⁴, L. Rejepova Treatment experience enzymbiotic in patients with obesity and dyslipidemia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 111–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-111-119

✉ *Corresponding author:*

Leili Radjepova
st073561

@student.spbu.ru

Natalia V. Khudiakova, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0003-0187-0457

Yurii S. Khudiakov, PhD, psychologist, CEO; ORCID: 0009-0008-4994-0913

Anna D. Kotrova, PhD; ORCID: 0000-0002-9430-6339

Alexander N. Shishkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0001-5111-2131

Sergey A. Varzin, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery; ORCID: 0000-0003-4437-7603

Andrey Sinitsa, CEO

Leili Radjepova, medical student; ORCID: 0009-0005-7295-326

Summary

The prevalence of obesity and associated conditions has reached global epidemic proportions. Although nutritional correction and elimination of hypodynamia are considered the leading therapeutic approaches for these pathologies, there are many other factors that may play an important role in their correction. In view of this fact, the search for new safe molecules associated with the restoration of intestinal microbiota, improving metabolic parameters, is an actual problem today.

Purpose: to evaluate the effect of enzymbiotic “Biokomplit Enzymbiotic” on lipid metabolism, quantitative and qualitative composition of microbiota and severity of dyspeptic symptoms in patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia.

Materials and methods. The study included 103 patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia. All patients were divided into 2 groups: the main group — patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia, receiving “Biocoplit Enzymbiotic” (n=68) and the comparison group — patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia without treatment (n=35). In addition to general clinical examination and calculation of body mass index, all patients were examined: blood biochemical analysis, examination of intestinal microbiota by polymerase chain reaction (PCR) using a test system “Colonoflor 16”, dyspeptic symptoms were evaluated according to a standardized questionnaire.

Results. In the patients of the main group, triglyceride (TG) level was significantly lower, and the concentration of *Bacteroides* spp. and *Akkermansia muciniphila* were higher in comparison with the group of patients without treatment: 1.53 ± 0.11 (0.8–2.41) nmol/L vs 2.25 ± 0.25 (0.67–6.2) nmol/L, $p < 0.05$; $2.8 \cdot 10^{11}$ vs $1.1 \cdot 10^{11}$, $p = 0.02$; $7.6 \cdot 10^8$ vs $1.7 \cdot 10^8$, $p = 0.05$, respectively.

Negative correlations were found between low density lipoproteins (LDL) levels and *Bacteroides thetaiotaomicron* concentration ($r_s = -0.342$, $p = 0.023$), between body weight and *Akkermansia muciniphila* concentration ($r_s = -0.268$, $p = 0.044$) and a positive correlation between *Akkermansia muciniphila* concentration and high density lipoproteins (HDL) ($r_s = 0.2$, $p = 0.044$). 91% of patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia experienced dyspeptic symptoms in the form of flatulence and/or fecal shape disturbance. In the main group of patients in 1 month after taking “Biocomplit Enzymbiotic” 65% of patients noted improvement of well-being: 18% of patients had normalized fecal form according to Bristol scale, 31% — decreased severity of flatulence, 16% — decreased appetite.

Conclusion. Treatment with enzymbiotic «Biocomplit Enzymbiotic» is associated with an increase in the concentration of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides* spp. in the intestinal microbiota, improvement of the lipid profile and a decrease in the severity of dyspeptic symptoms, decreased appetite in patients with obesity of 1–2 degree and dyslipidemia. Enzymbiotic administration can be considered as a potential therapy element in patients with MS components.

Keywords: obesity, dyslipidemia, enzymbiotic, microbiota

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

За последние годы изучение влияния пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков на течение целого ряда заболеваний, в том числе ожирения, стало одним из ведущих научных направлений в медицинской отрасли. Доказано положительное влияние приема данных препаратов на показатели углеводного и липидного обмена [1], на проявления диспепсии [2], на состав микробиоты кишечника человека [3]. Новейшей разработкой в данном направлении является применение энзимбиотиков у пациентов с социально-значимыми заболеваниями. Энзимбиотик представляет собой комбинацию ферментов растительного и микробного происхождения, метаботика и пребиотика. Метабиотическая составляющая представлена метаботитами *Bacillus subtilis* SA44 – пробиотической бактерией, доказанно обладающей противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [4], способной положительно влиять на состав микробиоты [5]. Пребиотический компонент представлен полифруктозанами, более широко известными как инулин и олигофруктоза. В систематическом обзоре 2022 года, рассматривающем положительную

