

На правах рукописи



Халаиджева Ксения Николаевна

Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич
Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Лоранская Ирина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтический факультет, декан, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой

Ливзан Мария Анатольевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, кафедра факультетской терапии и гастроэнтерологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» сентября 2024 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время важную роль в прогрессировании различных заболеваний относят изменению качественного и количественного состава микробиоты человека. Благодаря использованию современных способов выявления и подсчета количества микроорганизмов (секвенирование, проточная цитофлуориметрия), появилась возможность более детального исследования микробного состава. Описано влияние кишечной микробиоты на патогенез различных заболеваний как у пациентов гастроэнтерологического, так и негастроэнтерологического профиля.

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) широко распространены по всему миру (Barberio et al. 2021; Maev et al. 2023; Lovell and Ford 2012; Sperber et al. 2021). Патогенез данной группы заболеваний состоит из многих звеньев и изучен не полностью. Были опубликованы несколько исследований, описывающих увеличение кишечной проницаемости у пациентов с ФЗК по результатам биопсии при сравнении со здоровыми людьми (Marshall et al. 2004; Piche et al. 2009; Vivinus-Nébot et al. 2012).

Эпителий пищеварительного тракта представляет собой естественный барьер, обладающий избирательной проницаемостью (ИП). ИП - находится под контролем специализированных межклеточных структур - плотных контактов, вклад которых в транспорт питательных веществ в желудочно-кишечном тракте ранее был недостаточно оценен (Farquhar and Palade 1963). Межклеточные плотные контакты (МПК) регулируют параклеточный трафик антигенов (АГ78) (Turner 2009). МПК представляют собой чрезвычайно динамичные структуры, которые выполняют несколько ключевых функций кишечного эпителия как при физиологических, так и при патологических обстоятельствах.

Одним из главных достижений в понимании роли проницаемости кишечника для здоровья и болезней стало открытие зонулина - физиологического модулятора проницаемости. Наиболее мощными триггерами для секреции зонулина являются глютен и бактерии (Fasano et al. 2000). Имеются данные об увеличении уровня зонулина у пациентов с ФЗК, что может говорить об изменении кишечной проницаемости у данной группы (Singh et al. 2019; Rezazadegan et al. 2022).

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микробиоты принадлежит пробиотикам. В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы синтезируют метаболиты, участвующие в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к ним относят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), поддерживающие регуляцию энергетического гомеостаза, а также являющиеся сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность. Кроме этого, микроорганизмы, содержащиеся в составе пробиотических препаратов,

продуцируют различные медиаторы - допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, гистамин, а также триптофан, витамины группы В (В2, В12) и фолиевую кислоту (Ivashkin et al. 2021).

Недавние клинические исследования продемонстрировали потенциальную пользу от приема пробиотических препаратов для пациентов с ФЗК (Konstantis et al. 2023; Wen et al. 2020; Didari et al. 2015).

Принимая во внимание имеющиеся данные, назначение пробиотиков в составе комплексной терапии может быть оправдано. Однако, роль зонулина в патогенезе ФЗК требует дальнейшего уточнения. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для определения клинической возможности коррекции уровня зонулина и, соответственно, кишечной проницаемости у пациентов с ФЗК.

Степень ее разработанности

В настоящее время подолжается изучение влияния изменений кишечной проницаемости, а также влияния микробиоты на патогенез ФЗК. Описаны повышение уровня зонулина и изменения кишечной проницаемости у пациентов с ФЗК, однако его роль в патогенезе данной группы заболевания изучена не до конца. Учитывая хорошо известный факт о том, что секреция зонулина в большей степени происходит при провокации глютенном или бактериями, можно сделать вывод о необходимости включения пробиотиков в состав комплексного лечения ФЗК. Недавно было опубликовано несколько исследований, описывающих пользу применения пробиотиков у данной категории пациентов.

Цели и задачи

Повышение эффективности лечения функциональных заболеваний кишечника за счет коррекции пробиотическими препаратами повышенной экспрессии зонулина и микробиоты кишечника.

1. Определить уровень зонулина в кале у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника.
2. Изучить состав микробиоты кишечника у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника методом секвенирования.
3. Установить взаимосвязь между особенностями микробиоты кишечника и уровнем зонулина.
4. Оценить изменение уровня зонулина у больных с функциональными нарушениями ЖКТ, принимающих пробиотические препараты.
5. Оценить изменение микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями кишечника на фоне приема пробиотика.

6. Установить влияние применения пробиотических препаратов на клинические проявления функциональных заболеваний кишечника.

Научная новизна

В данном исследовании доказано, что у больных с функциональными заболеваниями кишечника отмечается нарушение межклеточных взаимодействий в кишечнике, что подтверждается повышением маркера нарушения внеклеточных взаимоотношений – зонулина в кале. Повышение уровня зонулина в кале доказано у большинства пациентов с функциональными заболеваниями кишечника с симптомами диареи и у более половины больных с симптомами запора.

Установлено, что для больных с СРК состояние микробиоты кишечника характеризуется преобладанием бактерии типа *Proteobacteria* до 53,1%, относительно бактерий типа *Firmicutes* - 37,2%. Показано, что основным отличием микробиоты у больных СРК-З и СРК-Д, является микробное разнообразие, которое у больных с СРК-З было статистически значимо ниже.

Была установлена взаимосвязь между повышением экспрессии зонулина и составом микробиоты кишечника. Определено, что снижение бактерий типа *Firmicutes*, в т.ч. рода *Clostridia* и увеличение доли бактерий типа *Proteobacteria* в т.ч. порядка *Enterobacterales* приводит к повышению уровня зонулина в кале.

Доказано, что коррекция микробиоты кишечника мультиштаммовым пробиотиком изменяет ее состав, что сопровождается нормализацией уровня зонулина, что свидетельствует об уменьшении кишечной проницаемости и коррекции основных симптомов СРК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены уровни зонулина в кале, характерные для больных с функциональными заболеваниями кишечника.

Определены критические изменения микробиоты кишечника, сопряженные с повышением уровня зонулина в кале больных с функциональными заболеваниями кишечника.

Определен уровень риска значительного повышения уровня зонулина в кале в зависимости от доли бактерий типа *Firmicutes*, *Proteobacteria*, их соотношения, уровня *Clostridia* и *Gammaproteobacteria* в микробиоте кишечника.

Подтверждена, клиническая эффективность мультиштаммового пробиотика у больных с СРК.

Доказано, что положительная динамика клинических симптомов обусловлена изменением состава микробиоты и восстановлением уровня зонулина в кале.