роль инулина и схожих фруктанов в метаболизме человека, продемонстрировано влияние употребления инулина как на состав микробиоты кишечника, так и на липидный обмен в виде снижения уровня триглицеридов, повышение чувствительности тканей к инсулину, улучшение всасывания кальция и магния [6]. Комбинация вышеназванных метабиотика и пребиотика с ферментами обеспечивает полноценное переваривание поступающих с пищей питательных веществ и их усвоение, поддержание нормального состава кишечной микробиоты. Учитывая, как правило, избыточное питание пациентов с ожирением, требующее достаточного количества ферментов, целесообразно изучение влияния приема энзимбиотика, включающего в состав ферменты, у данной когорты пациентов, что и проводилось в нашей работе. Целью настоящего исследования являлась оценка влияния приема энзимбиотика «Биокомплит Энзимбиотик» на показатели липидного обмена, количественный и качественный состав микробиоты и выраженность диспептических явлений у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией.

Материалы и методы

В исследование было включено 103 пациента с ожирением 1–2 степени (ИМТ 30–39,9 кг/м²) и дислипидемией (снижение ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин) и/или повышение ЛПНП > 3,0 ммоль/л).

Критериями исключения были тяжелые соматические, онкологические и психиатрические заболевания, нарушения функции щитовидной железы, симптоматические артериальные гипертензии, сахарный диабет 1 типа, субкомпенсированное и декомпенсированное течения СД2 по критериям ВОЗ, пациенты с ранее диагностированными макрососудистыми осложнениями СД2, наличие ОИМ и ОНМК в анамнезе, сердечная недостаточность, первичная семейная гиперхолестеринемия, нарушения функции печени, онкологические

заболевания, органическая патология кишечника, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, перенесенные острые кишечные инфекции за последние полгода, алкогольная, наркотическая зависимость, выраженные когнитивные нарушения и психические заболевания, беременность, приём гормональных контрацептивов, статинов, фибратов, антибактериальных препаратов, пробиотиков и пребиотиков за последний месяц, злоупотребление алкоголем.

Все пациенты были разделены на 2 группы: основная – больные с ожирением 1–2 степени и дислипидемией, получающие препарат «Биокомплит Энзимбиотик» (n=68) и группа сравнения – больные с ожирением и дислипидемией, не получающие «Биокомплит Энзимбиотик» (n=35). Группы были

сопоставимы по полу и возрасту. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем больным кроме общеклинического обследования и расчета индекса массы тела был проведен ряд дополнительных исследований. Основными биохимическими показателями, определяемыми у пациентов, являлись: билирубин общий (8,5–20,5 мкмоль/л), АЛТ (<41 ед/л), АСТ (<38 ед/л), ГГТП (<38 ед/л), амилаза (<100 ед/л), креатинин (44–88 мкмоль/л), СРБ (<5 мг/л). Исследование проводилось с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария). Оценивали уровни общего холестерина (ОХ) (3,5–5,2 ммоль/л), ТГ (0,57–1,6 ммоль/л), ЛПНП (2,59–3,32 ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (0,3–1,0 ммоль/л), ЛПВП (> 1,2 ммоль/л для женщин и > 1,0 ммоль/л для мужчин) в сыворотке крови, а также рассчитывался коэффициент атерогенности (<4). Исследование проводилось ферментативными методами с использованием диагностикумов для определения липопротеидов сыворотки крови человека на биохимическом анализаторе «Интегра +» фирмы «Roche» (Швейцария). Методом ПЦР определялся состав микробиоты кишечника (КОЛОНОФЛОР 16). Набор реагентов «КолоноФлор-16» позволяет получить такие показатели, как общая бактериальная масса, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus*

spp., *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*.

Всем пациентам, согласно опроснику, оценивалось наличие или отсутствие диспептических явлений и их выраженность. Опросник включал такие показатели как: 1.-Аппетит (0-нет, 1-плохой, 2- умеренный, 3- повышенный); 2. – Частота стула в день; 3. – Боль в животе (0-нет, 1- слабая, 2- умеренная, 3-сильная); Метеоризм – (0-нет, 1- слабый, 2- умеренный, 3-сильный). Также в группах оценивалась форма кала по Бристольской шкале [7].

Статистический анализ данных проводился с применением пакета программ прикладного статистического анализа GaphPad Prism 9 и программы Microsoft Excel 16.0. Межгрупповые различия по количественным показателям оценивались с помощью критерия Манна-Уитни (ненормальное распределение) и критерия Стьюдента (нормальное распределение). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (rs). Направленность связей оценивалась по знаку коэффициента корреляции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Основные клинические характеристики и биохимические параметры больных указаны в табл. 1. Из представленных данных следует, что пациенты с ожирением 1–2 степени и дислипидемией были сопоставимы по полу, возрасту, весу, ИМТ.

В исследование было включено 103 пациента с ожирением 1–2 степени и дислипидемией. Данные компоненты МС являются наиболее частыми составляющими МС. При анализе других компонентов МС у обследованных пациентов было выявлено, что АГ и нарушения обмена углеводов обнаруживаются в 85,0% случаев (87 человек) и 75,0% случаев (77 человек) соответственно, однако достоверных различий по выявляемости АГ и нарушений обмена углеводов в группах не выявлялось.

При анализе показателей липидограммы выявлены достоверно более низкие значения уровней ТГ в группе пациентов, получающих энзимбиотик (рис. 1). По остальным параметрам липидного спектра, показателям функции печени и маркерам воспаления достоверных различий не получено (Табл. 1).

При сравнении количества *Bacteroides spp.* и *Akkermansia muciniphila* выявлено увеличение количества данных микроорганизмов в группе пациентов, получающих терапию энзимбиотиком, по сравнению с пациентами, не получающими препарат ($p=0,02$, $p=0,05$, соответственно) (рис. 2 а, б).

Проведение корреляционного анализа с использованием рангового критерия корреляции

Спирмена между показателями, характеризующими группы, и составом микробиоты толстой кишки по данным ПЦР вне зависимости от приема энзимбиотика у пациентов с МС позволило выявить умеренные отрицательные корреляционные связи между уровнем ЛПНП *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r_s = -0,342$, $p=0,023$), (рис. 3.), между массой тела и количеством *Akkermansia muciniphila* ($r_s = -0,268$, $p=0,044$), (рис. 4) и положительную зависимость между *Akkermansia muciniphila* и ЛПВП ($r_s = 0,2$, $p=0,044$), (рис. 5).

Всем пациентам также были оценены диспептические проявления согласно опроснику диспептических проявлений и форма кала согласно Бристольской шкале. 91% пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией испытывал диспептические проявления в виде метеоризма, нарушения формы кала (рис. 6а). Выявляемость вышеуказанных явлений у пациентов не зависела от пола и возраста.

Также проанализирована была встречаемость диспептических явлений в группе пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией через 1 месяц после приема энзимбиотика. 65% пациентов отметили улучшение самочувствия. 18% пациентов отмечали нормализацию формы кала согласно Бристольской шкале, 31% – снижение выраженности метеоризма, 16% – снижение аппетита (рис. 6б).

Таблица 1
Клинические
характеристики
пациентов
в группах

| Показатели | Пациенты, получающие энзимбиотик (n=68) | Пациенты без терапии (n=35) |
|---------------------------|--|--------------------------------|
| Возраст, лет | 51,4±5,2 (23–84) | 51,4±2,6 (20–83) |
| Пол (м/ж) | 30(45%)/38(55%) | 13(49%)/18(51%) |
| Вес, кг | 87,0±5,2 (70,3–92,0) | 89,5±5,4 (75,8–97,6) |
| ИМТ кг/м ² | 33,3±3,2 (30,1–39,0) | 35,9±5,2 (31–39,7) |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,3 (1,2–1,8) | 1,2±0,1 (1,0–1,4) |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,7 (2,6–3,6) | 3,4±0,9 (3,0–3,8) |
| ХС, ммоль/л | 5,5±1,3 (4,9–6,0) | 5,2±1,0 (4,6–5,6) |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,4±1,3 (5,0–6,0) | 5,6±1,4 (4,9–6,5) |
| СРБ, мг/л | 2,7±1,3 (0,8–4,1) | 3,2±1,3 (1,5–6,7) |
| АЛТ, Ед/л | 23±5,6 (12–41) | 28±4,3 (7–41) |
| АСТ, Ед/л | 20±5,3 (8–41) | 21±5,6 (10–41) |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 14±3,6 (8–20) | 13±4,6 (12–20) |

Рисунок 1. Уровень триглицеридов плазмы крови в группах
Figure 1. Plasma triglyceride levels in groups