Обосновано применение в клинической практике определения уровня зонулина в кале как дополнительного критерия оценки тяжести функциональных изменений у больных с

функциональными заболеваниями кишечника и показателя клинической эффективности терапии пробиотиками.

Методология и методы исследования

Данная работа была произведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В диссертационной работе использовались лабораторные и клинические методы исследования. В данном исследовании приняли участие 108 пациентов с ФЗК в возрасте от 18 лет мужского и женского пола, которым был предложен прием пробиотиков в течение 28 дней, а также заполнение опросника выраженности симптомов до и после приема. Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. No 266.

Положения, выносимые на защиту

- У больных с функциональными заболеваниями кишечника отмечается повышение уровня зонулина в кале, наиболее выраженные изменения отмечаются у больных при наличии диарейного синдрома.
- Функциональные заболевания кишечника характеризуются изменением состава кишечной микробиоты, наиболее характерным изменением является преобладание бактерий типа *Proteobacteria* по отношению к бактериям типа *Firmicutes*.
- Изменение состава микробиоты у больных с функциональными заболеваниями кишечника способствует повышению экспрессии маркера кишечной проницаемости и межклеточных взаимодействий зонулина.
- Применение пробиотика у больных с функциональными заболеваниями кишечника способствует снижению экспрессии уровня зонулина и нормализация его уровня в кале.
- Пробиотики у больных с функциональными заболеваниями кишечника модифицируют микробиоту кишечника и приводят к снижению преобладания бактерий *Proteobacteria* повышение уровня бактерий типа *Firmicutes*. Мультиштаммовые пробиотики у больных с функциональными заболеваниями кишечника повышают эффективность терапии независимо от типа функциональных нарушений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни: пп. 1–5, 8; и специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): пп.13,17, 20. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством 108 больных, включенных в исследование, а также полнотой современного лабораторного и клинического обследований, включающих использование опросника GSRS. Достоверность полученных результатов достигнута использованием современных методов исследования: оценки состояния микробиоты методом ДНК-секвенирования 16S рРНК и иммуноферментного исследования уровня зонулина в кале.

Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико - биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и полученным результатам лабораторных исследований и клинического наблюдения.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 05-22 от 03.03.2022.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «6 мая» 2024 г.

Личный вклад автора

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ научной литературы по изучаемой теме. Халаиджева К.Н. самостоятельно проводила обследование больных для постановки диагноза и включения в исследование, назначала лечение, осуществляла амбулаторное наблюдение и оценку эффективности терапии. Автор самостоятельно выполняла отбор проб на проведение секвенирования микробиоты, подготовку проб и определение уровня зонулина в кале методом иммуноферментного анализа.

Автором была сформирована электронная база результатов исследования, проведена статистическая обработка результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовил и опубликовал основные результаты работы в научных публикациях, и внедрил в клиническую практику, обучение студентов, ординаторов.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №2 от 02.10.2021).

Внедрение результатов исследования

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, а также практической деятельности амбулаторной службы ООО «Юни Медика».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 1 научная статья в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки; 5 статей в журналах, включенных в международную базу Scopus (из них 1 - обзор).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, которые содержат обзор литературы, сведения о больных и методах исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 14 рисунками. Список литературы включает 185 работ, из них на русском языке – 20 источников, 165 работ на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В рамках исследования был обследован 131 пациент. Согласно критериям включения и невключения в исследование было включено и успешно его завершило 108 человек. Диагностика и проводимое лечение выполнено согласно Римским критериям IV, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором, клиническим рекомендациям по лечению хронических диареи у взрослых. В таблице 1, представлена клиническая характеристика пациентов, согласно исследуемым функциональным заболеваниям кишечника.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	СРК-Д	СРК-З	ФД	ФЗ
Средний возраст М (σ)	45(5,4)	47(3,6)	66(6,1)	71(5,8)
Количество пациентов	27	26	28	27
В том числе:				
от 22 до 40 лет	11	7	1	2
от 41 до 60 лет	16	19	6	7
от 61 до 80 лет	-	-	14	16
Старше 81 года	-	-	7	2
Мужчины	11	8	9	12
Женщины	16	18	19	15
Длительность заболевания				
От 3 до 6 месяцев	-	-	8	4
От 6 месяцев до 1 года	19	17	16	13
От 1 года до 3 лет	8	9	4	10
Количество пациентов с болевым синдромом	27	26	7	11
Частота возникновения боли				
Реже 1 раза в неделю	-	-	2	5
1 раз в неделю	3	4	1	2
Более 1 раза в неделю	10	12	3	3
Каждый день	13	10	1	1
Тип стула по Бристольской шкале				
Более чем в 25 % дефекаций форма стула 1–2 тип	-	26	-	27
Более 25% дефекаций форма стула 6-7 тип	27	-	28	-
Частота стула				
1 раз в 3-4 дня	-	15	-	6
1 раз в 4-7 дней	-	7	-	13
Реже 1 раза в неделю	-	4	-	8
3-4 раза в сутки	18	-	21	-
Более 4 раз в сутки	9	-	7	-

Проведен анализ сопутствующих заболеваний, ранее диагностированных и отраженных в медицинской документации: более половины пациентов имели гипертоническую болезнь – 62

человека (57,41%), у 31 (29,63%) встречалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), 10 (9,26%) – СД 2 типа и около 20% в общей сумме приходилось на бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, гипотиреоз, мочекаменную болезнь, нарушения ритма и проводимости сердца. Среди сопутствующих заболеваний гастроэнтерологического профиля вне обострения отмечены: 21 человек с дивертикулярной болезнью (19,44%), 10 человек с гиперпластическими полипами толстой кишки (9,26%), 2 пациента с желчекаменной болезнью (1,85%), 4 с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью (3,70%), а также 6 человек с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе (5,56%).

Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, были проведены общий клинический и биохимический анализы крови. Также всем пациентам были выполнены инструментальные методы обследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. Было исключено наличие сопутствующей патологии со стороны пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, терминального отдела подвздошной и толстой кишки, и обострение ранее установленных хронических заболеваний органов ЖКТ.

Исследование микробиоты

Пробы отбирались в стерильные контейнеры с крышкой для сбора кала и сохранялись в холодильнике при температуре - 33 °С. За сутки до проведения секвенирования контейнеры помещались в холодильник температурой + 3°С для постепенной разморозки. Далее необходимое количество материала переносилось в пробирки, предоставленные лабораторией, при помощи стерильного тупфера. Методика секвенирования: выделение ДНК набором QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit, приготовление библиотек набором BGI (регионы V3-V4), секвенирование на приборе DNBSeq G-400. Анализ числа, длины и качества прочтений выполнен с помощью программы FastQC v0.11.5. Филогенетический состав бактериальных сообществ на разных таксономических уровнях определяли в ходе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК с эталонными последовательностями рРНК из базы данных GTDB. Для количественной оценки биоразнообразия был произведен расчет индексов разнообразия Шеннона и для всех образцов с использованием пакета phyloseq. Исследование микробиоты было проведено в лаборатории "Геномед". Автор приносит благодарность сотрудникам лаборатории за помощь в проведении исследования.