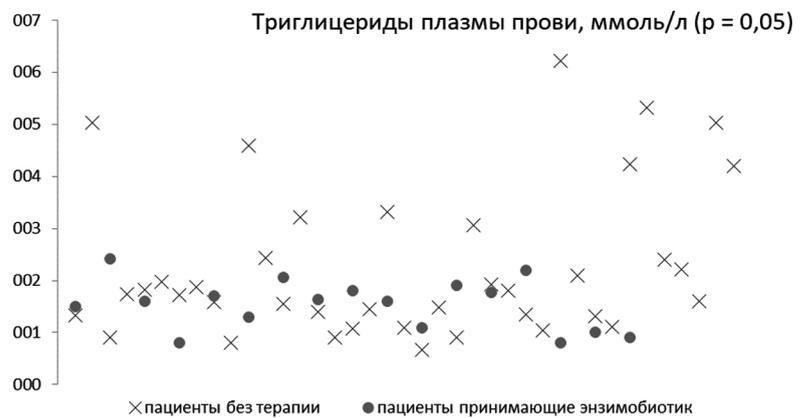


Рисунок 2. Среднее количество *Bacteroides spp.* (а) и *Akkermansia muciniphila* (б) в группах
Figure 2. Average *Bacteroides spp.* (a) u *Akkermansia muciniphila* (б) concentration in groups

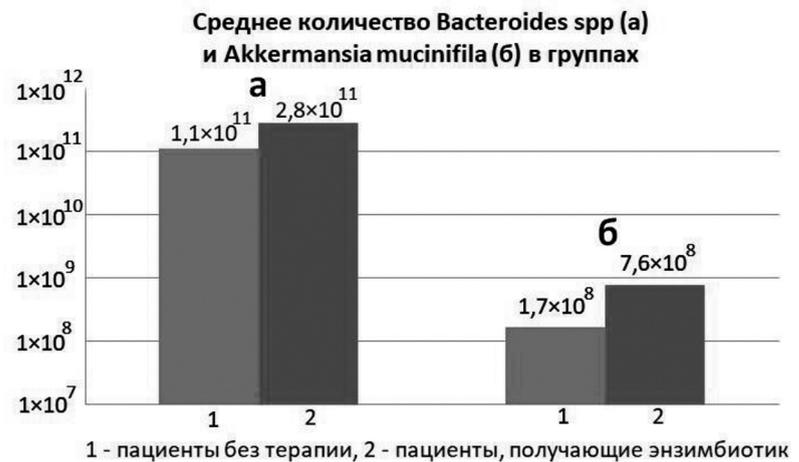


Рисунок 3. Взаимосвязь между уровнем ЛПНП и количеством *Bacteroides thetaiotaomicron* (r_s = -0,342, p=0,023)
Figure 3. Correlation between LDL levels and *Bacteroides thetaiotaomicron* concentration (R_s -0.342, P 0.023)

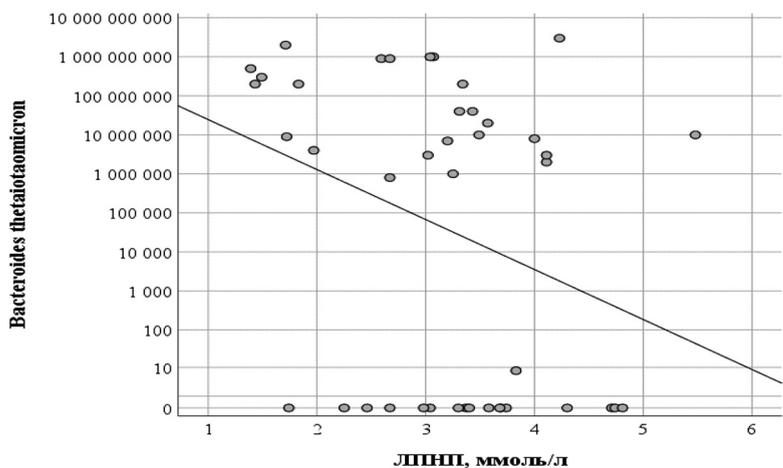


Рисунок 4. Взаимосвязь между массой тела и количеством *Akkermansia muciniphila* ($r_s = -0,268, p=0,044$)

Figure 4. Correlation between body weights and *Akkermansia muciniphila* concentration ($R_s = -0.268, P 0.044$)