Исследование уровня зонулина

Для подготовки образцов кала использовался набор Immundiagnostik Stool preparation system. В полученной суспензии проводили исследование концентрации зонулина методом иммуноферментного анализа при помощи Human zonulin ELISA kit zonulin, 96 (BlueGene Biotech

Shanghai (КНР)). Значения уровня зонулина оценены согласно рекомендациям производителя наборов для определения уровня зонулина: в пределах референтных значений – менее 83,5 нг/мл; повышенный уровень – от 83,5 до 110 нг/мл; высокий уровень – более 110 нг/мл).

Проводимая терапия функциональных заболеваний кишечника

С целью купирования болевого синдрома у 60 человек (55,56%) применялись миотропные спазмолитики, а для коррекции стула - подорожника овального семян оболочка и смектит диоктаэдрический – 53 и 55 человек (49,07% и 50,93% соответственно). Кроме того, всем больным на 28 дней назначалась терапия пробиотиком в составе: *Lactobacillus acidophilus* 1,25 x 10⁹ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* - 1,25 x 10⁹ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* - 1,25 x 10⁹ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* - 1,25 x 10⁹ КОЕ.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета статистических программ «MedCalc» версия 18.11.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень зонулина в кале у больных с функциональными заболеваниями кишечника

Согласно задачам исследования уровень зонулина был определен в пробах кала у 108 больных с функциональными заболеваниями кишечника. Уровень зонулина в кале колебался от 13,6 до 458,5 нг/мл, статистически значения не подчинялись правилу нормального распределения. Медиана значений составляла 113,5 (98,6–122,9; ДИ 95%) нг/мл.

Распределение уровня зонулина в кале в зависимости от установленного диагноза представлено на рисунке 1.

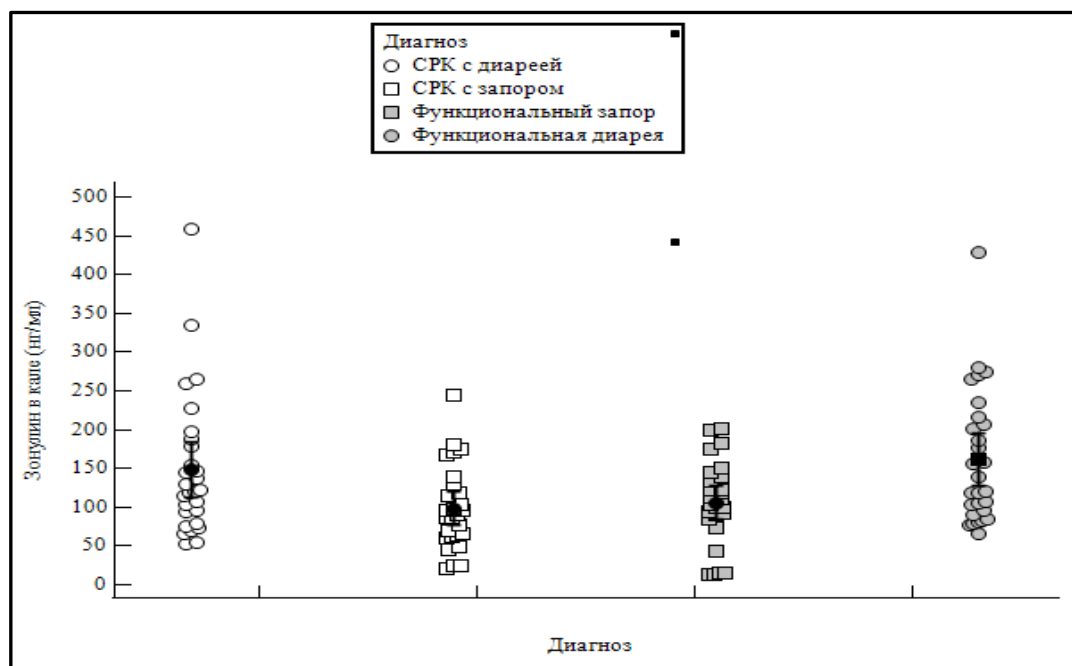


Рисунок 1 - Распределение больных функциональными заболеваниями кишечника по уровню зонулина в кале

На рисунке 2 представлено распределение больных относительно референтных значений в подгруппах больных в зависимости от диагноза функционального заболевания кишечника. У больных с СРК-Д статистически значимо чаще отмечалось повышение уровня зонулина выше референтных значений, по сравнению с СРК-З 86,0% vs 55,6% ($p=0,019$; по критерию Фишера) и по сравнению с ФЗ 86,0% vs 58,0% ($p=0,033$; по критерию Фишера). У больных с ФД так же отмечалась статистическая значимая разница по частоте повышения зонулина в кале 81,0% vs 55,6% ($p=0,013$; по критерию Фишера) между больными СРК-З и ФД, и 81% vs 58,0% между больными ФЗ и ФД ($p=0,014$; по критерию Фишера). Между больными с СРК-З и ФЗ, так же, как и между больными с СРК-Д и ФД статистически значимой разницы не отмечалось, достоверность разницы по критерию Фишера составляла $p=1,0$ в обоих случаях.