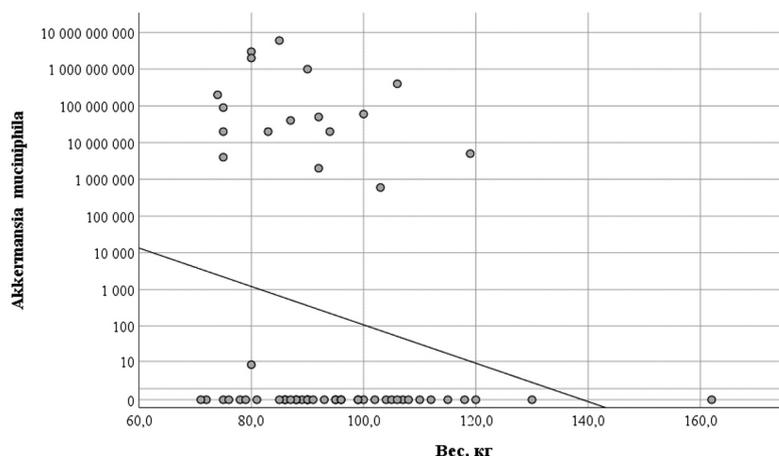


Рисунок 5. Взаимосвязь между ЛПВП и количеством *Akkermansia muciniphila* ($r_s = 0,2, p=0,045$)

Figure 5. Correlation between HDL levels and *Akkermansia muciniphila* concentration ($R_s 0.2, P 0.045$)

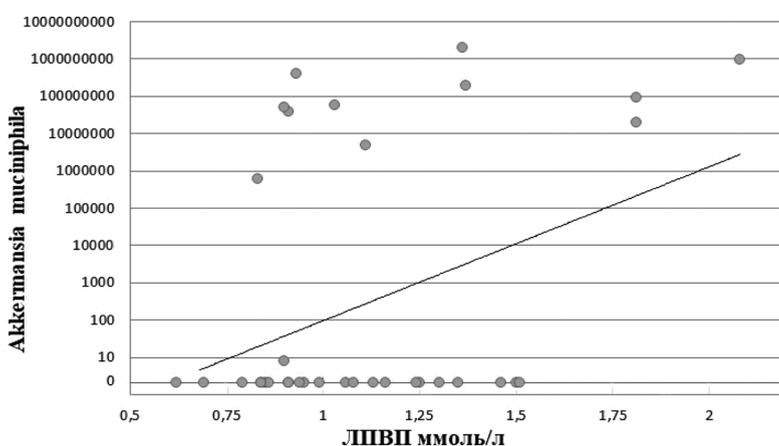
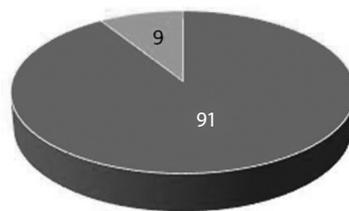


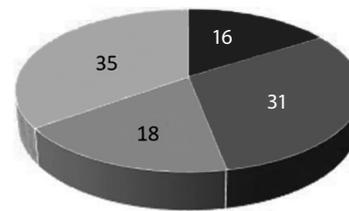
Рисунок 6. Распространенность диспептических явлений у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией (а) и распространенность диспептических явлений у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией после приема энзимбиотика (б).

Figure 6. Prevalence of dyspeptic symptoms among patients with 1–2 stage obesity and dyslipidaemia (a) and prevalence of dyspeptic symptoms among patients with 1–2 stage obesity and dyslipidaemia, who have been treated with enzymbiotic (b).

а) Распространенность диспептических проявлений у пациентов с ожирением и дислипидемией, %



б) Диспептические проявления после приема метабиотика в группе пациентов с ожирением и дислипидемией, %



● есть диспептические проявления ● нет диспептических проявлений ● снижение аппетита ● снижение выраженности метеоризма
● нормализация типа стула ● без изменений

Обсуждение

В ходе исследования было изучено влияние приема энзимбиотика на липидный обмен, количественный и качественный состав микробиоты и выраженность диспептических проявлений у пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией.

В результате проведенного исследования установлено, что обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, весу, печеночной функции. Нами были обследованы пациенты с наиболее часто встречающимися компонентами МС – ожирением

и дислипидемией. При анализе других составляющих МС у обследованных пациентов было выявлено, что АГ и нарушения обмена углеводов у них обнаруживаются с высокой вероятностью (85,0% и 75,0% случаев соответственно). Полученные результаты согласуются с данными литературы [8, 9].