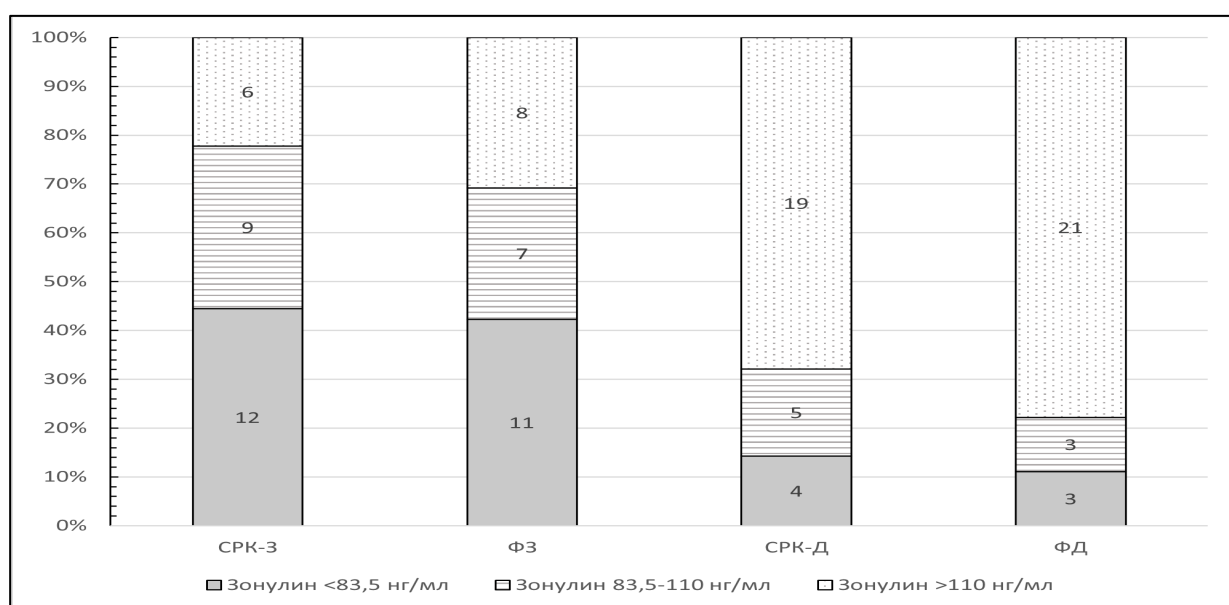


Рисунок 2 - Распределение больных с функциональными заболеваниями кишечника по уровню зонулина в кале

Проведенное исследование убедительно показало, что наличие функционального заболевания кишечника сочетается с изменением уровня зонулина в кале. Наиболее значимой тенденция к повышению уровня зонулина была характерна для больных с диарейным синдромом СРК-Д и ФД.

Микробиота кишечника у больных с синдромом раздраженного кишечника.

В рамках выполняемого исследования у 17 больных с СРК было проведено исследование микробиоты. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Состав микробиоты кишечника у больных СРК

Микробиота	До приема пробиотика		
	К-во больных	Мо	ДИ 95% для Мо
Типы			
Proteobacteria	17	53,1	22,4 – 61,7
Firmicutes	17	37,2	25,7 - 56,8
Bacteroidota	17	11,7	4,19 – 16,0
Actinobacteriota	17	1,52	0,742 - 3,77
Chloroflexi	3	0,208	-
Verrucomicrobiota	17	0,17	0,028 -0,246
Campylobacterota	9	0,077	0,023 -0,12
Myxococcota	4	0,0425	-
Acidobacteriota	4	0,024	-
Deferribacterota	4	0,0235	-
Cyanobacteria	4	0,019	
Patescibacteria	12	0,019	0,0094-0,028
Классы			
Actinobacteria	17	0,642	0,354 - 1,79
Alphaproteobacteria	10	0,042	0,0272 -0,159
Bacilli	17	2,47	1,19 - 3,36
Bacteroidia	17	11,7	4,19 - 16,0
Campylobacteria	9	0,077	0,0231 - 0,120
Clostridia	17	25,1	20,0 - 40,4
Coriobacteriia	16	0,434	0,191 - 0,720
Deferribacteres	4	0,0235	-
Dehalococcoidia	2	0,085	-
Desulfovibrionia	17	0,17	0,0823 -0,214
Gammaproteobacteria	17	53,1	22,4 - 61,7

Продолжение таблицы 2

Отряды			
Burkholderiales	2	1,35	-
Christensenellales	5	2,9	-
Clostridia_UCG_014	5	2,83	-
Clostridia_vadinBB60_group	0	-	-
Coriobacteriales	3	2,32	-
Enterobacterales	17	52,9	21,5 – 61,4
Erysipelotrichales	7	1,38	1,12 – 2,39

Суммарно микробное разнообразие было оценено по индексу Шеннона. Индекс альфа разнообразия Шеннона (ИШ) у больных с СРК-Д колебался от 2,21 до 3,35, а медиана значений составила 2,74, в то время как у больных с СРК-Д ИШ колебался от 1,02 до 2,1, а медиана значений 1,55 была статистически значима ниже ($p=0,01$, по критерию Манна-Уитни).

Взаимосвязь микробиоты кишечника и уровня зонулина в кале у больных функциональными заболеваниями кишечника.

Для уточнения роли микробиома в экспрессии зонулина в кишечнике был проведен анализ зависимости уровня зонулина и состава микробиоты кишечника. У 17 больных с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК) было дважды проведено параллельное исследование микробиоты кишечника и уровня зонулина в одних и тех же пробах кала. Таким образом, при корреляционном анализе проанализировано 34 случая состава микробиоты и зонулина в кале больных ФЗК. Результаты статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем зонулина и составными частями микробиоты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Корреляция между уровнем зонулина и микробиотой кишечника у больных с функциональными заболеваниями кишечника

Микробиота	К-во случаев	Коэффициент корреляции (r_p)	ДИ 95% r_p	Достоверность (p)
Тип Firmicutes	34	-0,379	от -0,636 до -0,047	0,03
в т.ч. из Firmicutes род Clostridia	34	-0,396	от -0,648 до 0,067	0,02

Продолжение таблицы 3

в т.ч. из Clostridia порядок Oscillospirales	31	-0,380	от-0,647 до- 0,03	0,04
в т.ч. из Firmicutes семейство Veillonellales порядок Selenomonadales	18	0,648	от 0,260 до 0,856	0,004
Тип Proteobacteria	34	0,455	от 0,138 до 0,687	0,007
В т.ч. из Proteobacteria порядок Enterobacterales	29	0,340	от-0,03 до 0,628	0,07
в т.ч. из Proteobacteria класс Gammaproteobacteria	34	0,455	от 0,138 до 0,687	0,007
Тип Deferribacteres	10	0,710	от 0,145 до 0,926	0,02
Тип Bacillota порядок Erysipelotrichales	14	-0,577	от-0,848 до -0,07	0,03

Таким образом, изменение микробиоты связанное с уменьшением бактерий типа Firmicutes, и замещение их в микробиоте бактериями других типов может приводить к увеличению экспрессии синтеза зонулина и его уровня в кале.

Для уточнения значимости такой взаимосвязи был проведен ROC анализ между повышением уровнем зонулина и долей бактерий микробиоты для которых была установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь. В таблице 4 представлены результаты ROC анализа относительно повышения уровня зонулина выше референсных значений 83,5 нг/ мл, а в таблице 5 относительно высокого уровня зонулина в кале, т.е. более 110 нг/мл.

Таблица 4 - Результаты ROC анализа взаимосвязи микробиоты и повышения уровня зонулина выше референсных значений

Микробиота	К-во случаев	AUC	ДИ 95% для AUC	Критическое значение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Достоверность (p)
Тип Firmicutes	34	0,700	от 0,519 до 0,844	≤68,7 %	87,50	70,00	0,0877

Продолжение таблицы 4

в т.ч. из Firmicutes род Clostridia	34	0,717	от 0,537 до 0,857	≤62,5%	87,50	70,00	0,0451
в т.ч. из Clostridia порядок Oscillospirales	31	0,712	от 0,522 до 0,859	≤29,1%	86,96	75,00	0,1108
в т.ч. из Firmicutes семейство Veillonellales порядок Selenomonadales	18	0,607	от 0,354 до 0,824	>1,9%	78,5	50,00	0,5741
Тип Proteobacteria	34	0,683	от 0,502 до 0,832	>20,2%	70,83	70,00	0,0971
в т.ч. из Proteobacteria порядок Enterobacterales	29	0,669	от 0,470 до 0,831	>17,6%	72,73	71,43	0,2618
в т.ч. из Proteobacteria класс Gammaproteobacteria	34	0,683	от 0,502 до 0,832	>20,1	70,83	70,00	0,0971
Тип Deferribacteres	10	0,646	от 0,300 до 0,905	>0,016%	50,00	100,00	0,4432
Тип Bacillota порядок Erysipelotrichales	14	0,800	0,507 до 0,960	≤1,53	90	75	0,0875

Таблица 5 - Результаты ROC анализа взаимосвязи микробиоты и повышения уровня зонулина выше 110 нг/мл

Микробиота	К-во случаев	AUC	ДИ 95% для AUC	Критическое значение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Достоверность (p)
Тип Firmicutes	34	0,726	от 0,546 до 0,864	≤68,8%	94,44	56,25	0,0150

Продолжение таблицы 5

в т.ч. из Firmicutes род Clostridia	34	0,760	от 0,584 до 0,889	≤62,9%	94,24	56,15	0,0024
в т.ч. из Clostridia порядок Oscillospirales	31	0,664	от 0,472 до 0,823	≤27,9%	82,35	57,14	0,1212
в т.ч. из Firmicutes семейство Veillonellales порядок Selenomonadales	18	0,701	от 0,444 до 0,890	>2,55%	54,55	85,71	0,1258
Тип Proteobacteria	34	0,729	от 0,550 до 0,867	>45,8%	55,56	87,50	0,0099
В т.ч. из Proteobacteria порядок Enterobacterales	29	0,676	от 0,478 до 0,837	>45,7%	52,94	83,33	0,0992
в т.ч. из Proteobacteria класс Gammaproteobacteria	34	0,729	от 0,550 до 0,867	>45,6%	55,54	87,47	0,0099
Тип Deferribacteres	10	0,604	от 0,266 до 0,881	>0,02%	50,00	100,00	0,6664
Тип Bacillota порядок Erysipelotrichales	14	0,646	от 0,354 до 0,874	≤1,37%	83,33	50,00	0,3585

Снижение бактерий типа Firmicutes менее 68,8% приводило к увеличению уровня зонулина выше 110 нг/мл с чувствительностью 94,4% и специфичностью 56,25%. ROC кривая представлена на рисунке 3. В отличие от бактерии типа Firmicutes, увеличение доли бактерии типа Proteobacteria более 45,8%, ассоциировалось с увеличением уровня зонулина в кале выше 110 нг/мл с чувствительностью 55,6% и специфичностью 87,5%. Кривая такой ROC зависимости представлена на рисунке 4.

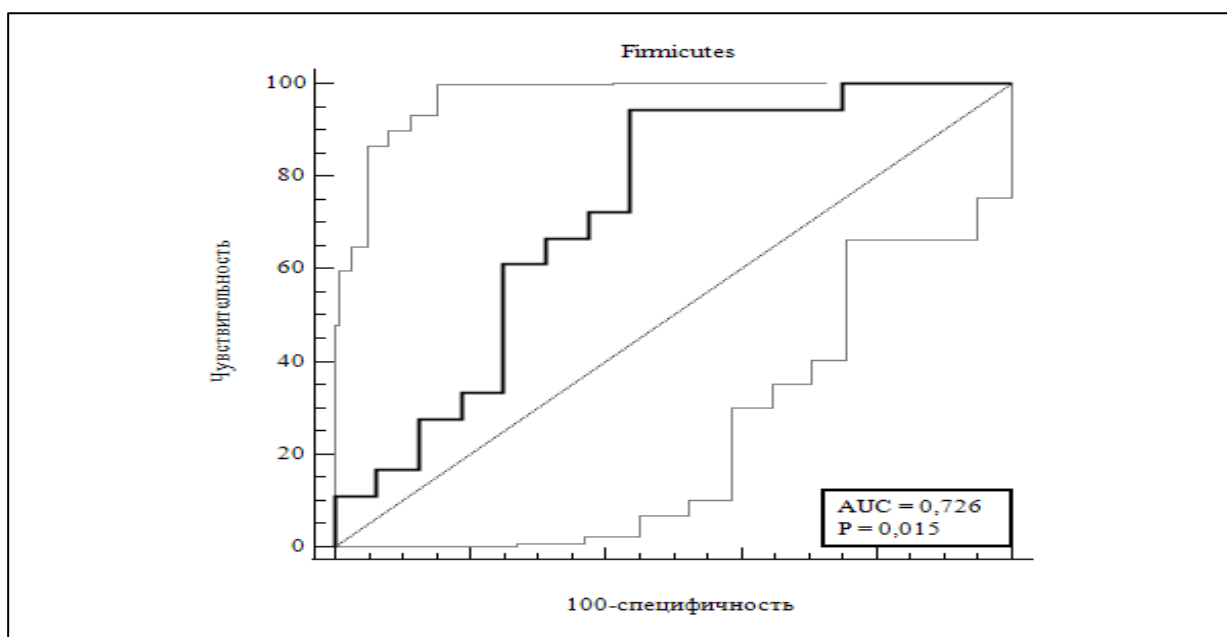


Рисунок 3 - Кривая зависимости повышения зонулина выше 110 нг/мл и доли бактерий типа Firmicutes в микробиоте кишечника