Известно, что липидный состав крови всегда изменен на фоне глубоких микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестериновый

метаболизм, воздействуя на ГМГ-КоА редуктазу, усиление катаболизма ХС в желчных кислотах, а также посредством регуляции процессов печеночного холестерина синтеза [10]. Согласно нашим данным, пациенты, получающие терапию энзимбиотиком, показали более низкие концентрации ТГ плазмы крови, однако достоверных различий по остальным параметрам липидограммы получено не было, что, возможно, связано с недостаточно длительным курсом приема препарата для достижения оптимальной статистической значимости снижения этих показателей. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Некоторые рандомизированные двойные плацебо-контролируемые исследования показали улучшение показателей липидного профиля у пациентов на фоне приема препаратов, корригирующих состояние микробиоты [11, 12, 13]. Однако другие исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения видовой принадлежности микробиоты, поскольку ряд работ показал, что *Lactobacillus spp.*, являющиеся компонентами пробиотических средств [14], имели положительную связь с метаболическими нарушениями [15]. Так работа Chen G. (2021) показала, что прием бета-глюкана, приводившего к снижению веса, уровней тощачной гликемии, ТГ, ЛПНП у мышей с МС был ассоциирован со снижением количества лактобацилл [15].

Говоря о влиянии *Akkermansia* на компоненты МС, стоит отметить ее взаимосвязь со снижением массы тела и улучшением метаболического профиля. В нашей работе количество *Akkermansia muciniphila* было прямо пропорционально уровню ЛПВП ($r_s = 0,2$, $p = 0,045$) и обратно пропорционально массе тела ($r_s = -0,268$, $p = 0,044$). Эти результаты согласуются с данными литературы [16–18]. Данный эффект *Akkermansia muciniphila* связывают с наличием белков на мембране Amuc 1100 и P9, которые играют ключевую роль в увеличении GLP-1, влияя на уменьшение жировой массы [18, 19]. Периферическое влияние мембранного белка Amuc 1100 связывают с модулирующим действием на межклеточную проницаемость кишечника, белок P9 оказывает воздействие посредством центрального механизма, подавляя активность центров жажды и аппетита [18]. Исследования C. Derommier и соавт. (2020) показали, что пастеризованная *A. muciniphila*, влияя на экспрессию нескольких основных транспортеров углеводов кишечника мРНК GLUT2, GLUT5 и SGLT1, значительно уменьшает поглощение глюкозы и фруктозы в желудочно-кишечном тракте, снижая инсулинорезистентность [20]. На сегодняшний день на *A. muciniphila* и методы увеличения ее концентрации возлагают большие надежды при коррекции метаболических нарушений. A. Everard и соавт. (2013) обнаружили, что данный микроб нормализует метаболическую эндотоксемию, вызвавшую нарушение нутритивного статуса. Важно отметить, что прием *A. muciniphila* связан с уменьшением массы тела не только без изменения калорийности потребляемой пищи [21], но также при диете, богатой жирами [21], в связи с чем использование субстратов с положительным влиянием на рост *A. muciniphila* имеет большие перспективы.

У пациентов, получавших энзимбиотик, согласно нашим данным, выявлялись более высокие концентрации *Akkermansia muciniphila* по сравнению с больными без терапии ($p = 0,05$), однако достоверных различий по ИМТ в группах получено не было, что может быть связано с недостаточно длительным курсом приема. В настоящее время в литературе описано положительное влияние на концентрации *Akkermansia muciniphila* пребиотиков, пробиотиков, веществ, богатых полифенольными соединениями, метформина, флавоноидов, капсаицина, пуэарина [18], однако влияния энзимбиотиков на уровни данного микроорганизма ранее не изучалось.