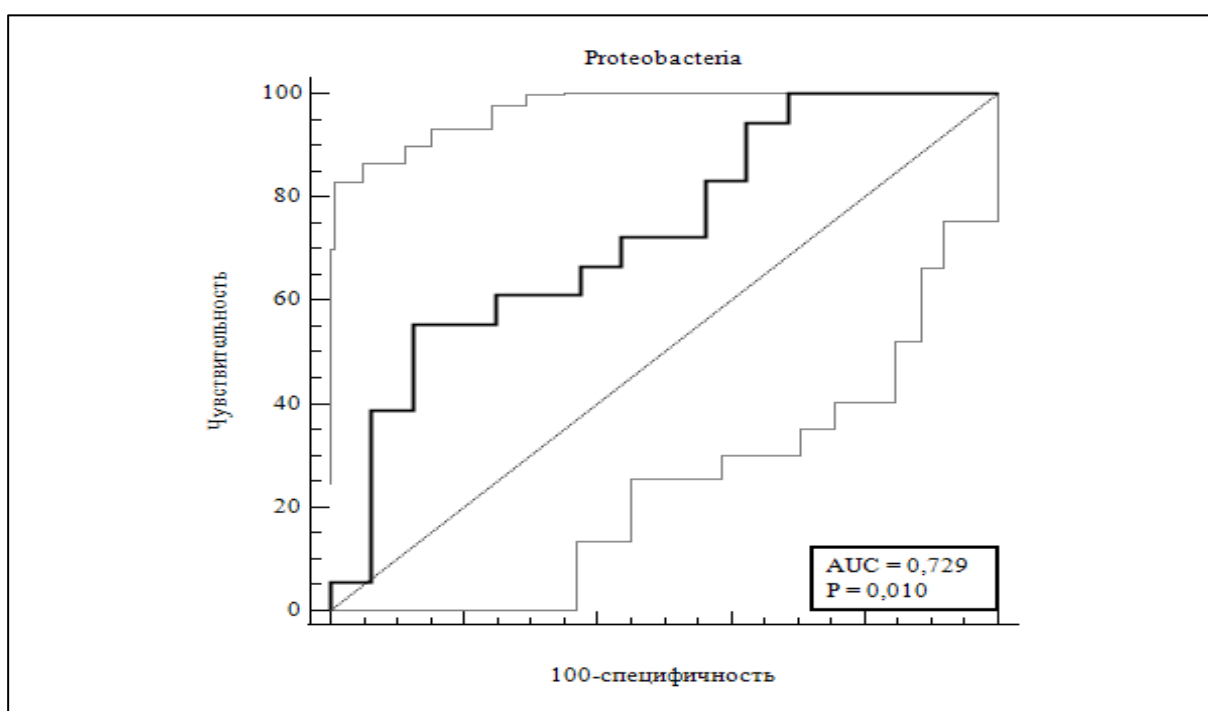


Рисунок 4 - Кривая ROC зависимости повышения зонулина выше 110 нг/мл и доли бактерий типа Proteobacteria в микробиоте кишечника

Таким образом, на повышение уровня зонулина влияло соотношение доли бактерий типа Proteobacteria к бактериям типа Firmicutes в микробиоте кишечника.

Для уточнения такой взаимосвязи мы проанализировали ROC взаимосвязь между таким отношением и повышением уровня зонулина. По результатам анализа было установлено, что отношение долей Proteobacteria/ Firmicutes и уровнем зонулина в кале выше 110 нг/мл отмечалась статистически значимая ROC взаимосвязь – $AUC_{ROC}=0,712(0,531-0,854; \text{ДИ } 95\%), p=0,02$

У больных с уровнем зонулина в кале менее 110 нг/мл в большинстве случаев преобладали бактерии типа Firmicutes, медиана отношения Proteobacteria/ Firmicutes составляла 0,24(0,05-0,87; ДИ 95%). У больных с содержанием зонулина в кале более 110 нг/мл часто бактерии типа Proteobacteria преобладали над бактериями типа Firmicutes, медиана отношения Proteobacteria/Firmicutes составляла 1,64(0,46-2,28; ДИ 95%). Статистическая значимость разницы в этих группах больных по медиане отношения Proteobacteria/Firmicutes составляла $p=0,0008$ (по критерию Манна-Уитни). Для уточнения клинического значения выявленных изменений мы рассчитали относительный риск высокого уровня зонулина в кале (более 110 нг/мл) в зависимости от особенностей микробиоты кишечника, результаты расчетов представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Относительный риск повышения зонулина в кале в зависимости от изменений микробиоты

Фактор риска	ОР	ДИ 95% для ОР	Достоверность
Firmicutes $\leq 68,8\%$	7,17	1,08-47,6	$p=0,041$
Proteobacteria $>45,8\%$	2,69	1,29-5,37	$p=0,009$
Отношение Proteobacteria/ Firmicutes	2,79	1,24-6,28	$p=0,013$
Clostridia $\leq 62,9\%$	5,25	1,46-18,9	$p=0,011$
Gammaproteobacteria $>45,6\%$	2,38	1,13-5,02	$p=0,023$

Увеличение отношения Proteobacteria/ Firmicutes более 1,0 так же было сопряжено с увеличенным риском повышения зонулина более 110 нг/мл - ОР=2,79. Проведенный анализ показал значение изменений микробиоты для повышения уровня зонулина в кале. Снижение бактерий типа Firmicutes и замещение их бактериями другого типа является основным фактором риска высокого уровня зонулина в кале у больных с функциональными заболеваниями кишечника.

Влияние терапии пробиотиком на клинические проявления, уровень зонулина в кале и микробиоту кишечника у больных с функциональными заболеваниями кишечника

У больных с ФЗК были проанализированы изменения уровня зонулина в кале в результате приема пробиотика. Уровень зонулина до начала терапии пробиотиком и после ее проведения представлен в таблице 7.

Таблица 7 - Изменение уровня зонулина в кале у больных функциональными заболеваниями кишечника

Группы пациентов	Концентрация зонулина в кале до назначения пробиотиков (нг/мл)			Концентрация зонулина в кале после приема пробиотиков (нг/мл)		
	Мо	ДИ 95% для Мо	p*	Мо	ДИ 95% для Мо	p*
СРК=Д (n=28)	121,7	98,2 - 151,5	0,0004	67,8 ¹	69,5 – 115,3	0,002
СРК-3 (n=27)	89,4	65,9 - 115,1	0,1382	79,1 ²	25,8 – 86,5	0,007
ФД (n=27)	130,3	104,3 - 195,7	0,0031	81,1 ¹	65,5-173,7	0,015
ФЗ (n=26)	107,6	83,8 - 138,9	0,1831	92,8 ^{2,3}	43,7- 103,5	0,916

*- нормальность распределения по критерию Шапиро -Уилка

1- достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$

2- достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,1$

3- достоверность разницы между больными СРК-Д и ФЗ по критерию Манна-Уитни, $p \leq 0,05$

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии приема пробиотиков на уровень зонулина в кале. Наиболее выраженная динамика абсолютных значений была выражена у больных с СРК-Д и ФД, у больных с СРК-3 и ФЗ изменение абсолютных значений было менее выраженное, но нормализация значений уровня зонулина статистически значимо отмечалась во всех группах больных с функциональными заболеваниями кишечника.