На сегодняшний день неоднозначна роль *Bacteroides spp.* при метаболических нарушениях. Ряд исследований указывает на взаимосвязь различных видов бактериоидов с инфекционными процессами, острым и хроническим воспалением, однако другие работы указывают на благоприятное воздействие данных бактерий на метаболические процессы при ожирении [22]. В нашей работе количество *Bacteroides spp.* у пациентов, получавших энзимбиотик, было выше по сравнению с больными без терапии ($p = 0,02$). Исследование N. Yoshida и соавт (2021) показало, что *Bacteroides spp.* у экспериментальных животных подавляют накопление макрофагов и выработку TNF α в бурой жировой ткани. Последние могут быть вовлечены в катаболизм аминокислот с разветвленной цепью и α -кетокислот, повышенный плазменный уровень которых ассоциирован с ожирением [22]. Применение *Bacteroides spp.* рассматривается авторами данной статьи в качестве возможного перспективного компонента терапии ожирения. В нашей работе количество *Bacteroides thetaiotaomocron*, комменсального симбионта рода *Bacteroides* людей и большинства животных, было обратно пропорционально уровню ЛПНП ($r_s = 0,342$, $p = 0,023$). Данная находка косвенно подтверждается результатами исследования ученых Йельского университета, которые показали, что диета с избытком глюкозы и фруктозы блокирует производство белка, необходимого для колонизации кишечника данным микроорганизмом [23]. Таким образом, концентрации *Bacteroides thetaiotaomocron* у пациентов с высокоуглеводной диетой, которая является доминирующей у всех пациентов с метаболическими нарушениями, снижены, что, соответственно, может приводить к дисбиотическим состояниям кишечника и усугублению атерогенного потенциала.

Анализ влияния приема Энзимбиотика на встречаемость диспептических проявлений в группе пациентов с ожирением 1–2 степени и дислипидемией показал, что месячный прием препарата приводит к улучшению самочувствия у 65% пациентов, которое проявлялось в виде нормализации формы кала согласно Бристольской шкале и снижения выраженности метеоризма. Эти данные согласуются с данными литературы [14]. Особо хочется выделить, что 16% пациентов, получавших энзимбиотик отметили снижение аппетита. Данный эффект, вероятно, опосредован влиянием препарата на концентрации *Akkermansia muciniphila* и активизацию центральных механизмов подавления аппетита, посредством которого данный микроорганизм может оказывать свое благоприятное действие [18].

Заключение

Таким образом, применение энзимбиотика ассоциировано с увеличением концентрации *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides spp.* в составе микробиоты кишечника, улучшением липидного профиля и снижением выраженности диспептических явлений, снижением аппетита у пациентов с ожирением и дислипидемией. Выявленные корреляции между концентрациями *Akkermansia muciniphila* и ЛПВП, *Bacteroides thetaiotaomicron* и ЛПНП подтверждают значимое влияние состояния

микробиоты на показатели метаболизма липидов. Прием энзимбиотика можно рассматривать в качестве потенциальной составляющей терапии у пациентов с многокомпонентным МС, однако в связи с недостаточным количеством проведенных клинических исследований, необходимо дальнейшее экспериментальное изучение условий реализации и возможностей модуляции благоприятных эффектов препаратов, влияющих на состав микробиоты кишечника при метаболических нарушениях.

Литература | References

- Cicero A. F. G., Fogacci F., Bove M., Giovannini M., Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;60(2):655–663. doi: 10.1007/s00394-020-02271-8
- Solovyova O. I., Simanenkova V. I., Suvorov A. N., Ermolenko E. I., Shumihina I. A., Svirido D. A. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115–120. (In Russ.)
Соловьева О. И., Симаненкова В. И., Суворов А. Н., Ермоленко Е. И., Шумихина И. А., Свиридо Д. А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;7:115–120.
- Lapinskii I. V., Serkova M. Yu., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Avalueva E. B. Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022;(35):8–14. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2022-35-8-14.
Лапинский И. В., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Авалуева Е. Б. Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022;(35):8–14. doi: 10.33667/2078-5631-2022-35-8-14.
- Ruiz Sella S. R. B., Bueno T., de Oliveira A. A. B., Karp S. G., Socol C. R. *Bacillus subtilis* natto as a potential probiotic in animal nutrition. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2021;41(3):355–369. doi: 10.1080/07388551.2020.1858019.
- Horie M., Koike T., Sugino S., Umeno A., Yoshida Y. J. Evaluation of probiotic and prebiotic-like effects of *Bacillus subtilis* BN on growth of lactobacilli. *Journal of Applied Microbiology*. 2018;64(1):26–33. doi: 10.2323/jgam.2017.03.002
- Hughes R. L., Alvarado D. A., Swanson K. S., Holscher H. D. The prebiotic potential of inulin-type fructans: a systematic review. *Advances in Nutrition*. 2022;13(2):492–529. doi: 10.1093/advances/nmab119.
- Lewis S. J., Heaton K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(9):920–924. doi: 10.3109/00365529709011203.
- Khudyakova N. V. [Comparative evaluation of the cardiovascular impact of metabolic syndrome components in perimenopausal women: Ph. D. Thesis in Medical Science]. St. Petersburg: St. Petersburg State University. 154 P. (In Russ.)
Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. канд. мед. Наук. СПб: СПбГУ, с. 154.
- Shishkin A. N., Khudyakova N. V. The experience of Mangiferin in metabolic syndrome. *Handbook for General Practitioners*. 2019;4:44–51 (In Russ.)
Шишкин А. Н., Худякова Н. В. 2019. Опыт применения мангиферина при метаболическом синдроме. *Справочник врача общей практики*. 2019;4:44–51.
- Kotrova A. D., Shishkin A. N., Semienova O. I., Slepikh L. A. The role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12):101–108 (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-101-108.
Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Семенова О. И., Слепых Л. А. Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):101–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-101-108.
- Oynotkinova O. S., Nikonov E. L., Demidova T. Y. et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):94–101. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.09.000784.
Ойноткинова О. Ш., Никонов Е. Л., Демидова Т. Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):94–101. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000784.
- Fuentes M. C., Lajo T., Carrión J. M., Cuñé J. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016;9(2):125–35. doi: 10.3233/MNM-160065.
- Mukerji P., Roper J. M., Stahl B. et al. Safety evaluation of AB-LIFE(®) (*Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529): Antibiotic resistance and 90-day repeated-dose study in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;92:117–28. doi: 10.1016/j.fct.2016.0.
- Borovkova E. A., Alieva E. V., Frolova T. V. Biological properties and probiotic potential of intestinal lactobacilli. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):124–132. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.19.
Боровкова Е. А., Алиева Е. В., Фролова Т. В. Изучение биологических свойств и пробиотического потенци-

- ала кишечных лактобацилл. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):124–132. doi: 10.29413/ABS.2019–4.1.19.
15. Chen G., Chen D., Zhou W., Peng Y., Chen C., Shen W., Zeng X., Yuan, Q. Improvement of metabolic syndrome in high-fat diet-induced mice by yeast β -glucan is linked to inhibited proliferation of *Lactobacillus* and *Lactococcus* in gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021;69(27):7581–92. doi: 10.1021/acs.jafc.1c00866.
 16. Yu D., Shu X. O., Howard E. F., Long J., English W. J., Flynn C. R. Fecal metagenomics and metabolomics reveal gut microbial changes after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(11):1772–82. doi: 10.1016/j.soard.2020.06.032.
 17. Pircalabioru G. G., Ilie I., Oprea L., Picu A., Petcu L. M., Burlibasa L., Chifiriuc M. C., Musat M. Microbiome, mycobiome and related metabolites alterations in patients with metabolic syndrome – a pilot study. *Metabolites*. 2022;12(3):218. doi: 10.3390/metabo12030218.
 18. Zakharova I. N., Berezhnaya I. V., Dubovets N. F., Skorobogatova E. V., Dubovets E. A., Dubovets A. A. Mysterious *Akkermansia muciniphila*. What do we know about it? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;1:74–80 (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2023.1.202190.
Захарова И. Н., Бережная И. В., Дубовец Н. Ф., Skorobogatova E. V., Дубовец Е. А., Дубовец А. А. Загадочная *Akkermansia muciniphila*. Что мы знаем о ней сегодня? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;1:74–80. doi: 10.26442/26586630.2023.1.202190.
 19. Plovier H., Everard A., Druart C., et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2017;23(1):107–13. doi: 10.1038/nm.4236.
 20. Depommier C., Everard A., Druart C., et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*. 2019;25(7):1096–103. doi: 10.1038/s41591–019–0495–2.
 21. Everard A., Belzer C., Geurts L., et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;28;110(22):9066–71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
 22. Depommier C., Van Hul M., Everarda A., et al. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1231–45. doi: 10.1080/19490976.2020.1737307.
 23. Yoshida N., Yamashita T., Osone T. et al. *Bacteroides* spp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity. *iScience*. 2021;24(11):103342. doi: 10.1016/j.isci.2021.103342.
 24. Townsend 2nd G.E., Han W., Schwalm 3rd N.D., et al. A master regulator of *Bacteroides thetaiotaomicron* gut colonization controls carbohydrate utilization and an alternative protein synthesis factor. *mBio*. 2020;11(1):e03221–19. doi: 10.1128/mBio.03221–19.