Клиническая эффективность терапии пробиотиком оценивалась согласно динамике симптомов по шкале GSRS. Симптомы были оценены по 7-бальной шкале, где: 1 - отсутствие неприятных симптомов, 7 — очень неприятные симптомы. Результаты исследования до и после приема пробиотиков у пациентов с СРК представлены в таблице 8, а у пациентов с ФД и ФЗ в таблице 9.

Таблица 8. Динамика симптомов по шкале GSRS у больных синдромом раздраженного кишечника на фоне применения пробиотика

Симптомы Мо(min-max)	СРК-Д до приема пробиотика	СРК-Д после приема пробиотика	СРК-3 до приема пробиотика	СРК-3 после приема пробиотика
Абдоминальная боль	12,36(7-18)	4,56(3-8) ¹	13,24(5-17)	3,66(3-8) ¹
Диарейный синдром	15,24(10-21)	5,04(3-8) ¹	3,12(3-5)	3,04(3-4)
Синдром запора	3,66(3-8)	3,16(3-4)	15,85(10-21)	4,43(3-9) ¹

1- достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Таблица 9 - Динамика симптомов по шкале GSRS у больных с функциональным запором и функциональной диарей на фоне применения пробиотика

Симптомы Мо(min-max)	ФД до приема пробиотика	ФД после приема пробиотика	ФЗ до приема пробиотика	ФЗ после приема пробиотика
Абдоминальная боль	5,72 (5-13)	3,65(3-8)	5,63 (5-12)	4,59(4-9)
Диарейный синдром	17,48 (12-21)	5,76 (3-11) ¹	3,17 (3-6)	3,11 (1-2)
Синдром запора	3,23 (3-6)	1,24 (3-4)	19,45 (13-21)	6,45 (3-12) ¹

1- достоверность разницы до и после лечения по критерию Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Отмечено статистически значимое снижение жалоб, связанных с диарейным синдромом у группы пациентов с ФД с 17,48 до 5,76 ($p \leq 0,05$) и синдромом запора у пациентов с ФЗ с 19,45 до 6,45 ($p \leq 0,05$).

У 17 больных с СРК, в т.ч. у 10 больных с СРК-Д и 7 больных с СРК-З на фоне применения пробиотика было выполнено повторное секвенирование микробиоты после окончания приема пробиотика. Статистически значимых различий между группами диареи и запора не было, среди больных преобладал женский пол. В целом группа соответствовала всей группе больных с СРК которые были включены в исследование.

В ходе нашего исследования было проанализировано изменение микробного состава после приема стандартного курса пробиотика. У больных СРК-Д мы отметили снижение уровня Proteobacteria с 52,5% до 14,7 и повышение уровня Firmicutes с 37,8% до 60,4% ($p \leq 0,1$). При этом, Campylobacterota снизился с 0,074% до 0,024% и Patescibacteria с 0,024% до 0,007% ($p \leq 0,05$). Также отмечалась динамика в снижении уровня Bacteroidota и повышение Negativicutes, однако эти результаты были статистически не значимы. После приема курса пробиотиков не было обнаружено Acidobacteriota, обнаруживаемых до приема у 3 больных, и, также у 3 больных, появились бактерии типа Chloroflexi.

При оценке микробного разнообразия на уровне классов, статистически значимым оказалось снижение Gammaproteobacteria с 52,4% до 14,5% ($p \leq 0,1$) и увеличение уровня Clostridia с 21,9% до 56,3% ($p \leq 0,05$). Кроме того, можно выделить снижение Bacteroidia 13,9% до 11,8%. После приема пробиотика, микробное разнообразие увеличилось за счет KD4_96, Lentisphaeria, а также перестали определяться Vicinamibacteria. Среди отрядов статистически значимым ($p \leq 0,05$) было снижение Enterobacterales с 52,0% до 14,1%. Обращает на себя внимание увеличение Lachnospirales с 15,6% до 20,7% и Oscillospirales с 12,8% до 31,1%, что, однако являлось статистически не значимым. После окончания курса у 6 из 10 больных определялись Christensenellales, а у 3 из 10 Verrucomicrobiales и Monoglobales и не определялись Lactobacillales,

присутствующие ранее у 5 больных. Было отмечено статистически значимое снижение количества Proteobacteria с 53,8% до 20,2% ($p \leq 0,1$) и увеличение Firmicutes с 37,2% до 69% ($p \leq 0,1$). Статистически не значимо, однако обращает на себя внимание, снижение Negativicutes с 3,39% до 0,952%, Actinobacteriota с 1,52% до 0,829% и появление после приема Campylobacterota и Chloroflexi.

Среди классов бактерий следует выделить уменьшение уровня Gammaproteobacteria с 53,8% до 20,1% и увеличение Clostridia с 35,6% до 64,6% ($p \leq 0,1$). Микробное разнообразие увеличилось за счет Campylobacteria и KD4_96.

Статистически значимых изменений на уровне отрядов обнаружено не было, однако отмечено снижение Enterobacterales и увеличение Lachnospirales, Oscillospirales. Не обнаружены, выявляемые до приема пробиотика, Christensenellales и Veillonellales-Selenomonadales. На фоне приема препарата, у 5 из 7 больных отмечено появление Lactobacillales и у 3 – Monoglobales.

Индекс альфа-разнообразия Шеннона (ИШ) у больных с СРК-Д колебался увеличился с 2,74 до 3,01 ($p=0,07$, по критерию Уилкоксона), а у больных с СРК-З статистически значимо вырос с 1,55 до 2,68 ($p=0,03$, по критерию Уилкоксона).

На фоне изменения состава микробиоты в данной группе больных отмечалась положительная динамика уровня зонулина и клинических проявлений СРК.

Таким образом применение пробиотиков оказывало корректирующее действие на микробиоту кишечника и оказывало выраженное влияние в купировании симптомов СРК, которое сопровождалось снижением уровня зонулина в кале.

ВЫВОДЫ

1. У больных с функциональными заболеваниями кишечника уровень зонулина в кале колеблется от 13,6 до 458,5 нг/мл. У 30(28%) он был в пределах референтных значений, повышенный уровень отмечался у 24(22%) больных, а высокий уровень зонулина у 54(50%) больных. Наиболее высокий уровень зонулина отмечался у больных с функциональной диареей 130,3 нг/мл и СРК-Д 121,7 нг/мл, и был статистически значимо выше, чем у больных с функциональным запором - 105 нг/мл ($p \leq 0,05$) и СРК-З 98,5 нг/мл ($p \leq 0,05$).

2. По результатам метагеномного секвенирования 16S рРНК у всех пациентов были обнаружены бактерии типов: Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidota, Actinobacteriota, Verrucomicrobiota. Наибольшую долю составляли Proteobacteria – 53,1%. Бактерии типа Firmicutes составляли 37,2%. Остальные типы бактерий (Patescibacteria, Chloroflexi, Campylobacterota, Мухоскокцота, Acidobacteriota, Deferribacterota, Cyanobacteria) составляли 1% и менее от всего состава микробиоты. Статистически значимых различий в составе микробиоты у больных с СРК-Д и СРК-З не отмечалось, но у пациентов с СРК-З отмечалась меньшее микробное

разнообразие. Индекс альфа разнообразия Шеннона у больных с СРК-Д составлял 2,74 и был статистически значимо выше, чем у больных с СРК-З -1,55 ($p=0,01$).

3. Между составом микробиоты и уровнем зонулина отмечается статистически значимая корреляционная зависимость. Снижение доли бактерий Firmicutes и повышение бактерий Proteobacteria приводит к увеличению уровня зонулина в кале. ROC взаимосвязь между отношением доли Proteobacteria/ Firmicutes и повышением уровнем зонулина в кале выше 110 нг/мл составляла – $AUC_{\text{ROC}}=0,712(0,531-0,854; \text{ДИ } 95\%), p=0,02$. ОР повышение зонулина более 110 нг/мл и долей Firmicutes $\leq 68,8\%$ составляет 7,17(1,08-47,6 ДИ 95%; $p=0,041$), ОР при доли Proteobacteria $>45,8\%$ - 2,69(1,29-5,37 ДИ 95%; $p=0,009$), ОР при уровне Clostridia $\leq 62,9\%$ - 5,25(1,46-18,9 ДИ 95%; $p=0,011$), ОР при уровне Gammaproteobacteria $>45,6\%$ - 2,38(1,13-5,02 ДИ 95%; $p=0,023$).

4. Применение пробиотика у больных с функциональными заболеваниями кишечника снижает уровень зонулина в кале 82,3(73,9-93,9) нг/мл ($p\leq 0,05$), в т.ч. у больных с СРК-Д до 67,8 нг/мл ($p\leq 0,05$), у больных с функциональной диарей до 81,1 нг/мл ($p\leq 0,05$), у больных с функциональным запором до 92,8 нг/мл ($p\leq 0,1$) и больных с СРК-З до 79,1 нг/мл ($p\leq 0,1$). У больных с СРК-З уровень зонулина в кале восстановился до нормальных значений у 23(85%), $p=0,004$; функциональным запором у 22(85%), $p=0,003$; с СРК-Д у 23(82%) больных, $p=0,0001$; у больных с функциональной диарей у 20(74%), $p=0,0003$.

5. Применение пробиотика приводило к изменению состава микробиоты. У больных СРК-Д мы отметили снижение уровня Proteobacteria с 52,5% до 14,7 ($p\leq 0,1$) и повышение уровня Firmicutes с 37,8% до 60,4% ($p\leq 0,1$). При этом, Campylobacterota снизился с 0,074% до 0,024% и Patescibacteria с 0,024% до 0,007% ($p\leq 0,05$). Статистически значимо увеличились Clostridia с 21,9% до 56,3% ($p\leq 0,05$), снизились Enterobacterales с 52,0% до 14,1% ($p\leq 0,05$). У пациентов с СРК-З отмечалось так же снижение количества Proteobacteria с 53,8% до 20,2% ($p\leq 0,1$) и увеличение Firmicutes с 37,2% до 69% ($p\leq 0,1$). Уменьшилась доля Gammaproteobacteria с 53,8% до 20,1% ($p\leq 0,1$) и увеличилась Clostridia с 35,6% до 64,6% ($p\leq 0,1$). Микробное разнообразие увеличилось за счет Campylobacteria и KD4_96. Индекс альфа разнообразия Шеннона (ИШ) у больных с СРК-Д увеличился с 2,74 до 3,01 ($p=0,07$), с СРК-З вырос до 2,68 ($p=0,03$).

6. Применение мультиштаммового пробиотика приводит к положительной динамике основных клинических проявлений функциональных заболеваний кишечника по шкале GSRS. У больных с СРК-Д и СРК-З отмечалась статистически значимое снижение симптомов боли с 12,36 до 4,56 баллов ($p\leq 0,05$), а у больных СРК-З с 13,24 до 3,66 баллов ($p\leq 0,05$). Диарейного синдрома с 15,24 до 5,04 баллов ($p\leq 0,05$), а у больных с СРК-З и симптомов запора с 15,85 до 4,43 баллов ($p\leq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В план обследования больных с функциональными заболеваниями кишечника необходимо включать определение уровня зонулина в кале, как одного из критериев нарушения межклеточных взаимодействий и кишечной проницаемости.
2. Повышение уровня зонулина в кале у больных с функциональными заболеваниями кишечника является дополнительным критерием к назначению мультиштаммового пробиотика у больных функциональными заболеваниями кишечника.
3. Изменение в микробиоте кишечника отношения Proteobacteria/Firmicutes более 1,0 можно расценивать как один из признаков нарушения микробиоты при СРК.
4. Необходимо включать пробиотики в состав комплексной терапии функциональных заболеваний кишечника для повышения эффективности проводимой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зонулин-регулируемая барьерная функция кишечника и полиморбидность / Халаиджева К. Н., Дроздов В. Н., Ших Е. В., Лазебник Л.Б. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198. – №2. – С. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-111-120
2. Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей / В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, А.А. Астаповский, **К.Н. Халаиджева**, С.А. Соловьева, О.Б. Дорогун // **Вопросы питания.** – 2023. – Т.92. - №2. - С.92–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103. [Scopus]
3. Особенности влияния пробиотика, содержащего lactobacillus и Bifidobacterium, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Никитина Н.В., Астрашкова О.В., [и др.] // **Терапевтический архив.** – 2024. – Т.96. - №4. - С. 356–363 DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202690> [Scopus]
4. Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. // **Медицинский совет.** – 2023. – Т.17. - №8. - С. 189–195. DOI: 10.21518/ms2023-127. [Scopus]
5. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника / **Халаиджева К.Н.**, 132 Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. // **Медицинский совет.** – 2023. – Т.17. - №6. - С. 275–280. DOI: 10.21518/ms2022-044.
6. Влияние мультиштаммового пробиотика на уровень зонулина в кале и клинические проявления функциональных заболеваний кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Астаповский А.А., Никитина Н.В., [и др.] // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2024. – №2. – С. 30-36. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ФЗК – функциональные заболевания кишечника

МПК – межклеточные плотные контакты

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

ФЗ – функциональный запор

ФД – функциональная диарея

ИШ – индекс Шенона

ИП – избирательная проницаемость